

MOGUĆNOST FARMAKOMODULACIJE HIPERSENZITIVNOG RINITISA UDRUŽENOG SA NAZALNOM POLIPOZOM

Dejan URSULOVIĆ, Ljiljana JANOŠEVIĆ i Slobodanka JANOŠEVIĆ

Institut za medicinu rada i Institut za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije i Institut za socijalnu medicinu, statistiku i istraživanja u zdravstvu Medicinskog fakulteta u Beogradu

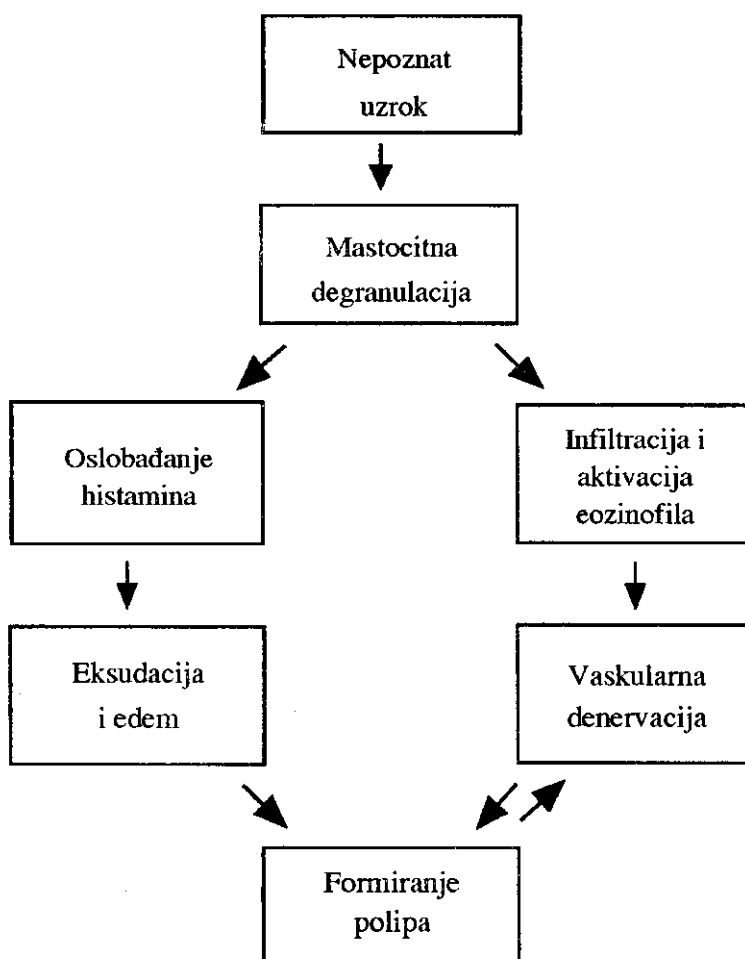
Pokušaji medikamentoznog lečenja hipersenzitivnog rinitisa, udruženog sa nazalnom polipozom, usmereni su u pravcu redukovanja broja aktiviranih mastocita i/ili eozinofila i nivoa njihovih medijatora. Cilj našeg istraživanja bio je da se ispita efekat primene lokalnog kortikosteroida na broj eozinofila u nazalnom sekretu bolesnika sa hipersenzitivnim rinitisom, udruženim sa nazalnom polipozom. Studija je bila prospektivna i kontrolisana i obuhvatila je 13 bolesnika sa hipersenzitivnim rinitisom, udruženim sa nazalnom polipozom, od kojih je 10 činilo eksperimentalnu grupu, a tri kontrolnu grupu. Lokalni kortikosteroid, beklometazon dipropionat u vodenom nazalnom spreju, ordiniran je na 12 časova u pojedinačnoj dozi od 200 mikrograma bolesnicima eksperimentalne grupe tokom 6 meseci. Obe grupe su redovno kontrolisane lokalnim otorinolaringološkim pregledom i citološkim pregledom nazalnog sekreta. Tokom tretmana je utvrđeno visokoznačajno smanjenje broja eozinofila nazalnog sekreta kod bolesnika eksperimentalne grupe, što nije bio slučaj sa bolesnicima kontrolne grupe. Naši rezultati pokazuju da kod hipersenzitivnih oblika hroničnog rinitisa, udruženog sa nazalnom polipozom, primena lokalnog kortikosteroida značajno smanjuje broj eozinofila u nazalnom sekretu i na taj način verovatno utiče na patogenezu inflamatornog procesa.

