

# Topikal İmidazolin Türevleri ve Oral Psödoefedrinin Dekonjestan Etkilerinin Sağlıklı Kişilerde Akustik Rinometri ile Değerlendirilmesi\*

A. Özdek, G. Övet, Ü. Bayız, R. Kılıç, E. Tarhan, H. Göçmen, E. Samim

## Evaluation of Decongestive Effect of Topical Imidazoline Derivatives and Oral Pseudoephedrine with Acoustic Rhinometry in Healthy Subjects

**Objectives:** To evaluate the decongestive effects of topical imidazoline derivatives and oral pseudoephedrine in healthy subjects and to compare their decongestive potentials by using acoustic rhinometry (AR).

**Materials and Methods:** Seven groups each containing 13 cases were included in this study. Each group was tested with one of the 7 test medications [5 different imidazoline derivatives (oxymetazoline 0.05%, indanazoline 1.18 mg/ml, xylometazoline 0.1%, tetrahydrozoline 0.1%, naphazoline 0.5 mg/ml), oral pseudoephedrine (60 mg) and physiologic saline]. AR measurements were conducted just before and 20, 40, 240 and 480 minutes after the administration of test medication [investigation time (IT) 0-4]. Measured total nasal volumes (tVOL) at each IT were compared with each other to evaluate the decongestive effect of each medication and to compare their decongestive potentials.

**Results:** Oral pseudoephedrine showed a decongestive effect only at IT3. All imidazoline derivatives showed significant nasal decongestion at IT1 and IT2. These decongestive effects have continued at IT3 for all imidazoline derivatives except indanazoline. No test medication showed nasal decongestion at IT4. Comparison of decongestive effects of medications with physiologic saline showed that a single dose oral pseudoephedrine has no superior decongestive effect than physiologic saline. The most potent decongestive effect was achieved with tetrahydrozoline.

**Conclusion:** As far as AR evaluations are concerned, one single dose of oral pseudoephedrine has no decongestive effect on healthy nasal mucosa. Tetrahydrozoline was found to be most potent nasal decongestant.

**Key Words:** Nasal decongestion, acoustic rhinometry, imidazoline derivatives, oral pseudoephedrine.

Turk Arch Otolaryngol, 2003; 41(1): 20-24

Dr. Ali Özdek, Dr. Gültekin Övet, Dr. Ünal Bayız, Dr. Rahmi Kılıç,  
Dr. Erkan Tarhan, Dr. Hakan Göçmen, Dr. Erdal Samim

S. B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği

\* Bu çalışma Rinoloji'de Yenilikler Sempozyumu'nda (5-9 Haziran 2002, Diyarbakır) poster bildiri olarak sunulmuştur.

## Özet

**Amaç:** Topikal imidazolin türevleri ve oral psödoefedrinin nazal mukozaya üzerindeki dekonjestan etkilerini sağlıklı kişilerde akustik rinometri (AR) ile objektif olarak değerlendirmek ve bu ilaçların etkinliklerini karşılaştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** On üç kişiden oluşan 7 farklı olgu grubunun her birine, 5 farklı imidazolin türevi (oksümetazolin %0.05, indanazolin 1.18 mg/ml, ksilometazolin %0.1, tetrahidrozolin %0.1 ve nafazolin 0.5 mg/ml), oral psödoefedrin (60 mg) ve plasebo olarak serum fizyolojik (SF) uygulandı. Test ilaçları uygulanmadan hemen önce ve uygulandıktan 20, 40, 240 ve 480 dakika sonra AR ölçümleri yapıldı [araştırma zamanı (AZ) 0-4]. Akustik rinometri ile elde edilen total nazal volüm (tVOL) değerleri her bir ilacın farklı zamanlardaki etkinliğini ve ilaçların birbirlerine göre etkinliklerini değerlendirmek için karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Her ilacın farklı zamanlardaki dekonjestan etkisi başlangıç ölçümü ile karşılaştırıldığında; oral psödoefedrinin sadece AZ3'te dekonjestan etki sağladığı görüldü. Tüm imidazolin türevlerinin AZ1 ve 2'de dekonjestan etki gösterdikleri, indanazolin dışındaki imidazolin türevleri için bu etkinin AZ3'te de devam ettiği, fakat AZ4'te hiçbir ilacın dekonjestan etkisinin kalmadığı görüldü. İlaçlar birbirleri ve SF ile karşılaştırıldığında AR ile ölçümlerde tek doz oral psödoefedrinin SF'den farklı bir dekonjesyon sağlamadığı görüldü. En güçlü dekonjestif etkiyi tetrahidrozolinin sağladığı tespit edildi.

