

## فصل نوزدهم

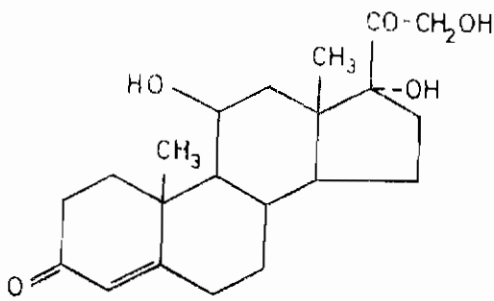
### کورتیکواستروئیدهای سیستمیک

#### فارماکولوژی - فعالیت بیولوژیکی

هیدروکورتیزون (کورتیزول) یک کورتیکواستروئید طبیعی است ، که روزانه به مقدار ۲۰ میلی گرم از کورتکس آدرنال ترشح می شود و دارای اثر گلوکوکورتیکوئید و مینرالوکورتیکوئید بطور مساوی می باشد (اثر روی متابولیسم کربوهیدرات و عبور یون سدیم) .

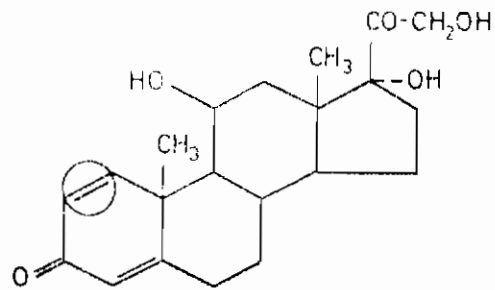
اثر ضد آلرژیک کورتیکواستروئید با اثر گلیکوکورتیکوئید آن مربوط می باشد. پس دارویی مثل پردنیزولون که گلیکوکورتیکوئید استروئید بسا گلیکوکورتیکوئید نیز خوانده می شود .

بوسیله ایجاد پیوند دوگانه در مولکول هیدروکورتیزون (پردنیزولون) اثر گلیکوکورتیکوئید دارو افزایش پیدا کرده و اثر مینرالوکورتیکوئید کاهش می یابد . با اضافه کردن گروه متیل (متیل پردنیزولون) و اتم فلورین یا کلرین (دگزا و بکلومتازون) به اسکلت استروئید اثر مینرالوکورتیکوئید آن از بین رفته و اثر گلیکوکورتیکوئید آن در واحد وزن افزایش می یابد . اگر دو گروه پروپینونیت (نمک یا استراسید پروپینونیک) به چنین کورتیکواستروئید قوی (بکلومتازون) اضافه شود ملکولی بدست می آید (بکلوممتازون دی پروپینونیت) که بطور موضعی روی سطح مخاط پوششی در دوزهای پایین یا دوزهایی که اثر سیستمیک ندارند مؤثر می باشد . شکل (۴۳) .



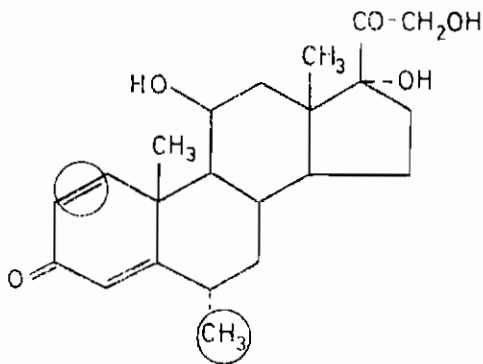
HYDROCORTISONE

(a)



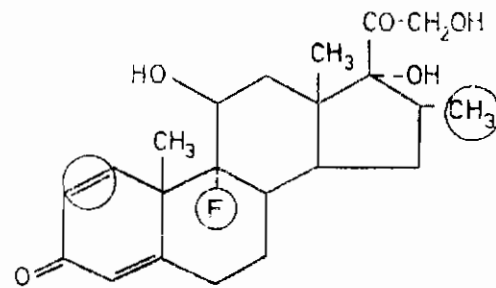
PREDNISOLONE

(b)



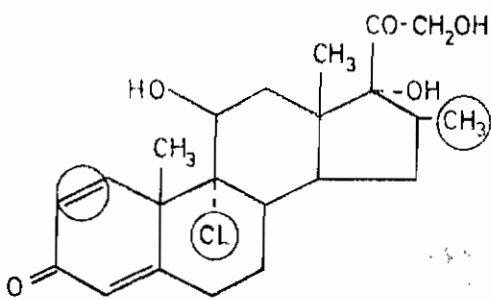
METHYLPREDNISOLONE

(c)



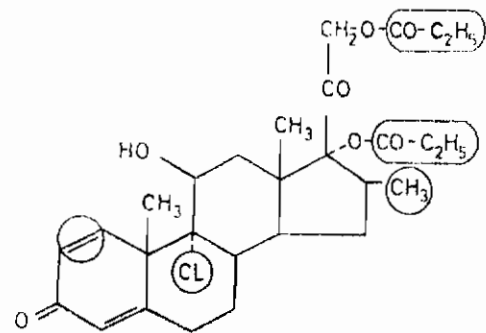
DEXAMETHASONE

(d)



BECLOMETHASONE

(e)