Ključne reči: beklometazon dipropionat, eozinofili, hipersenzitivni rinitis, nazalna polipoza

Uvod

Znatna učestalost pojavljivanja i nedovoljno poznata etiopatogeneza stavljaju nazalnu polipozu u red aktuelnih sociomedicinskih i naučnih problema savremene medicine (*Janošević i Janošević, 1993*). Od nazalne polipoze oboljeva od 2 do 28 procenata populacije, a danas poznati metodi medikamentoznog i hirurškog lečenja nisu u stanju da obezbede trajno izlečenje u

znatnog broja bolesnika (*Hoseman et al., 1994*). Brojne su teorije koje pridaju značaj inflamatornim ćelijama u nastanku nazalnih polipa (shema 1) (*Mygind, 1990*). Jedna od patohistoloških karakteristika nazalnih polipa je tkivna eozinofilija. Eozinofilija u tkivu polipa je prisutna kod 80 do 90 procenta svih slučajeva ovog oboljenja (*Kramer and Rasp, 1999*), a u nazalnom sekretu kod 90% bolesnika sa nazalnom polipozom (*Ursulović i sar., 2000*). Odložena apoptoza (programirana ćelijska smrt) eozinofila verovatno ima značajnu ulogu u nastanku tkivne eozinofilije (*Kramer and Rasp, 1999*). Eozinofili imaju važnu ulogu u denervaciji edematozne nazalne mukoze čime stvaraju uslove za formiranje polipa (*Mygind, 1990*).



Shema 1. Pojednostavljena hipoteza patogeneze nazalne polipoze (*Durham, 1994*)

Cilj rada

Cilj rada bio je da se ispita uticaj lokalne primene lokalnih kortikosteroida na nazalnu eozinofiliju bolesnika kod kojih je hipersenzitivni rinitis udružen sa nazalnom polipozom.

Materijal i metode

Po svom karakteru sudija je bila prospektivna i kontrolisana. Rađenaje u Rinoalergološkom odseku Instituta za otorinolarinogologiju i maksilofacialnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije.

Ukupno je ispitano 13 bolesnika oba pola sa hipersenzitivnim rinitisom. U odnosu na primenjeni tretman, bolesnici su bili podeljeni u dve grupe. U prvoj grupi (eksperimentalnoj) je bilo 10 kod kojih je hipersenzitivni rinitis bio udružen sa nazalnom polipozom. U drugoj grupi (kontrolnoj) je bilo 3 kod kojih je hipersenzitivni rinitis bio udružen sa nazalnom polipozom. Iz studije su isključeni bolesnici sa neinflamatornim oboljenjima gornjih i donjih disajnih puteva, kao i bolesnici sa oboljenjima i stanjima koja mogu da utiču na rezultate rada (hipertireoidizam, hipotireoidizam, trudnoća ili drugi hormonalni disbalansi). Panel dijagnostičkih metoda se sastojao iz: (I) porodične i lične anamneze i anamneze sadašnje bolesti u kojoj je posebna pažnja posvećena aktuelno prisutnim simptomima bolesti, (II) kliničkog pregleda (otorinolarinološki, a po potrebi radiografski, internistički i drugi pregledi), (III) alergološkog testiranja (kutani prik test na standardne respiratorne i nutritivne alergene), (IV) mikrobiološkog pregleda sekreta respiratornog trakta i fecesa na bakterije i mikoze, kao i pregled fecesa na helminte, i (V) citološkog ispitivanja nazalnog sekreta sa naglaskom na nalaz eozinofilnih leukocita.