**Sonuç:** Oral psödoefedrinin sağlıklı nazal mukozaya üzerine dekonjestif etkisi tespit edilememiştir. İmidazolin türevleri içerisinde en uzun ve en güçlü dekonjestif etkiyi tetrahidrozolin göstermektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Nazal dekonjesyon, akustik rinometri, imidazolin türevleri, oral psödoefedrin.

Türk Otolarengoloji Arşivi, 2003; 41(1): 20-24

## **Giriş**

Günümüzde nazal konjesyonla mücadelede kullanılan birçok oral ve topikal medikal ajan mevcuttur. Topikal olarak kullanılan dekonjestanlar genellikle dakikalar içerisinde hızlı bir etkinlik gösterirler. Topikal ajanların uzun süreli kullanımı lokal rebound konjesyona neden olabileceği gibi, mukoza-daki silia ve bezlerde hasara neden olabilir ve bazı sistemik semptomlar ortaya çıkabilir.<sup>1</sup> Buna karşılık oral dekonjestanlar rebound etkiye neden olmadıkları için daha uzun süreli kullanılabilmeyle beraber etkinlikleri değişkendir.<sup>1</sup>

KBB hekimleri nazal konjesyonun tedavisinde genellikle topikal imidazolin türevlerini ve oral psödoefedrin tercih etmektedirler. Bu ajanlar  $\alpha$ -adrenoseptor agonistidirler ve nazal mukoza üzerine vazokonstriktör ve dekonjestan etkiye sahiptirler. Nazal dekonjestanlar etkilerini venöz sinüzoidlerin konstrikasyonu ile sağlarlar. Bu ilaçların pek çoğunun uzun yıllardır tedavi amaçlı kullanılmasına rağmen etkinliklerini karşılaştıran çalışmaların sayısı oldukça sınırlıdır.<sup>2-4</sup>

Bu çalışmanın amacı, oral psödoefedrin ile bazı topikal imidazolin türevlerinin sağlıklı kişilerdeki dekonjestan etkinliklerini akustik rinometri (AR) yardımıyla objektif olarak araştırmaktır.

## **Gereç ve Yöntem**

Çalışma grubunu oluşturan hastalar, kliniğimize rinolojik rahatsızlıklar dışındaki semptomlar nedeniyle başvuran hastalar ve hastane personeli arasındaki gönüllü kişilerden seçildi. Üst solunum yolu enfeksiyonu olan, nazal dekonjesyon, faringeal eritem, nazal obstrüksiyon ve belirgin nazal anatomik bozukluk tespit edilen olgular çalışmaya dahil edilmedi. Son iki hafta içerisinde nazal konjesyona neden olabilecek ya da test ilaçları ile etkileşime girebilecek ilaç kullanmış olan olgular ve daha önce burun ya da sinüs cerrahisi geçirmiş olan olgular da çalışma dışı bırakıldı. Toplam olarak yaşları 17 ile 53 (ortalama 30.9) arasında değişen 91 olgu (41 erkek ve 50 kadın) çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar her bir grupta bir test ilaç denenecek şekilde rastgele 7 gruba dağıtıldı (her grupta 13 olgu olacak şekilde). Çalışmada olgu gruplarına 5 farklı topikal imidazolin türevi (oksimetazolin %0.05, indanazolin 1.18 mg/ml, ksilometazolin %0.1, tetrahidrozolin %0.1 ve nafazolin 0.5 mg/ml), oral psödoefedrin (60 mg) ve plasebo olarak serum fizyolojik (SF) uygulandı.