BECLOMETHASONE DIPROPIONATE

(f)

شکل ۴۳- کورتیکواستروئیدهای طبیعی

آزاد شدن کورتیزول از کورتکس آدرنال تحت کنترل ACTH می‌باشد و آزاد شدن ACTH بوسیله هیپوتالاموس، خود تحت تأثیر غلظت گلیکوکورتیکوئیدهای خون است. اگر داروهای کورتیکواستروئید اگزوزن داده شود محور هیپوتالاموپیتوایتری آدرنال (HPA) تحت تأثیر قرار گرفته، خروج کورتیزول آندوژن به مقدار مناسبی کاهش می‌یابد. و اگر دوز بیش از حد مصرف شود تولید آندوژن کورتیکواستروئید قطع می‌گردد، حتی مقدار کمی کورتیکواستروئید اگزوزن نیز باعث کاهش ترشح کورتکس آدرنال می‌شود.

با اینکه هر دوز کورتیکواستروئید فعال سیستمیک در تئوری روی محور HPA اثر می‌گذارد، اما دلیل فرونشاندن و Suppress دائمی محور نیست. برای اینکه کورتکس آدرنال آتروفی بشود یا محور HPA در برابر استرس عکس‌العمل ناکافی نشان بدهد حداقل برای مدتی طولانی احتیاج به مصرف دوزهای متوسط این داروها می‌باشد. دوزهای کم کورتیکواستروئید اگزوزن تا حدی می‌توانند جایگزین آندوژن باشند، در صورتیکه دوزهای متوسط و بالا در دوره طولانی کاملاً جایگزین شده و مانع فعالیت دائمی یا موقتی محور HPA می‌شوند.

سطح پلاسمائی کورتیزول در طول ۲۴ ساعت تغییر می‌کند، بطوری‌که در طول روز کاهش پیدا کرده و در خواب شبانه افزایش می‌یابد این تغییرات بطوریکه نواخت نیست بلکه بدنبال مرحله خاموشی یک مرحله بیداری وجود دارد. از بین ساعت ۲ تا ۹ صبح حمله‌های ترشحی بیشتر است تا بقیه مدت روز. در شخص سالم بطور متوسط ۹ حمله ترشحی وجود دارد. اگر ۵۰ میکروگرم دگزامتازون خوراکی قبل از نیمه‌شب داده شود (ترشح کورتیزول را برای ۲۴ ساعت فرو می‌نشاند. در صورتی‌که اگر همین دوز در صبح داده شود کاهش ترشح کمتر است.

گلیکوکورتیکوئید طبیعی در پلازما بوسیله کورتیزول پلازما یا ساده و کم‌خرج بوسیله ۱۱ هیدروکسی کورتیکواسترون اندازه‌گیری می‌شود. می‌توان با اندازه‌گیری متابولیت‌های کورتیزول (۱۷ اوکسوژنیک استروئید) در ادرار ۲۴ ساعته در محاسبات از تغییرپذیری سطح پلاسمائی سطح کورتیزول جلوگیری کرد. اما چنین پارامتری با میزان ترشح کورتیزول طبیعی کمتر مرتبط می‌باشد. کورتیکواستروئید خوراکی زود جذب شده و در یک ساعت به حداکثر سطح پلاسمائی می‌رسد. ملکول‌های این هورمون

در کبد تحت اثر آنزیمها متابولیزه می‌شوند. در مطالعات نشان داده شده که دوز متوسط فنوباربیتال (۱۲۰ میلی‌گرم در روز) سرعت غیر فعال شدن دگزامتازون را دوبرابر می‌کنند و باعث وخامت در بیماران آسماتیک می‌شوند. چون تعدادی از داروها (داروهای آرام‌بخش - هیپنوتیک - آنتی هیستامینیک - فنیل بوتازون) می‌توانند به عنوان القاء کننده آنزیمی عمل کنند باید در مصرف توأم کورتون با این داروها دقت بیشتری نمود.

نیمه عمر کورتیکواستروئیدها در خون از ۶۰ دقیقه برای پردنیزون تا ۹۰ دقیقه برای کورتیزول - ۲۰۰ دقیقه برای پردنیزولون - و ۲۰۰ تا ۳۰۰ دقیقه برای دگزامتازون فرق می‌کند. اثرات این ترکیبات در بیماران آلرژیک با غلظت پلاسمائی کاملاً بستگی ندارد. بکلومتازون دی‌پروپونیت موضعی نیمه عمری حدود ۳۰ دقیقه روی مخاط و چند ساعت روی پوست دارد. مقادیر کمی از کورتیکواستروئید از پوشش مخاطی جذب شده اما قسمت اعظم آن بطور موضعی توسط آنزیمهایی که گروه پروپونیت را دو قسمت می‌کند خنثی میشود. این خنثی شدن سریع موضعی احتمالاً دلیل کمبود اثرات سیستمیک این دارو و همین‌طور دلیل کاهش آشکار اثرات جانبی در هنگام مصرف موضعی و طولانی می‌باشد.