Citološko ispitivanje nazalnog sekreta se sastojalo iz brisa prednjih partija donje nazalne konhe, razmaz je bojen Lajšman bojom, a dobijeni preparat je pregledan svetlosnim mikroskopom, uvećanjem do 1000 puta. Kriterijum za dijagnozu nazalne eozinofilije bilo je prisustvo više od 10% eozinofila. Citološko ispitivanje je ponavljano u slučaju suspektne eozinofilije (>5% - 10 %).

Bolesnici eksperimentalne grupe su tretirani beklometazon dipropionatom u obliku vodenog spreja tokom 6 meseci. Dnevna doza je bila 400 mikrograma, dok je pojedinačna doza iznosila 200 mikrograma dva puta dnevno, ujutro i uveče. Bolesnici kontrolne grupe nisu bili ni pod kakvim tretmanom.

Tokom istraživanja bolesnici su redovno kontrolisani otorinolarinološkim pregledima i citoloskim pregledima nazalnog sekreta. Bolesnicima eksperimentalne grupe su rađena 4 citološka pregleda, dok su bolesnicima kontrolne grupe rađena 3 citološka pregleda. U eksperimentalnoj grupi, prvi pregled je prethodio tretmanu beklometazonom (bazalni pregled), drugi pregled je bio posle šestonedelnog tretmana (prva kontrola), treći pregled je bio

posle tromesečnog tretmana (druga kontrola), a četvrti posle šestomesečnog tretmana (treća kontrola). U kontrolnoj grupi prvi pregled je bio na početku istraživanja (bazalni pregled), drugi pregled je bio 3 dana posle bazalnog pregleda, a treći pregled je bio 7 dana posle bazalnog pregleda.

Bolesnici su poređeni unutargrupno i međugrupno. U statističkoj obradi rezultata korišćene su metode deskriptivne i analitičke statistike. Primenjene su mere centralne tendencije (aritmetička sredina i medijana), mere varijabiliteta (standardna devijacija i koeficijent varijacije), a za ispitivanje razlike korišćeni su parametarski metodi (t test) i neparametarski metodi (Fridmanov hi kvadrat test, test ekvivalentnih parova i test sume rangova). Za nivo značajnosti uzeta je verovatnoća od **95%**.

Rezultati

Rezultati istraživanja efekta lokalnog kortikosteroidnog tretmana na nazalnu eozinofiliju bolesnika kod kojih je hipersenzitivni rinitis udružen sa nazalnom polipozom su prikazani u tabeli 1.

Tabela 1. Statistički parametri broja eozinofila u nazalnom sekretu

Rinitis	Citološko ispitivanje	Statistički parametri				
		n	x	sd	cv	med.
Polipoza	Pregled BN	3	30.00	9.17	30.57	28.00
	Pregled 2	3	30.00	7.00	23.33	27.00
	Pregled 3	3	30.33	9.07	29.90	29.00
	Pregled BT	10	31.20	6.07	19.45	29.50
	Kontrola 1	10	3.80	0.79	20.79	4.00
	Kontrola 2	10	1.30	1.06	81.54	1.00
	Kontrola 3	10	0.60	0.52	86.67	1.00

BNT=bazalni pregled netretiranih pacijenata; BT=bazalni pregled tretiranih pacijenata;

^ap<0.01 prema kontroli 1, kontroli 2 i kontroli 3; ^bp<0.01 prema kontroli 2 i kontroli 3.

Diskusija

Na bazalnom pregledu broj eozinofila nije bio značajno različit između podgrupa tretiranih i netretiranih bolesnika kod kojih je hipersenzitivni rinitis bio udružen sa nazalnom polipozom. Prvo značajno smanjenje broja eozinofila u nazalnom sekretu je zabeleženo posle šestonedelnog tretmana. Daljim tretmanom broj eozinofila se takođe smanjivao, tako da je zabeležena značajna razlika između vrednosti posle šestonedelnog i tromesečnog tretmana. Međutim, razlika u broju eozinofila nije bila značajna posle