AR ölçümleri olgular ölçüm odasına alındıktan sonra 20 dakika dinlendirilerek mümkün olduğunca aynı oda sıcaklığında (21-23°C) yapılmıştır. Ölçümler öncesinde olguların ağır fiziksel aktivitelerde bulunmaları engellenmiştir. Ölçümler olgular dik ve oturur pozisyonda olarak yapılmıştır.

Her bir test ilacı 13 olguda kullanılmıştır. İlk ölçüm test ilacı tatbikinden önce yapılmış ve bu ölçüm başlangıç ölçümü ve 0. araştırma zamanı (AZ) ölçümü olarak kaydedilmiştir. İlk ölçümden sonra topikal ilaçlar ve SF her iki burun deliğine 0.3 ml olarak insülin enjektörü ile burun tabanı ile 45 derece açı yapacak şekilde püskürtülmüş, oral psödoefedrin 60 mg'lık tablet şeklinde hastalara tek doz, kahvaltı sonrası ağızdan içirilmiştir. Hangi ilacın verildiği olgular tarafından bilinmezken, ölçümleri yapan hekimin bilgisi dahilinde ilaçlar verilmiştir. Test ilaçlarının verilmesinden sonra AR ölçümleri 20. dakikada (AZ1), 40. dakikada (AZ2), 240. dakikada (AZ3) ve 480. dakikada (AZ4) tekrarlanmıştır.

AR değerlendirmesi için kliniğimizde bulunan Eccovision Acoustic Rhinometry (Hood Laboratories, Pembroke, Mass.) sistemi kullanılmıştır. AR sistemi bir ses jeneratörü, bir dalga tüpü, eksternal nazal adaptör ve bir mikrofondan oluşmaktadır. Nazal kaviteden yansıyan ses dalgaları amplifiye edilerek, bir filtreden geçirilmekte ve bilgisayar ortamında değerlendirilmektedir. Ölçümler sırasında her burun deliği için 23 ile 76 mm arasındaki minimal kesitsel alan (MKA) ve nazal volüm kaydedilmiştir. Bu değerler AR cihazının soft-ware programında ölçüm sonucu olarak verilmektedir. Her burun deliği için 3 ayrı ölçüm yapılarak bunların ortalaması alınmış ve her iki burun deliği için hesaplanan volüm değerinin toplanması ile total nazal volüm (tVOL) el-

de edilmiştir. Çalışmada sadece tVOL değerleri kullanılmıştır.

### İstatistik çalışması

Tüm istatistiksel analizler bilgisayar ortamında SPSS 9.0 programı ile yapılmıştır. Her test ilacı uygulaması sonrası farklı araştırma zamanlarındaki ölçümlerinin başlangıç değeri ile karşılaştırılmasında Student *t* testi kullanılmıştır. Test ilaçlarının birbirleri ile etkinliklerinin her bir araştırma zamanındaki karşılaştırılması için tek yönlü ANOVA ve Tukey post-hoc testi kullanılmıştır. Her iki analiz içinde p değerinin 0.05 ten küçük bulunması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### Bulgular

Olgu grupları arasında yaş, cinsiyet ve başlangıç tVOL değerleri açısından istatistiksel bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 1).

**Tablo 1.** Olguların demografik özellikleri.

	Yaş	Cinsiyet (E/K)	tVOL-AZ0
Oksimetazolin	29.1	6/7	22.52
İndanazolin	34.2	6/7	18.33
Ksilometazolin	32.4	5/7	19.29
Tetrahidrozolin	31.7	6/7	18.61
Nafazolin	29.1	6/8	17.23
Psödoefedrin	31.1	6/7	17.74
Serum fizyolojik	30.9	6/7	17.41
P değeri	0.3343	0.7892	0.0749