کورتیکواستروئید نقش برجسته‌ای در متابولیسم کربوهیدرات، لیپید، و پروتئین (به‌عنوان واسطه) و همچنین دروقفه سطح سلولی سنتز پروتئین بازی می‌کند. این هورمون تأثیر عمیقی روی واکنشهای بیولژیکال دارد. باید تذکر داده شود که کورتیزول غیرسنتتیک درمقایسه با عمل هورمونهای گلیکوکورتیکوئید نقش ضدالتهابی آن با عمل کاتابولیک فرق می‌کند. نتیجه اینکه درمان با کورتیکواستروئید کاملاً بدون اثرات جانبی نیست و کورتیکواستروئیدها در حد وسیعی دارای واکنش‌های زیان‌آورند. مهمترین عوارض آنها در زیر ذکر می‌شود:

۱- زخم‌های گوارشی - اکنون کاملاً مشخص است که بیمارانی که با کورتیکو-استروئید درمان می‌شوند، مستعد به ابتلاء زخم‌های پتیک و عوارض آن هستند. اما هنوز بررسیهای بیشتری در این باره لازم است. Milless و Sppiro اشاره بر این دارند

که تمام گزارشاتشان نمایانگر افزایش زخم پیتیک در اثر استروئید است. تجربیات این دانشمندان برپایه بررسی بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید بوده است، اما در آرتریت روماتوئید انسیدانس خودبخودی بالائی از زخم های پیتیک وجود دارد که احتمالاً مربوط به درمان با آسپرین و ایندومتاسین می باشد. هنوز مدرک قانع کننده ای درباره افزایش شیوع زخم پیتیک با درمان استروئید در بیماران مبتلا به آلرژی تنفسی یا کولیت اولسرو گزارش نشده است. در سندرم کوشینگ هم شیوع اولسر زیاد نیست. Kirsner, Palmer در سال ۱۹۵۹ دو مورد زخم جدید را در ۲۴ بیمار مبتلا به کولیت اولسرو که استروئید با دوز بالا می گرفتند گزارش کرده اند. تأیید افزایش عوارض اولسر در شخص مبتلا به اولسری که تحت استروئید تراپی می باشد مشکل است. در یک مطالعه کاملاً کنترل شده ۶۸۴ بیمار آسماتیک بالغ که مداوماً با کورتیکو-استروئید سیستمیک، بطور متوسط ۸/۵ سال درمان شدند فقط دو مورد خونریزی معده و دو مورد زخم پاره شده گزارش شد. دوز دارو ۲/۵-۱۵ میلی گرم پردنیزولون بوده است. بسیاری از دانشمندان ذکر کرده اند که علائم زخم پاره شده در استروئید تراپی مخفی می ماند و این باعث افزایش وخامت بیماری می شود. تجربیات روی حیوانات نشان داده که، درنمای کلی بالینی کورتیکواستروئیدها ممکن است زخم های پیتیک را تشدید کنند اما باعث شروع آن نمی شوند. چون هنوز در مورد نقش استروئید در ایجاد زخم های پیتیک شکهای وجود دارد بهتر آن است که وقتی بیماری با سابقه اولسر مراجعه می کند توجه بیشتری نسبت به او، ابراز شود، و کاملاً علائم تشکیل زخم در مدنظر باشد. از طرف دیگر اخیراً وجود رابطه علتی بین درمان استروئید و زخم پیتیک گزارش شده است.

- ۱-۱۵٪ بیماران که کورتیکواستروئید می گیرند اختلالات معده، روده ای خفیفی مثل تهوع و استفراغ دارند که احتمالاً نتیجه تحریک موضعی ثانوی به تغییرات مخاط معده است. معلوم نیست این اثرات جانبی با درمان تزریقی رفع می شود یا نه.
- ۲- استئوپروز - یک اثر جانبی شایع به علت عمل کاتابولیک کورتیکواستروئید است. هورمون باعث مصرف پروتئین ماتریکس استخوان می گردد این خطر در بیماران

آرتريت روماتوئيد تأييد نشده است (برعكس زخم). در يك گزارش به وسيله Gothenburg (۱۹۷۴) اوستئوپروز (كمپرسيون يا شكستى مهره‌ها) در ۱۰٪ بيماران بوسيله امتحانات راديولوژيك تأييد شده است. احتمال ايجاد استئوپروز در بيمارانی كه بيماری يا اختلال مساعدكننده‌ای مانند آرتريت روماتوئيد يائسگی دارند بيشتراست. ۳- فشارخون وادم- اين عوارض در درمان با ACTH شايع است، اما در كورتيكو استروئيدهای سنتتیک كه دارای اثر مينرالوكورتيكوئيد خفيفی هستند چنين تأثير شديدی وجود ندارد.

۴- ديابت قندی - كورتيكواستروئيدها دارای اثر آنتی انسولين می‌باشند، و در دوزهای بالا بيماران را مستعد ديابت قندی می‌کنند. با اينكه ازدياد قند خون گذران طی درمان با دوز بالا شايع است، ديابت قندی مقاوم ندرتاً در درمان كورتيكو- استروئيد با دوز پائين يا متوسط پيش می‌آيد. ديابت ناشی از استروئيد در ۱٪ بيماران آسماتيك دیده می‌شود. درمان بيماران ديابتيك با كورتيكواستروئيد باعث تشديد افزايش احتياج به انسولين می‌شود.

