

## DERLEME / REVIEW ARTICLE

# Nazal Spreylerde Kullanılan Benzalkonyum Kloridin Mukozal Etkileri

N. Keleş

### Mucosal Effects of Benzalkonium Chloride Used in Nasal Sprays

There are several topical nasal aqueous and suspension delivery systems available for pharmacological agents such as vasoconstrictors, ipratropium bromide, cromolyn and glucocorticosteroids. Benzalkonium chloride is a quaternary ammonium antimicrobial agent included in some nasal solutions to prevent growth of bacteria. However, controversy still exists about the effect of benzalkonium chloride (BKC), a preservative in many nasal sprays, on human nasal mucosa.

In this article, recent literature about possible adverse biologic effects of benzalkonium chloride as a nasal spray preservative will be summarized by evaluating its effects on nasal mucociliary transport system.

**Key Words:** Topical nasal drugs, preservatives, benzalkonium chloride.

### Özet

Vazokonstriktörler, ipratropium bromide, kromolin ve glukokortikoidler gibi farmakolojik ajanların kullanımı için çok çeşitli topikal nazal aköz ya da süspansiyon taşıma sistemleri mevcuttur. Benzalkonyum klorid (BKK) bazı nazal solüsyonlarda bakteri üremesini kontrol etmek amacıyla kullanılan antimikrobiyal özellikli bir kuarterner amonyumdur. Ancak, pek çok nazal sprejde koruyucu olarak kullanılan benzalkonyum kloridin nazal mukoza üzerindeki etkileri hakkında halen farklı görüşler bulunmaktadır.

Bu raporda, nazal spreylerde koruyucu olarak kullanılan BKK'nın nazal mukozadaki biyolojik etkileri hakkındaki literatür bilgileri gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Topikal nazal ilaçlar, koruyucular, benzalkonyum klorid.

Türk Arch Otolaryngol, 2003; 41(1): 31-35

Türk Otolarengoloji Arşivi, 2003; 41(1): 31-35

### Giriş

Mukosilyer klirens, nazal solunum epitelinin en önemli savunma mekanizmasıdır.<sup>1</sup> Zararlı olabilecek maddeler bu mukus örtü içinde tutulur ve siliyaların metakronik hareketleriyle nazal kaviteden uzaklaştırılır. Bu kompleks sistem akut ya da kronik rinit<sup>2</sup> veya nazal allerjiler<sup>4</sup> gibi patolojik koşulların yanı sıra çeşitli farmakolojik ajanlardan<sup>4</sup> da etkilenmektedirler.

Kısa ve uzun etkili vazokonstriktörler, ipratropium bromide, kromolin ve kortikosteroidler gibi çe-

Dr. Nesil Keleş  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi  
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

şitli farmakolojik ajanların topikal nazal solusyon formülleri nazal patolojilerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.<sup>5</sup>

Püskürtme pompası vasıtası ile burun mukozasına uygulanan formüllerin çoğu bakteri üremesini önlemek amacıyla koruyucu maddeler içermektedirler. Koruyuculardan biri olan benzalkonyum klorid (BKK) çeşitli nazal solüsyonlarda bakteriyel kontaminasyonu önlemek amacıyla kullanılmaktadır. Her ne kadar, bu ürünlerin rhinitis medicamentosa, yanma, iritasyon, kuruma ve epistaksis gibi yan etkilerinin genellikle aktif teröpatik ajanlarla ilgili olduğu düşünülmekte ise de, koruyucu maddelerin toksik ve allerjik yan etkileri olduğunu gösteren bazı çalışmalar vardır. Bu raporda benzalkonyum klorid'in sözü geçen istenmeyen yan etkilerin oluşumuna katkısı olup olmadığı konu ile ilgili literatür bilgileri ışığında değerlendirilecektir.