tVOL-AZ0: Başlangıç total nazal volümü

**Tablo 2.** İlaç gruplarına göre tüm AZ'lerde ortalama tVOL.

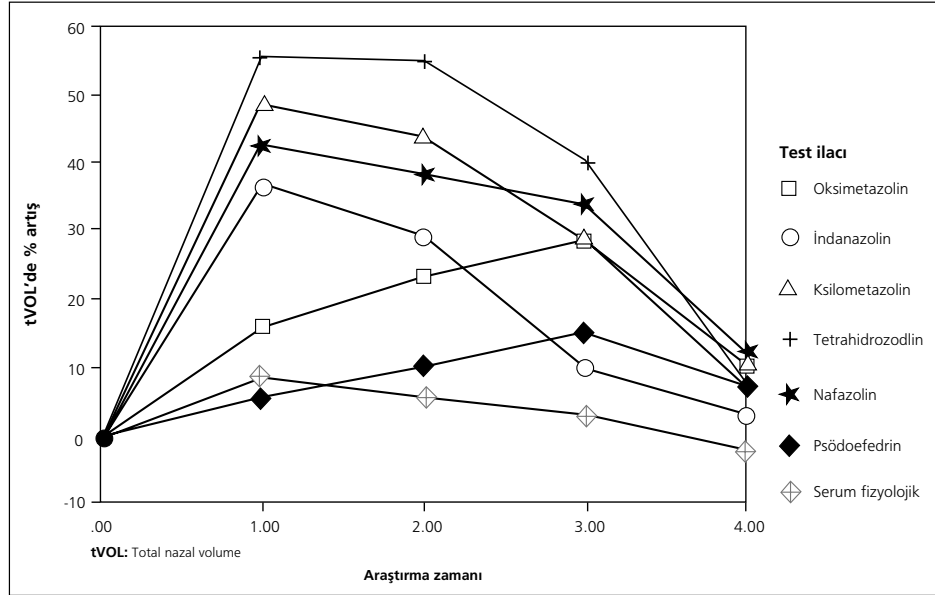
Test ilacı	AZ0		AZ1			AZ2			AZ3			AZ4		
	tVOL	SE	tVOL	SE	p	tVOL	SE	p	tVOL	SE	p	tVOL	SE	p
Oksimetazolin %0.05	22.52	1.54	25.90	1.71	0.003	27.81	2.22	0.001	28.39	2.41	0.011	23.59	1.30	0.348
İndanazolin 1.18 mg/ml	18.33	1.40	24.35	1.56	0.000	22.22	0.82	0.034	19.02	0.94	0.652	17.78	0.90	0.739
Ksilometazolin %0.1	19.29	1.42	27.73	1.48	0.000	26.61	1.07	0.000	23.41	0.94	0.030	20.28	0.92	0.494
Tetrahidrozolin %0.1	18.61	1.28	28.46	1.45	0.000	27.69	0.79	0.000	25.09	1.11	0.002	19.51	1.11	0.467
Nafazolin 0.5 mg/ml	17.23	1.38	23.59	1.06	0.000	22.99	0.93	0.000	21.99	0.77	0.001	18.46	0.76	0.318
Psödoefedrin 60 mg	17.74	0.74	18.51	0.55	0.263	19.20	0.71	0.091	20.12	0.69	0.004	18.78	0.63	0.178
SF %0.9	17.41	1.07	18.02	0.91	0.436	17.97	0.96	0.521	17.73	1.08	0.678	16.83	1.02	0.454

tVOL: Total nazal volümü; AZ: Araştırma zamanı; SE: Standart hata; SF: Serum fizyolojik

Her bir test ilacı grubu için AZ0 ile 4 arasında elde edilen ortalama tVOL değerleri Tablo 2'de verilmiştir. SF'nin hiçbir AZ'de, tVOL üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı açıkça görülmektedir. Oral psödoefedrin ise başlangıç ölçümleri ile karşılaştırıldığında sadece AZ3'te anlamlı bir tVOL artışına neden olmuştur (p=0.004). İmidazolin türevlerinin etkinlikleri başlangıç ölçümleri ile karşılaştırıldığında hepsinin AZ1 ve 2'de anlamlı bir tVOL artışına neden olduğu tespit edilmiştir. AZ3'e gelindiğinde indanazoline 1.18 mg/ml dışında tüm imidazolin türevlerinin etkinliğinin devam ettiği görülmüştür. AZ4'te ise hiçbir imidazolin türevinin dekonjestif etkisinin devam etmediği tespit edilmiştir.