۵- وقفه رشد - بدنبال مصرف استروئيد در كودكان بوجود می‌آيد در درمان ACTH ظاهراً باعث عدم رشد مقاوم نمی‌شود.

۶- تغييرات پوستی - اين عوارض بعد از درمان سيستميك و موضعی با كورتيكو استروئيد سنتتیک قوی دیده شده است، در اين موارد سنتز كلاژن کاهش يافته و پوست نازك می‌شود، و يا باسانی پاره شدن عروق خونی پتشی بروز می‌کند. آتروفي مشخص (مخصوصاً پوست قدامی بازو) در ۱۰٪ بيماران آسماتيك كه مداوماً با كورتيكواستروئيد سيستميك درمان شده‌اند دیده شده است.

۷- افزايش فشار داخل چشمی - در بيمارانی كه از طريق ملتحمه و بطور سيستميك از كورتيكواستروئيد استفاده می‌کنند اين عارضه نسبتاً شايع است. با اينكه گلوکوم غير قابل برگشت در تعداد کمی از بيماران مستعد گزارش شده، اما اغلب با قطع درمان بهبودی حاصل می‌شود. دوزاژ كم و متوسط پردنيزولون در ۶۸۴ نفر در طی ۸/۵ سال گلوکوم بالینی ايجاد نکرده است. ايجاد کاتاراکت زیر کپسول خلفی بعد از مصرف كورتيكواستروئيد سيستميك در تعداد کمی از بيماران مشاهده شده است.

در بیماران که بیماری چشمی دارند (گلوکوم - کاتاراکت) درمان با استروئید در صورتی انجام می‌گیرد که چشم پزشک آنرا تأیید کرده باشد .

شایع‌ترین اثرات جانبی درمان با استروئید یعنی افزایش آپاتی، اضافه شدن وزن، ناراحتی‌های اپی‌گاستریک، کوفتگی کلاً خوش خیم اندامها ممکن است مشکلات قابل ملاحظه‌ای پیش بیاورند .

درمان با استروئید دارای اثرات جانبی احتمالی شدیدی می‌باشد، که بستگی به مقدار و طول مصرف دارو دارد در ضمن باید توجه داشت که تحمل اشخاص نسبت به دارو فرق می‌کند . بطور کلی تجویز پردنیزاون در دوزهای بالای ۶۰ میلی‌گرم در روز برای چند روز بدون اثرات جانبی خطرناک است در صورتی که مصرف ۵-۱۰ میلی‌گرم در مدت طولانی ممکن است باعث ایجاد عارضه جانبی شود .

### کورتیکواستروئیدها و سیستم ایمنی :

کورتیکواستروئیدها اثر وقفه دهنده‌ای روی پاسخ ایمنی و واکنش التهابی ناشی از آن دارند ( اثر کاهش ایمنی و اثر ضد آماسی ) . به بیان ساده کورتیکواستروئید در مواردی که واکنش ایمنی مستقیماً مسئول تخریب نسجی و ایجاد علائم باشد . دارای اثر آنتی‌آلرژیک است . چون پاسخ ایمنی و التهاب عوامل مهمی در دفاع علیه میکرو-ارگانیسمهای مهاجم هستند، نتیجه درمان استروئیدی کاهش مقاومت نسبت به عفونت است . اهمیت این خطر بستگی به دوز و مدت درمان روش مصرف و طبیعت بیماری دارد . اثر سودبخش کورتیکواستروئیدها در بیماری آلرژیک راه هوایی بسیار پیچیده است و شاید مربوط به هر دو اثر ضد التهابی و کاهش دهنده ایمنی باشد .

### نفوذ آنتی‌ژن :

در بیماری‌های آلرژیک راه هوایی نفوذپذیری اپیتلیوم و عروق خونی مشخصاً افزایش پیدا می‌کند . درمان با کورتیکواستروئید تا حدی افزایش نفوذپذیری را تصحیح می‌کند که نمایانگر کاهش تحریک سیستم ایمنی روی پوشش مخاطی طی درمان با کورتیکواستروئید است .

### عمل فاگوسیت :

کورتیکواستروئیدها باعث کاهش محسوسی در تعداد فاگوسیتها ( ماکروفاژو- نوتروفیلها) در منطقه آماسی می‌شوند. این اثر شاید تا حدی مربوط به کاهش نفوذ پذیری مویرگی باشد. بعلاوه ماکروفاژها به عامل مهارکننده ماکروفاژ جواب می‌دهند (MIF) بدین معنی که برای واکنش تأخیری ایمنی (تیپ IV) انفیلتراسیون مونونوکلئر کاهش می‌یابد. پردنیزولون روزانه به مقدار ۲۰-۴ میلی‌گرم کافی است که مانع تشکیل واکنش توبرکولین در انسان شود. درمان با استروئید عمل میکروپ کئشی نوتروفیلها را نیز کاهش می‌دهد. این عمل جلوگیری کننده روی نوتروفیلها و ماکروفاژها ( حرکت، فاگوسیتوز، کشتن باکتری) در کل مسئول کاهش مقاومت در برابر عفونت است.