### **Koruyucu Olarak Benzalkonyum Klorid: Yapısı/fonksiyonu ve etki mekanizması**

Benzalkonyum klorid multidoz aköz damla ve spreyleerin içinde, bakteriyel kontaminasyonu önlemek ve farmakolojik etkiyi sağlamak amacıyla kullanılan bir kuarterner amonyumdur.<sup>5</sup> Benzalkonyum klorid'in hem antibakteriyel niteliği, hem de yüksek derecede güvenilirliği vardır. Gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı düşük konsantrasyonlarda dahi bakterisidal etkilidir. Benzalkonyum klorid nazal kaviteye ulaştığında, kimyasal özellikleri nedeniyle, kuvvetli ve geriye dönüşümsüz olarak nazal mukusdaki proteinlere bağlanmakta ve daha sonra mukosilyer klirens ile temizlenip atılmaktadır.

Benzalkonyum klorid'in oftalmik mukozit<sup>6</sup> ve kontakt dermatite<sup>7</sup> yol açtığına dair yayınlar olmasına rağmen, nazal spreyleerdeki BKK'nın allerjik etkileri henüz bildirilmemiştir.

Benzalkonyum klorid'in nazal mukoza üzerindeki etkileri çeşitli mukosilyer fonksiyon çalışmaları ile araştırılmıştır. Bu amaçla 3 teknik kullanılmaktadır. 1- Siliyer hareket, 2- Siliyaların histolojik özellikleri, 3- Mukosilyer klirens.

### **Siliyer hareket**

Siliyer hareket ölçümü, nazal mukozadan rasgele seçilen alanların siliyer vuruum frekansının fotometrik olarak ölçülmesi olarak tanımlanabilir. Fotosensitif (ışığa hassas) hücreler, vuruum yapan siliyalardan yansıyan ışığı daha sonra bir osiloskop ekranına amplifiye edilen elektrik akımına çevirirler. Bu metodla benzalkonyum klorid'in nazal mukozal motilite üzerindeki etkileri çeşitli hayvan ve insan modellerinde çalışılmıştır. Bu modelin özelliği, alınan siliyanın mukustan uzak, dolayısıyla stres, hormon sekresyonu ya da enflamatuvar mediatörler gibi faktörler olmaksızın incelenebilmesidir.<sup>8</sup> Ancak, diğer taraftan in vitro siliya kültürleri nazal mukusun koruyucu özelliklerini tam olarak taşımadıklarından, nazal mukozanın mukosilyer fonksiyonunu tam anlamı ile gösterememektedirler.<sup>9</sup>

Embriyo civciv trakeal mukozasında benzalkonyum klorid, chlorhexidine (klorheksidin) glukonat ve timerosal gibi koruyucuların siliyer vuruum frekansı üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada, koruyucuların hepsinin siliotoksik etkileri olduğu gözlemlendi. Ancak, van de Donk ve ark. ise benzalkonyum klorid'in (0.01% wt/vol) diğer koruyuculara göre daha az siliotoksik olması nedeniyle, nazal damlalarda koruyucu olarak kullanılmasını önermişlerdir.<sup>10</sup>

Stanley ve ark. benzalkonyum klorid içeren nazal spreyleerin siliyalar üzerindeki etkilerini in vitro olarak sağlıklı insan nazal mukozasından alınan preparatlarda (alt konka) incelediler. Bu çalışmada BKK içeren nazal spreyleerin, in vitro koşullarda siliotoksik etkili olduğu gösterildi. Ancak, aynı çalışmada bu ajanların topikal olarak nazal mukozaya uygulanmasından 15 dakika sonra nazal mukosilyer klirens (sakkarin metodu ile) ve alınan nazal mukoza materyallerinin in vitro siliyer vuruum frekansları ölçüldüğünde negatif bir etki saptanmadı.<sup>11</sup>

Diğer bir çalışmada benzalkonyum klorid'in siliyer vuruum frekansı üzerindeki etkileri fare ve kobay trakea mukozası ve insan nazal mukozasında araştırıldı. BKK'nın siliyer vuruum frekansını inhibe edici etkisinin insan nazal mukozasında diğerlerine göre daha az olduğu bildirildi.<sup>12</sup>

### Siliyaların histolojik özellikleri

Siliyaların histolojik özellikleri kantitatif olarak elektron mikroskopisi ile değerlendirilebilir. Normal bir kolumnar hücre yüzeyinde 6-8 mikron uzunluğunda 200 siliya bulunmaktadır.<sup>8</sup> Ayrıca bu yöntem ile birleşik siliya sayısı, santral ve periferik mikrotübül defekti, iç ve dış dynein kolları ve siliyer oryantasyon da gözlemlenebilir.