Şekil 1'de test ilaçlarının tüm AZ'lerinde nazal tVOL'de sağladıkları artış yüzdesi grafik olarak verilmiştir. Tüm ilaçlar içerisinde maksimum dekonjestif etki AZ1'de tVOL'de %55'lik artışla topikal tetrahidrozolin %0.1 ile sağlanmıştır. Tüm imidazolin türevleri tek grup olarak ele alındığında maksimum dekonjestif etki AZ1'de tVOL'de %40'lık artış şeklinde görülmüştür. İndanazolin 1.18 mg/ml, nafazolin 0.5 mg/ml, ksilometazolin %0.05 ve tetrahidrozolin %0.1'in maksimum dekonjestif etkileri AZ1'de gözlenirken oksimetazolin %0.05 ve oral psödoefedrinin maksimum dekonjestif etkileri AZ3'te gözlenmiştir.

Tüm ilaçların dekonjestif etkileri çoklu karşılaştırma yöntemleri kullanılarak SF ile karşılaştırıldığında oral psödoefedrinin dekonjestif etkisinin hiçbir AZ'de SF'den istatistiksel olarak farklı olmadığı



Şekil 1. İlaç gruplarının tüm AZ'lerde tVOL'deki yüzde artışı.

görülmüştür ( $p>0.05$ ). İmidazolin türevleri içerisinde ise AZ3'e gelindiğinde sadece tetrahidrozodlin %0.1'in dekonjestif etkisinin tespit edildiği, AZ4'te ise hiçbir test ilacının SF'ye göre dekonjestif etki göstermediği görülmüştür ( $p>0.05$ ).

## Tartışma

AR ilk kez 1989'da Hilberg ve ark.<sup>5</sup> tarafından nazal volüm ve kesitsel alanı hesaplamak için kullanılmıştır. AR'nin nazal anatomiyi değerlendirmek için etkin bir yöntem olduğu bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) karşılaştırmalı çalışmalarla gösterilmiştir.<sup>6,7</sup> Farklı ilaçların (dekonjestanlar ve antihistaminikler gibi) sebep olduğu nazal volüm değişikliklerinin de AR ile tespiti mümkündür.<sup>8-11</sup>

Yaptığımız çalışmada tüm imidazolin türevleri 20. dakikada da belirgin bir nazal dekonjesyona neden olurken, bu etkinin oral psödoefedrinle ancak 4. saatte ortaya çıktığını gözlemledik. Bu bulgu topikal dekonjestanların oral psödoefedrine göre daha hızlı bir nazal dekonjesyon sağladığını göstermektedir. İlaç üreticilerinin oral psödoefedrin kullanımını için önermiş oldukları pozoloji (8 saatte bir 60

mg'lık tablet) ile bizim bulgularımız uyuşmamaktadır. Bizim çalışmamızda psödoefedrinin nazal dekonjestif etkisinin 8. saate dek sürmediği tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra, oral psödoefedrinin 4. saat sonunda başlangıç zamanına göre belirgin bir nazal dekonjestif etkisi tespit edilmesine rağmen, bu oran SF'nin etkisinden farklı değildir ( $p=0.074$ ). Taverne ve ark.<sup>4</sup> ise soğuk algınlığı bulunan bir grup hastada, 1999'da yaptıkları çalışmada, bizim çalışmamızdan farklı olarak, oral psödoefedrinin plaseboya göre etkin bir nazal dekonjesyona sebep olduğunu tespit etmişlerdir. Bu iki çalışmadaki farklılığın olgu gruplarının seçiminden kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz. Akut riniti olan hastalarda mukozal kan akımının daha fazla olması nedeniyle,<sup>12</sup> oral psödoefedrinin dekonjestan etkisinin hastalıklı ve sağlıklı mukozada farklı olabileceği kanaatindeyiz. Ancak literatürde bu düşüncemizi destekleyecek yönde bir çalışma bulunmamaktadır. Diğer taraftan çalışma gruplarındaki olgu sayılarının az olması nedeniyle sonuçlarımız hakkında kesin bir yargıda bulunmak sağlıklı olmayacaktır. Çalışmamızda göz önünde bulundurulması gereken diğer bir nokta ise oral psödoefedrinin tek doz kullanılmış olmasıdır. İlacın sistemik kullanılması nedeniyle tek doz veya

tekrarlanan dozlarla alınmasının sonuçları etkileyebileceği de akılda tutulmalıdır.