### لنفوسیت :

در حیوانات حساس به استروئید مثل موش درمان با کورتیکواستروئید دارای اثر عمیقی روی سیستم لنفاوی است و ممکن است باعث کاهش وزن تیموس (حتی تا ۹۰٪) در ۲۴ ساعت بشود. لنفوسیت‌های انسانی خیلی بیشتر از این مقاومند و در درمان معمولی کاهش مشخصی در تعداد لنفوسیتها دیده نشده است. عده‌ای از دانشمندان گزارش کرده‌اند که بعد از مصرف پردنیزولون با دوز بالا تعداد T لنفوسیتها در خون بطور موقتی کاهش پیدا می‌کند. شاید این پدیده بعلت پخش دوباره لنفوسیتها به محیط خارج عروقی باشد. لذا لنفوسیت‌های انسانی تا حد زیادی به استروئید مقاوم‌اند. اما T لنفوسیتها امکان دارد تحت تأثیر قرار بگیرند. T لنفوسیتها عمل کمک‌کننده دوگانه‌ای دارند (Helper cells) یعنی هم در ایمنی سلولی و هم در ایمنی هومورال (تحریک سلولهای B) دارای نقش مهمی می‌باشند.

### تولید آنتی‌بادی :

کورتیکواستروئیدها اثر مهاری واضحی روی سلولهای بالغ سازنده آنتی‌بادی ندارند و هیچ‌گونه تغییری روی پاسخ ثانویه آنتی‌بادی پیدا نشده است. گویا اثر آنها مهار پاسخ اولیه آنتی‌بادی در اثر آنتی‌ژن است. اکثر مطالعات نشان داده که استروئید



در انسان روی ساختن پادتن‌ها نیز اثر نمی‌کند، (شامل IgE) که شاید مربوط به مصرف دوز نسبتاً پائین کورتیکواستروئیدها است زیرا دوزهای بالا غلظت IgG سرم را کم می‌کند.

بعد از یکسال درمان با بکلومتازون دی‌پروپیونیت داخل بینی غلظت IgA ترشحاتی در ترشحات بینی بدون تغییر باقی مانده است. این تحقیق صرفاً نشان می‌دهد که استروئید اثری روی تولید آنتی‌بادی ترشحاتی ندارد. البته هنوز برای تأیید این مسأله به اطلاعات بیشتری نیاز است.

### برخورد آنتی‌ژن - آنتی‌بادی :

هیچگونه مدرک تجربی در مورد دخالت کورتیکواستروئید در برخورد آنتی‌ژن - آنتی‌بادی وجود ندارد و برعکس مدارک فراوانی دال بر عدم دخالت کورتیکواستروئید گزارش شده است.

کورتیکواستروئیدها غشاء لیزوزیمها را تثبیت کرده، آزاد شدن آنزیمهای هیدرولیتیک تحریک‌کننده از نوتروفیلها را مهار می‌کنند. این مکانیسم احتمالاً به استروئید کمک می‌کند تا بتواند واکنش‌های تیپ III را مهار کند. واسطه‌های ایمنی سلولی نیز می‌توانند تحت تأثیر کورتیکواستروئیدها قرار بگیرند. بدین صورت که کورتیکواستروئید باعث عکس‌العمل ماکروفاژ نسبت به MIF نمی‌شود و از تولید انترفرون جلوگیری می‌کند.

آیا کورتیکواستروئیدها روی واکنش‌های تیپ I تأثیر دارند؟

کورتیکواستروئیدها در دوزهای متوسط و کم می‌توانند کاملاً تمام علائم بالینی تب‌یونجه را از بین ببرند. در مورد بیماری‌هایی که خصوصیات واکنش تیپ I را تمام و کمال دارند (مخصوصاً وجود IgE در پلاسما و ترشحات بینی، آئوزینوفیلی موضعی و مهار بوسیله SCG و آنتی هیستامینیک) نیز این امر صادق است. با این حال اثر کورتیکواستروئید روی واکنش تیپ I گاهی غیر منطقی بنظر می‌رسد. زمینه چنین بحثی از اینجا ناشی می‌شود که:

- ۱- آنافیلاکسی تجربی ( آلرژی تیپ سریع ) درخوکچه هندی بوسیله کورتیکو استروئید جلوگیری نمی‌شود .
- ۲- رآکسیون سریع Weal & Flare در پوست انسان تحت تأثیر کورتیکواستروئید قرار نمی‌گیرد .
- ۳- در تماس آلرژن برونشیا کورتیکواستروئید سیستمیک و موضعی واکنش شبه تیپ III رامهار می‌کند اما ظاهراً برواکنش سریع تیپ I که مقدم بر آن است تأثیری ندارد .

### درمان با ACTH

ACTH فقط از راه تزریقی استعمال می‌شود و بهتر است که هورمون سنتتیک مصرف شود .

در کودکان با آسم شدید چنین درمانی از درمان با کورتیکواستروئید بهتر است . اولاً برای اینکه ACTH جلوی رشد را نمی‌گیرد ( که در کورتیکواستروئید قطعی است ) . ثانیاً خطر آتروفی کورتکس آدرنال وجود ندارد . باین حال درمان تزریقی خطرانی دارد و ACTH باعث عدم تعادل الکترولیت ، ادم ، هیپرتونی ، هیرسوتیسم و آکنه می‌شود ( که در کورتیکواستروئید کمتر است ) . روی همین اصل اکثر پزشکان کورتیکواستروئید را در درمان بیماران آسماتیک بالغ مصرف می‌کنند .