*Hayvan çalışmaları:* Farelerde intranasal benzalkonyum klorid (0.01, 0.05 ve 0.10% wt/vol) çeşitli konsantrasyonlarda, günde 8 kez nazal kaviteye bir gün süreyle uygulandı. Nazal mukozadaki epitelial deskuamasyonu, dejenerasyon, ödem ya da nötrofilik hücre enfiltrasyonu gibi değişiklikler nazal spreylerde kullanılan (%0.01 wt/vol) BKK dozlarında değil, ancak yüksek BKK dozlarında görüldü.<sup>13</sup>

Ainge ve ark. kortikosteroidlerin in vivo etkilerini fare ve maymun nazal alt konka mukozasında transmission ve scanning elektron mikroskopisi ile araştırdılar. İnceleme sonunda BKK içeren kortikosteroid uygulanan grupta silia sayısında farklılık olmadığı, scanning ve transmisyon elektron mikroskopisinde de mukozanın intakt olduğu ve ultrastruktürel değişiklikler olmadığı saptandı.<sup>14</sup>

*İnsan çalışmaları:* Berg ve ark. benzalkonyum klorid içeren oksimetazolin spreyin farklı süre ve değişik konsantrasyonlarda nazal mukoza üzerindeki in vitro etkilerini scanning ve transmission elektron mikroskopisi ve siliyer vurum hızı ölçümü ile araştırdılar. Konsantrasyon azaldıkça, dokular morfolojik özelliklerini daha uzun süre korudular. Örneğin %3'lük oksimetazolin uygulanan dokularda hiçbir morfolojik değişiklik olmadığı görüldü. Aynı zamanda süre azaldığında da, dejeneratif değişikliklerin az olduğu saptandı. In vivo kullanımda nazal mukozayı kaplayan mukus içinde oksimetazolin dilue olabilir ya da mukosilyer sistem spreyin mukozada kalma süresini kısaltabilir. Dolayısıyla in vitro ve in vivo çalışmalar arasındaki farklılıklar bu özellikler ile açıklanabilir.

Diğer taraftan Braat ve ark. insan nazal epitelinde benzalkonyum klorid'in siliyaların morfolojik ve fonksiyonel özellikleri üzerinde etkili olmadığını

gösterdiler. Bu çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada, 6 hafta süreyle allerjik rinitli hastalara BKK içeren flutikazon propiyonat sprey, BKK sprey ve plasebo verildi. Değerlendirme sonunda BKK'nın nazal mukozada in vivo olarak siliostatik etkisinin olmadığı görüldü. Elektron mikroskopik incelemelerde de BKK'nın negatif etkisi saptanmadı.<sup>16</sup>

### Mukosilyer klirens

Mukus ve siliyer sistemin kombine etkisi mukosilyer klirens ile değerlendirilmektedir. Mukosilyer klirens inhale edilen ya da solunan aerosollerin eliminasyonun ölçümüdür ve sakkarin testi ile yapılmaktadır. Bu yöntemde 1/4 sakkarin tablet alt konka ön kısmına konular, hastadan ilk tat duygusunu alana kadar sakın olarak (hapşırma, burun çekme, yeme, içme ya da başı öne eğmeden) oturması istenir. Normal sakkarin klirens süresi 7-15 dakika olup, 20 dakikanın üstü patolojiktir.<sup>8</sup>

*Hayvan çalışmaları:* Batts ve ark. kurbağa damasının mukosilyer transport hızını incelemek amacıyla tasarlanan bir modelde benzalkonyum klorid'in transportu durdurduğunu gösterdiler.<sup>17</sup>