Hochban ve ark.,<sup>3</sup> 1999'da yaptıkları çalışmada oksimetazolinin 8. saatte bile hala dekonjestif etkisinin devam ettiğini tespit etmiş olmalarına rağmen, bizim çalışmamızda hiçbir imidazolin türevinin 8. saat sonunda dekonjestif etkiye sahip olmadığı tespit edilmiştir.

Yaptığımız çalışmada indanazolinin 4. saat sonunda dekonjestif etkisinin devam etmediğini gördük. Dekonjestif etkinin erken başlaması ve kısa sürmesi nedeniyle indanazolinin kısa süreli diagnostik işlemler için kullanımın uygun olacağını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; AR ile elde edilen verilerin değerlendirilip birbirleri ile karşılaştırıldığı bu çalışma, 1-test edilen tüm imidazolin türevlerinin oral psödoefedrine göre daha hızlı etki gösterdiğini, 2- sağlıklı burun mukozasında oral psödoefedrinin dekonjestif etkisinin SF'den farklı olmadığını, 3- test edilen tüm ilaçların dekonjestif etkilerinin kabul edilen aksine, 8 saatten daha az sürdüğünü, ve 4-test edilen ilaçlar içerisinde en güçlü nazal dekonjestan etkiye sahip olan ilacın tetrahidrozolin %0.1 oduğunu ortaya koymuştur. Ancak çalışma gruplarındaki olgu sayılarının az olduğu göz önünde bulundurulduğunda olgu sayılarının çok daha fazla olduğu gruplarla benzer çalışmaların yapılmasıyla daha kesin yargıya varabilmek mümkün olacaktır.

#### Kaynaklar

1. **Krause HF.** Antihistamines and decongestants. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 107: 835-40.
2. **Smith MB, Feldman W.** Over -the-counter cold medications. A critical review of clinical trials between 1950 and 1991. *JAMA* 1993; 269: 2258-63.
3. **Hochban W, Althoff H, Ziegler A.** Nasal decongestion with imidazole derivatives: acoustic rhinometry measurements. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 7-12.
4. **Taverner D, Danz C, Economos D.** The effects of oral pseudoephedrine on nasal patency in the common cold: a double-blind single-dose placebo-controlled trial. *Clin Otolaryngol* 1999; 24: 47-51.
5. **Hilberg O, Jackson AC, Swift DL, Pedersen OF.** Acoustic rhinometry: evaluation of nasal cavity geometry by acoustic reflection. *J Appl Physiol* 1989; 66: 295-303.
6. **Min YG, Jang YJ.** Measurements of cross-sectional area of the nasal cavity by acoustic rhinometry and CT scanning. *Laryngoscope* 1995; 105: 757-9.
7. **Hilberg O, Jensen FT, Pedersen OF.** Nasal airway geometry: comparison between acoustic reflections and magnetic resonance scanning. *J Appl Physiol* 1993; 75: 2811-9.
8. **Yamagiwa M.** Acoustic evaluation of the efficacy of medical therapy for allergic nasal obstruction. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997; 254 Suppl 1: S82-4.
9. **Taverner D, Bickford L, Shakib S, Tonkin A.** Evaluation of the dose-response relationship for intra-nasal oxymetazoline hydrochloride in normal adults. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 509-13.
10. **McLeod RL, Mingo GG, Herczku C, et al.** Changes in nasal resistance and nasal geometry using pressure and acoustic rhinometry in a feline model of nasal congestion. *Am J Rhinol* 1999; 13: 375-83.
11. **Grymer LF.** Clinical applications of acoustic rhinometry. *Rhinol Suppl* 2000; 16: 35-43.
12. **Bende M.** The effect of topical decongestant on blood flow in normal and infected nasal mucosa. *Acta Otolaryngol* 1983; 96: 523-7.

İletişim Adresi: Dr. Ali Özdek

İşçi Blokları Mab. Özgür-Anıl Sitesi A Blok D: 30

100. Yıl 06530 ANKARA

Tel: (0312) 285 20 18

Faks: (0312) 468 62 68

e-posta: ozdek@ttnet.net.tr