Taylor (۱۹۷۳) یک دوره کوتاه و قوی ACTH را در مورد پولیپهای نازال شدید بکار برد . ۱۸ واحد ACTH روزانه برای ۸ روز ، بعد دوزاژ به ۱۰ واحد کاهش یافت تا ختم درمان — بعد از چنین دوره‌ای این دانشمند اظهار داشت که بهبودی طولانی در بعضی از بیماران دیده می‌شود . این درمان احتیاج به بستری و بررسی روزانه الکترولیت سرم و فشار خون و وزن دارد . افزایش وزن تا چند کیلو قابل انتظار است . در مطالعه نشان داده نشد که چنین درمانی در مقایسه با درمان کورتیکواستروئید با دوره کوتاه و قوی برتری داشته باشد . درمان ACTH را فقط باید پزشکانی استفاده کنند که تجربه‌ای در این مورد داشته باشند و متخصصین گوش و حلق و بینی نباید چنین درمانی را در سطح وسیع انجام دهند .

### درمان سیستمیک با کورتیکواستروئید

در هنگام درمان با کورتیکواستروئیدهای سیستمیک و ACTH ریسک اثرات جانبی و خیم وجود دارد. بعضی از پزشکان بر این عقیده‌اند که شرایط خوش‌خیمی چون بیماری آلرژیک بینی نباید با چنین داروهای خطرناکی درمان شود. اما Mygind چنین دیدی ندارد و اظهار می‌دارد که همیشه باید خطرهای نسبی درمان با کورتیکو-استروئید کاملاً با مزایای پیش‌بینی شده حاصل از این درمان در هر نمونه سنجیده شود. بعضی از بیماران احساس بویائی یا صاف‌بودن صدا برای کارشان مهم است (گوینده، خواننده و ناطق) در چنین بیمارانی استفاده از کورتیکواستروئید با توجه به اثرات جانبی جایز است. این درمان می‌تواند از طریق خوراکی یا تزریقی انجام بگیرد. برای راه خوراکی استفاده از قرصهای پردنیزولون توصیه می‌شود. به عقیده Mygind پردنیزولون وقتی در تب یونجه مصرف می‌شود که درمان علامتی برای کنترل شرایط شکست خورده باشد.

این داروها در مورد کودکان یا بیماران دارای اوستئوپروز پیشرفته، دیابت قندی، فشارخون شدید، گلوکوم، عفونت مزمن و سل بهبود یافته نباید مصرف شود. باینکه اثر تراژونیک با درمان معمولی کورتیکواستروئید شرح داده نشده بیماران حامله تب یونجه‌ای نباید تحت درمان استروئید سیستمیک قرار بگیرند (مخصوصاً در سه ماهه اول). در صورت احتیاج به درمان از ۴۰-۲۰ میلی‌گرم پردنیزولون (قرصهای ۵ میلی‌گرمی) می‌توان استفاده کرد. باید به بیمار گفت که در صورت تشدید علائم روزانه ۱۱/۵ قرص بخورد و درمان موضعی کافی نیست.

در طی فصل تب یونجه شمارش گرده در حد وسیعی بالا و پایین می‌رود و بهتر آن است که دوز استروئید با شمارش گرده تغییر یابد، زیرا تغییر دادن دوز از خوراکی امکان‌پذیر است.

جز در موارد مخصوصی که تزریق استروئید طولانی اثر اندیکاسیون دارد در بقیه موارد باید از نوع خوراکی استفاده شود. نکته قابل توجه مسئله اقتصادی در درمان تب یونجه است، پردنیزولون ارزانترین داروی مؤثر است و خیلی از درمان کاهش

حساسیت که احتیاج به مراجعه فراوان به پزشک دارد ارزانتر تمام می‌شود . تزریق دپومتیل پردنیزولون اغلب در درمان بیماریهای آلرژیک بینی مصرف می‌شود . محققینی که از این شکل درمان استفاده می‌کنند استدلال می‌کنند که تجربه نشان داده که چنین تزریقاتی ریسک اثرات جانبی استروئیدها را ندارند . ( باید خاطر نشان شود که ۸۰ میلی‌گرم یا ۲ میلی‌لیتر متیل پردنیزولون مساوی ۱۰۰ میلی‌گرم پردنیزولون است ) . گزارشی درمقایسه بین اثرات و ریسک جانبی تزریق دپوی ۸۰ میلی‌گرم متیل پردنیزولون و ۱۰۰ میلی‌گرم پردنیزولون خوراکی وجود ندارد ( البته برنامه مصرف پردنیزولون بصورت ۲۵-۲۰-۱۵-۱۰-۵ میلی‌گرم که بعد از آن ۵ میلی‌گرم تا ۶ روز می‌باشد ) .

در بیماران مبتلا به رینیت مداوم و پولیپهای بینی وقتی احتیاج به استروئید سیستمیک باشد از تزریقات دپو استفاده می‌گردد .