*İnsan çalışmaları:* Aynı araştırmacı sağlıklı gönüllülerde yaptığı bir diğer çalışmada, benzalkonyum klorid'in nazal mukosilyer klirens üzerindeki etkisini sakkarin testi ve gama sintigrafi yöntemleri ile inceledi. Söz konusu çalışmada BKK'nın her iki yöntem neticesine göre de nazal mukosilyer klirensi etkilemediği gösterildi ve bu sonucun bazı in vitro bulgulardan farklı olduğunu bildirildi.<sup>18</sup>

McMahon ve ark. benzalkonyum klorid'in insan nazal mukozasındaki ani ve kısa dönem etkilerini sağlıklı gönüllülerde in vivo olarak araştırdılar.<sup>19</sup> BKK (%0.02 wt/vol) serum fizyolojik ile karşılaştırıldığında 10 dakikalık temasta sakkarin klirensinde BKK aleyhine anlamlı uzama saptandı. Ancak, 2 haftalık düzenli BKK veya flutikazon propiyonat + BKK kullanımı ile serum fizyolojik arasında sakkarin klirens süresi ve siliyer vurum frekansı incelendiğinde anlamlı bir değişiklik bulunmadı. BKK uygulaması sonrası gelişen sakkarin klirens zamanındaki hafif uzama büyük olasılıkla bu ajanın lokal anestetik etkisine bağlıdır; ancak bu uzama uzun süreli nazal steroid kullanımında sorun oluşturma-

maktadır.<sup>20</sup> Benzer olarak, diğer bir çalışmada allerjik rinitli hastalarda 1 yıl süreyle BKK içeren mometazon furoat sprey kullanımının nazal mukozada doku hasarına neden olmadığı saptandı.<sup>21</sup>

Klossek ve ark. perennial allerjik rinitli hastalarda BKK içeren triamsinalon asetonid (TAA) spreyin nazal mukoza kalınlığı ve mukosilyer klirens üzerindeki etkilerini çok merkezli, prospektif, randomize bir çalışma ile araştırdılar. 6 ay süreyle TAA+BKK kullanan hasta grubu ile setirizin tablet kullanan hasta grubunun nazal mukoza kalınlığı ve indigo-karmin sakkarin klirens testleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.<sup>22</sup>

Serum fizyolojik ile BKK'nın (0.1 mg/ml) sağlıklı insanlarda nazal mukoza üzerindeki etkilerini araştırıldığı bir diğer çalışmada BKK akut ve uzun süreli (10 gün) olmak üzere nazal mukozaya uygulandı. Nazal semptomlar ve nazal lavaj sıvısındaki alfa 2-makroglobulin ve fukoz seviyeleri plazma eksudasyon ve glandular sekresyon göstergeleri olarak ölçüldü. BKK akut kullanımda nazal mukozada yanma ve hassasiyete ve nazal sekresyonda artışa neden oldu. Ancak 10 günlük kullanımda istenmeyen semptomatik etki ve mukozada eksüdatif reaksiyon saptanmadı.<sup>23</sup>

In vitro ve in vivo çalışmalar arasındaki farklı sonuçlar solunum mukozasının topikal olarak uygulanan ajanlara karşı koruyucu mekanizması ile açıklanabilir. Koruyucular nazal mukozayı kaplayan nazal sekresyonlarla dilüe olabilirler, ya da süregelen mukosilyer hareket ile nazal mukozadan temizlenebilirler. Ainge ve ark. mukus örtüdeki proteinlerin benzalkonyum klorid'i inaktive edebileceklerini öne sürmüştür.<sup>14</sup> Diğer taraftan bu doğal koruyucu özellikler kişiden kişiye farklılık gösterebilir.