tromesečnog i šestomesečnog tretmana. Kod bolesnika, kod kojih je hipersenzitivni rinitis bio udružen sa nazalnom polipozom, šestonedeljni tretman beklometazonom je smanjio broj eozinofila u nazalnom sekretu na manje od 5%. Naši rezultati pokazuju da lokalno primenjen beklometazon izaziva značajno smanjenje u broju eozinofila nazalnog sekreta kod bolesnika sa nazalnom polipozom što je u skladu sa literaturom (*Cauwenberge, 2000; Tingsgaard et al, 1999*). *Saundres et al. (1999)* navode smanjenje broja eozinofila nazalnog sekreta kod bolesnika sa nazalnom polipozom posle dvonedeljnog tretmana lokalnim kortikostikosteroidom. Odložena apoptoza eozinofila je moguć faktor u nastanku eozinofilije kod ove vrste oboljenja i sve je više činjenica koje potkrepljuju mogućnost nastanka programirane ćelijske smrti eozinofila u nazalnim polipima dejstvom lokalnih kortikosteroida (*Simon, 2000*).

Tokom tretmana beklometazonom zabeležen je dobar odgovor do drugog kontrolnog pregleda, dok razlika između broja eozinofila u nazalnom sekretu između drugog i trećeg kontrolnog pregleda nije bila značajna. Bolesnici kod kojih je hipersenzitivni rinitis udružen sa nazalnom polipozom imaju visokoznačajno veći broj eozinofila u nazalnom sekretu nego bolesnici sa izolovanim hipersenzitivnim rinitisom (*Ursulović i sar., 2000*). *Beck et al. (1990)* navode da je zastupljenost eozinofila u nazalnim polipima intenzivnija nego u nazalnoj mukozi bolesnika sa izolovanim rinitisom. Rinitis udružen sa nazalnom polipozom predstavlja komplikaciju osnovnog oboljenja, tj. izolovanog rinitisa. S obzirom da smo bolesnike sa osnovnim oboljenjem i njegovom komplikacijom tretirali dozom beklometazona koja je uobičajena u tretmanu izolovanog rinitisa nismo mogli da očekujemo značajno smanjenje broja eozinofila u nazalnom sekretu tokom celokupnog tretmana. Literatura beleži slične stavove, a pojedini strani autori uspešno leče nazalnu polipozu značajno većim dozama lokalnih kortikosteroida nego što je uobičajeno u terapiji izolovanih rinitisa (*Mygind et al., 1997*).

Zaključak

1. Citodijagnostika eozinofila u nazalnom sekretu je koristan i efikasan metod za objektivnu subklasifikaciju hroničnih rinitisa.
2. Kod bolesnika sa izolovanim hipersenzitivnim rinitisom sedmodnevni lokalni tretman beklometazonom smanjuje broj eozinofila nazalnog sekreta na manje od 5%.
3. Lokalni šestonedeljni tretman beklometazonom bolesnika kod kojih je hipersenzitivni rinitis udružen sa nazalnom polipozom smanjuje broj eozinofila nazalnog sekreta na manje od 5%.
4. Lokalni tretman beklometazonom hipersenzitivnih oblika hroničnog rinitisa značajno smanjuje broj eozinofila nazalnog sekreta čime verovatno vrši modulaciju ovog inflamatornog procesa.

Literatura

Beck, L., Stellato, C. and Beall, D. (1990). Detection of the chemokine RANTES and endothelial adhesion molecules in nasal polyps. *J. Allergy Clin. Immunol.*, *98*, 766-780.

Cauwenberge, P. V. (2000). Intranasal steroids: friends of foes? *Allergy*, *55*, 5-24.

Durham, SR. (1994). Effect of intranasal corticosteroid treatment on asthma in children and adults. *Allergy*, *54*, 124-131.

Hosemann, W., Gode, U. and Wagner, W. (1994). Epidemiology, pathophysiology of nasal polyposis, and spectrum of endonasal sinus surgery. *Am. J. Otolaryngol.*, *15*, 85-98.

Janošević, Lj. and Janošević, S. (1993). Diseases of the upper airways, in: Simić D. editor. Rational therapy. Naučna knjiga. Beograd. 333-363.

Kramer, MF. and Rasp, G. (1999). Nasal polyposis: eosinophils and interleukin-5. *Allergy*, *54*, 669-680.