۱- استفاده از یک تزریق مارا مطمئن می‌کند که بیمار میتواند درمان متناوب انتخاب شده را تبدیل به درمان مداوم بکند یا نه. مورد اخیر ( درمان مداوم ) بیشتر باعث مهار محور HPA می‌شود .

۲- شرایط پاتولوژیک مزمن پوشش مخاطی سهولت به درمان فشرده جواب می‌دهد . درمان قوی در زمان کوتاه می‌تواند سیکل معیوبی را که در بعضی رینیت‌های مداوم دیده می‌شود بشکند . یک تزریق درچنین بیمارانی اغلب باعث تسکین علائم می‌شود که مدت یک تا دو ماه طول می‌کشد ( این اثر بیشتر ناشی از اثر فارماکولوژیک ترکیب است ) .

Mygind تزریقات دپواستروئید را برای رینیت مداوم و پولیپهای بینی برپایه اندیکاسیونهای زیر استفاده می‌کند :

۱- برای واکنش‌های التهابی آلرژیک همراه با بکومتازون دی‌پروپیونیت موضعی و شمارش ائوزینوفیلی اسمیر بینی به‌عنوان تست تشخیصی .

۲- اگر اثر کورتیکواستروئید موضعی مبهم باشد یک تزریق دپواستروئید اغلب می‌تواند نشان دهد که درمان یک شکست موقتی است یا بیماری اصلاً به‌استروئید مقاوم می‌باشد .

۳- وقتی که انسداد بینی اجازه نمی‌دهد که تجویز مؤثر کورتیکواستروئید موضعی انجام بگیرد .

۴- یک یا دو تزریق در هفته به منظور ایجاد احساس بویائی با بازکردن بینی .

۵- برای علائم سینوسی غیر عفونی . بیمارانی که پولیپهای بینی دارند و ترشحات مخاطی در سینوس جمع شده است اغلب به دنبال چنین تزریقاتی مقدار زیادی موکوس سفید از بینی خارج می‌کنند که ناشی از درناژ بهتر سینوسها است .

ارزش درمانی تزریقات دپواستروئید وقتی است که روی اندیکاسیونهای ذکر شده استعمال گردد . در ضمن باید بین بهبودی بیمار و خطر اثرات جانبی مقایسه‌ای داشته باشند . وقتی که دوز با دقت مصرف بشود خطر عوارض بسیار پائین می‌آید و بیمار نیز باید قبلاً از نظر گروههای خطر بررسی شده باشد . در موارد شدید که درمانهای دیگر در کنترل علائم بیماری شکست می‌خورد موجه است که تزریقات دپواستروئید را ۴ بار در سال انجام دهند . اگر ۸۰ میلی‌گرم متیل پردنیزولون داده شود مطابق است با روزانه ۵ میلی‌گرم پردنیزولون برای ۳ ماه .  
کودکان نباید با استروئیدهای سیستمیک درمان شوند .

### منابع

### REFERENCES

- 1— BLUMBERG M.Z. & BUCKLEY J.M. (1976) The total eosinophil count in asthmatic children. *J. Allergy* 57, 493 .
- 2— BROOKS S.M., WERK E., ACHERMAN S.J., SULLIVAN I. & THRASHER K : (1972) ADVERSE effects of phenobarbital on corticosteroid metabolism in patients with bronchial asthma. *New Engl. J. Med.* 286, 1125 .
- 3— BUTLER W.T: & ROSSEN R.D. (1973) Effects of corticosteroids on immunity in man. *J. Clin. Invest.* 52, 2629 .
- 4— CONN H.O. & BLITZER B.L. (1976) Nonassociation of adrenocorticosteroid

- therapy and peptic ulcer. *New Engl. J : Med* : 294, 473 .
- 5— DUJOVNE G.A. & AZARNOFF D.L. (1975) CLINICAL Complication of corticosteroid therapy : a selected review. In AZARNOFF D.L. (ed.) *Steroid Therapy*, p. 27 . Saunders, Philadelphia :
- 6— ELLUL - MICALLEF R. & FENECH F.F (1975) Intravenous prednisolone in chronic bronchial asthma. *Thorax* 30, 312 .
- 7— JASANI M.K. (1972) Possible modes of action of ACTH and glucocorticoids in allergic diseases. *Clin. Allergy* 2, 1 .
- 8— Leading article (1976) Corticosteroids and the fetus. *Lancet* 1, 74 .
- 9— LIEBERMAN P., PATTERSON R. & KUNSKE R. (1972) Complications of long-term steroid therapy for asthma. *J. Allergy* 49, 329 .
- 10— MYGIND N., JOHNSEN N.J. & THOMSEN J. ( 1977 ) intranasal allergen challenge during corticosteroid treatment. *Clin. Allergy* 7, 69 .
- 11— VILSVIK J.S., JENSSEN A.O. & WALSTAD R. (1975) The effect of beclomethasone aerosol on allergen - induced nasal stenosis. *Clin. Allergy* 5, 291 .