### **Benzalkonyum Klorid ve Rhinitis Medicamentosa**

Benzalkonyum klorid içeren oksimetazolin dekonjestan spreylerin rinitis medicamentosa'ya daha sıklıkla neden olması, oksimetazolinin BKK'nin nazal mukoza ile daha uzun süreli temasını sağlamasıyla ilgili olabilir. Her ne kadar BKK'nin nazal mukoza üzerindeki istenmeyen etkileri dekonjestan na-

zal spreylerle gösterilmiş olsa da,<sup>24</sup> nazal steroidlerde aynı yan etkiler gösterilmemiştir. Diğer taraftan nazal steroidler rhinitis medicamentosa tedavisinde kullanılmaktadırlar. Hallen ve ark. tarafından yapılan ve rhinitis medicamentosa tedavisinde flutikasone propiyonat ve plasebo'nun (BKK içeren) kullanıldığı bir çalışmada, flutikazon propiyonat ile daha hızlı olmak üzere her iki tedavi grubunda da düzelme olduğu saptanmıştır.<sup>25</sup> Burada, dikkat çekici nokta BKK içeren plasebonun da rhinitis medicamentosa'lı hastalarda düzelme sağlamış olmasıdır.

### **Sonuç**

Benzalkonyum klorid'in nazal mukoza üzerindeki etkilerini araştıran in vivo ve in vitro çalışmalar arasındaki farklılıklar, solunum mukozasının bir mukus tabakası ile korunması ve silyer hareketler ile BKK'nin kısa sürede uzaklaştırılmasıyla açıklanabilir. Ayrıca koruyucular nazal sekresyonlar ile karışarak dilüe olabilirler. Bu doğal olarak gelişen olaylar kişiden kişiye farklılıklar gösterebilir. BKK ile serum fizyolojik solüsyonunun karşılaştırıldığı in vivo bir çalışmada BKK ile istenmeyen semptomatik bir yan etki ve mukozal reaksiyon ile karşılaşılmasıdır.<sup>23</sup>

Diğer taraftan dekonjestanlı nazal spreylerin uzun süreli kullanımı rhinitis medicamentosa'ya neden olmaktadır. Benzalkonyum klorid içeren dekonjestanlı spreylerde nazal mukozadaki bu zararlı etkiler daha fazla görülmektedir.<sup>26</sup> Bu durum dekonjestanlı spreylerin BKK'nin nazal mukoza ile daha uzun süre temas etmesini sağlaması ile açıklanabilir. Dolayısıyla BKK içeren topikal dekonjestan formüllerinin, kısa süreli olarak kullanılmasında yarar vardır.

Ancak benzalkonyum klorid içeren nazal kortikosteroidler ile yapılan in vivo çalışmalarda henüz bu şekilde net sonuçlar alınmamıştır. Aksine BKK içeren nazal kortikosteroidler ile rhinitis medicamentosa tedavisinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir.<sup>25</sup>

### **Kaynaklar**

1. **Deitmer T.** Physiology and pathology of the mucociliary system. Special regards to mucociliary transport in malignant lesions of the human larynx. *Arch Otorhinolaryngol* 1989; 43: 1-136.