Mygind, N. (1990). Nasal polyposis. *J. Allergy. Clin. Immunol.*, *86*, 827-829.

Mygind, N., Dahl, R. and Nielsen, LP. (1997). Effect of corticosteroids on nasal blockage in rhinitis measured by objective methods. *Allergy*, *52*, 39-44.

Saunders, MW., Wheatley, AH. and George, SJ. (1999). Do corticosteroids induce apoptosis in nasal polyp inflammatory cells? *In vivo* and *in vitro* studies. *Laryngoscope*, *109*, 785-790.

Simon, H.U. (2000). Eosinophil apoptosis - pathophysiology and therapeutic implications. *Allergy*, *55*, 910-915.

Tingsgaard, PK., Bock, T., Larsen, PL. and Tos, M. (1999). Topical budesonide treatment reduces endothelial expression of intercellular adhesion molecules (vascular cell adhesion molecule-1 and P-selectin) and eosinophil infiltration in nasal polyps. *Acta Otolaryngol.*, *119*, 362-368.

Ursulović, DD., Krejović, S., Janošević, Lj. and Janošević, S. (2000). Nasal secretory eosinophilia in chronic rhinitis. *Acta Otorhinolaryngologica Serbica*, *7*, 837-842.

POSSIBILITE DE LA PHARMACOMODULATION DE LA RHINITE HYPERSENSITIVE ASSOCIEE AVEC LA POLIPOSE NASALE

Dejan URSULOVIĆ, Ljiljana JANOŠEVIĆ et Slobodanka JANOŠEVIĆ

*Institut pour la medecine du travail et Institut oto-rhino-laryngologique et la
chirurgie maxilofaciale du Centre clinique de la Serbie et Institut pour la
medecine sociale statistique et recherches dans la sante de la
Faculte de Medecine de Belgrade*

Le but de ces recherches est d'examiner l'effet de l'application du corticosteroïde local sur le nombre d'éosinophiles dans le secret nasal des malades avec la rhinite hypersensitive associée avec la polypose nasale. L'étude comprend 13 malades avec la rhinite hypersensitive, associée avec la polypose nasale, dont dix

faisaient le groupe experimental. Le corticosteroide local (beclometason dipropionat dans le spray aqueux) est ordonne chaque 12 heures dans la dose particuliere de 200 microgramme aux malades du groupe experimental au cours de six mots. Au cours du traitement on a constate la reduction tres importante du nombre des eosinophiles du secret nasal chez les malades du groupe experimental.

Les mots des: Beclometason dipropionat, eosinophiles, rhinite hypersensitive, polipose nasale

POSSIBILITY OF PHARMACOMODULATION OF THE HYPERSENSITIVE RHINITIS JOINED WITH THE NASAL POLYPOSIS

Dejan URSULOVIĆ, Ljiljana JANOŠEVIĆ and Slobodanka JANOŠEVIĆ

Institute for Work Medicine and Institute for Otorhinolaryngology and Maxiofacial Surgery of the Clinic Center of Serbia and Institute for Social medicine, Statistics and Medical Research of the Medicine Faculty, Belgrade

The research goal is to examine the effects of the local corticosteroid application to the number of eosinophils in the nasal secretion of the patients with hypersensitive rhinitis joined with the nasal polyposis. The study comprises 13 patients with hypersensitive rhinitis joined with the nasal polyposis; 9 of them made up the experimental group. The local corticosteroid (beclomethasone dipropionate in water spray) was given at 12 hours in individual doses of 200 micrograms to the experimental group patients in six weeks. During the treatment it was confirmed that there was a highly important reduction of the number of eosinophils of the nasal secretion in the experimental group patients.

Key words: Beclomethasone dipropionate, eosinophil, hypersensitive rhinitis, nasal polyposis

Autor: Dr Dejan Ursulović, lekar, Institut za medicinu rada Kliničkog centra Srbije; kućna adresa: Beograd, Vojvode Stepe 278/10.

(Rad je Uredništvo primilo 12. juna 2001. godine)