2. Sakakura Y, Ukai K, Majima Y, Murai S, Harada Y, Miyoshi Y. Nasal mucociliary clearance under various conditions. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1983; 96: 167-73.
3. Ohashi Y, Nakai Y, Kihara S, et al. Ciliary activity in patients with nasal allergies. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1985; 242: 141-7.
4. Alberty J, Stoll W. The effect antiallerjik intranasal formulations on ciliary beat frequency of human nasal epithelium in vitro. *Allergy* 1998; 53: 986-9.
5. Bernstein IL. Is the use of benzalkonium chloride as a preservative for nasal formulations as a safety concern? A cautionary note based on compromised mucociliary transport. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 39-44.
6. de Jong C, Stolwijk T, Kuppens E, de Keizer R, van Best J. Topical timolol with and without benzalkonium chloride: epithelial permeability and autofluorescence of the human cornea in glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994; 232: 221-4.
7. Klein GF, Sepp N, Fritsch P. Allergic reactions to benzalkonium chloride? Do the use test! *Contact Dermatitis* 1991; 25: 269-70.
8. Lale AM, Mason JD, Jones NS. Mucociliary transport and its assessment: a review. *Clin Otolaryngol* 1998; 23: 388-96.
9. Richards DH. Preservation of nasal sprays. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 595-6.
10. van de Donk HJ, Muller-Plantema IP, Zuidema J, Merkus FW. The effects of preservatives on the ciliary beat frequency of chicken embryo tracheas. *Rhinology* 1980; 18: 119-33.
11. Stanley PJ, Griffin WM, Wilson R, Greenstone MA, Mackay IS, Cole PJ. Effect of betamethasone and betamethasone with neomycin nasal drops on human nasal mucociliary clearance and ciliary beat frequency. *Thorax* 1985; 40: 607-12.
12. Joki S, Saano V, Nuutinen J, Virta P, Karttunen P, Silvasti M. Effects of some preservative agents on rat and guinea pig tracheal and human nasal ciliary beat frequency. *Am J Rhinol* 1996; 10: 181-6.
13. Kuboyama Y, Suzuki K, Hara T. Nasal lesions induced by intranasal administration of benzalkonium chloride in rats. *J Toxicol Sci* 1997; 22: 153-60.
14. Ainge G, Bowles JAK, McCormick SG, Richards DH, Scales MDC. Lack of deleterious effects of corticosteroid sprays containing benzalkonium chloride on nasal ciliated epithelium: in vivo results in laboratory animals. *Drug Invest* 1994; 8: 127-33.
15. Berg OH, Henriksen RN, Steinsvag SK. The effect of a benzalkonium chloride-containing nasal spray on human nasal respiratory mucosa in vitro as a function of concentration and time of action. *Pharmacol Toxicol* 1995; 76: 245-9.
16. Braat JPM, Ainge G, Bowles JAK, et al. The lack of effect of benzalkonium chloride on the cilia of the nasal mucosa in patients with perennial allergic rhinitis: a combined functional, light, scanning and transmission electron microscopy study. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 957-65.
17. Batts AH, Marriott C, Martin GP, Bond SW. The effect of some preservatives used in nasal preparations on mucociliary clearance. *J Pharm Pharmacol* 1989; 41: 156-9.
18. Batts AH, Marriott C, Martin GP, Bond SW, Greaves JL, Wilson CG. The use of a radiolabelled saccharin solution to monitor the effect of the preservatives thiomersal, benzalkonium chloride and EDTA on human nasal clearance. *J Pharm Pharmacol* 1991; 43: 180-5.
19. McMahon C, Darby Y, Ryan R, Scadding G. Immediate and short-term effects of benzalkonium chloride on the human nasal mucosa in vivo. *Clin Otolaryngol* 1997; 22: 318-22.
20. Scadding GK. Adverse effects of benzalkonium chloride on the nasal mucosa: allergic rhinitis and rhinitis medicamentosa. *Clin Ther* 2000; 22: 893-5.
21. Minshall E, Ghaffar O, Cameron I et al. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118: 648-54.
22. Klossek JM, Laliberte F, Laliberte MF, Mounedji N, Bousquet J. Local safety of intranasal triamcinolone acetonide: clinical and histologic aspects of nasal mucosa in the long-term treatment of perennial allergic rhinitis. *Rhinology* 2001; 39: 17-22.
23. Storaas T, Andersson M, Persson CG, Steinsvag SK, Markovarga G, Greiff L. Effects of benzalkonium chloride on innate immunity physiology of the human nasal mucosa in vivo. *Laryngoscope* 2000; 110: 1543-7.
24. Graf P. Adverse effects of benzalkonium chloride on the nasal mucosa: allergic rhinitis and rhinitis medicamentosa. *Clin Ther* 1999; 21: 1749-55.
25. Hallen H, Enderdal J, Graf P. Flutikasone propionate nasal spray is more effective and has a faster onset of action than placebo in the treatment of rhinitis medicamentosa. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 552-8.
26. Graf P, Hallen H, Juto JE. Benzalkonium chloride in a decongestant nasal spray aggravates rhinitis medicamentosa in healthy volunteers. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 395-400.

İletişim Adresi: Dr. Nesil Keleş  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi  
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı  
Çapa 34390 İSTANBUL  
Tel: (0212) 635 11 59  
Faks: (0212) 534 71 33  
e-posta: nkeles@e-kolay.net