## فصل بیستم

### کورتیکواستروئیدهای موضعی BECLOMETHASONE DIPROPIONATE

#### تاریخچه

کورتیکواستروئیدهای موضعی از سال ۱۹۵۰ در درمان بیماریهای آلرژیک راه هوایی جهت گرفتن اثرات درمانی بدون احتمال اثرات جانبی سیستمیک بکار گرفته شدند. بطور کلی اوائل نتایج خوبی گرفته نشد، زیرا یا اثرات درمانی چندان مؤثر نبود یا جذب مخاطی باریسک اثرات جانبی سیستمیک همراه بود. ظاهراً با آئروسول دگزامتازون فسفات پیروزیسی بدست آمد. این دارو با دوز ۱۰۰۰ میکروگرم در روز نشانه‌ای از ثمربخشی در درمان تبیونجه نشان داد. اما درمان دفع ۱۷ اکسوژنیک استروئیدها را کاهش داده و باعث بعضی از اثرات سیستمیک شد. با اینکه مزیت این درمان بر درمان با کورتیکواستروئید خوراکی ثابت نشده است مدت ۱۰ سال مخصوصاً در آمریکا مصرف می‌شد. درمان با این دارو اثر جانبی موضعی شدیدی را نشان نداد. در سال ۱۹۶۸ Czarny و Brostoff در درمان رینیت مداوم بتامتازون والرات را با دوزهای کم که ظاهراً کم کاری غده فوق کلیه نمی‌داد مؤثرتر یافتند. بنابر دلایل چندی این مشاهده با اهمیت مورد استفاده قرار نگرفت.

Beclomethasone Dipropionate (Bdp) که نام تجارتی آن Beconase (R)

Becotide (R) میباشد یک کورتیکواستروئید سنتتیک است که از بعضی جهات باهورمون طبیعی فرق دارد. این ملکول تغییر داده شده دارای اثر ضدالتهابی ۵۰۰۰ بار قوی‌تر

از هیدروکورتیزون است. در سال ۱۹۶۷ نشان داده شد که در درمان اگرما مؤثر می‌باشد. با وجود نتایج منفی بایک سری از کورتیکواستروئیدها آئروسول Bdp در بیماران آسماتیک تجربه شد. نتایج در این باره متقاعد کننده و روشن بود. یک دوز چهارصد میکروگرم Bdp که روزانه مصرف شود در کورتیزول پلاسما اثر ندارد و اثر آنتی آسماتیک آن نیز تقریباً شبیه ۱۰-۵ میلی گرم پردنیزولون خوراکی است Brogden در سال ۱۹۷۵ استنشاقی را پیشنهاد کرد. خصوصیت بی نظیر این ملکول کورتیکو-استروئید احتمالاً مربوط به مجموع خصوصیات مثل فعالیت بالا و استثنائی ضد التهابی و تبدیل آنزیماتیک سریع به Beclomethasone Monopropionate (که فعالیت کمتری دارد) و تبدیل آن به الکل بکلومتازون که غیر فعال است می‌باشد. موفقیت Bdp استنشاقی در آسم برونشیل و اثر موضعی لازم در دوز تراپوتیک معمولی باعث شد که این دارو روی بیماران مبتلا به آلرژی بینی نیز امتحان شود.

### اثر روی عمل فیزیولوژیک غده فوق کلیه :

دلایل انکار ناپذیری وجود دارد که روش عمل Bdp بطور خالص موضعی است. اولاً علائم پوستی و بینی در آسماتیکهایی که پردنیزولون خوراکی را تبدیل به آئروسول Bdp کرده اند از بین رفته است، ثانیاً عمل Bdp فقط روی علائم بینی بیماران تب یونجه است و روی علائم چشمی اثری ندارد.

تجارب بالینی و آنالیزهای بیوشیمیائی استروئید که چندین سال است انجام می‌گیرد نشان داده که در بالغین استنشاق روزانه ۴۰۰ میکروگرم Bdp خطر اثرات جانبی سیستمیک را ندارد. مدارک معتبری در تأیید این امر در کودکان نیز موجود است در بالغین مصرف مجموع روزانه ۸۰۰ میکروگرم (وقتی بین راههای تنفسی فوقانی و تحتانی قسمت شود) نیز اثر جانبی سیستمیک ندارد. اما درباره درمان ترکیبی در کودکان هنوز به اطلاعاتی دیگری احتیاج است. در بالغین و مطمئناً در بچه‌ها در صورتی که Bdp تنها استروئید داده شده باشد هیچ خطری از نظر اثرات جانبی سیستمیک - استروئید وجود ندارد. لذا وقتی Bdp به درمان خوراکی پردنیزولون اضافه می‌شود باید بدانیم که Bdp به اثرات سیستمیک پردنیزولون اضافه شده است. برای روشن کردن این مشکل، مؤلفین مختلفی روی مقدار دارویی که بتواند عمل آدرنال را تغییر



بدهد مطالعه کرده‌اند، چنانکه در زیر مشاهده می‌شود نتایج بدست آمده بر متد انتخابی و اندازه نمونه‌های تحقیقی استوار است .

**Harris (۱۹۷۳)** بوسیله آنالیزهای سریال کاهش کورتیزول پلاسما را در دونفر از سه نفر که برای مدت یک هفته روزانه ۲ میلی گرم دارو بصورت استنشاقی می‌گرفتند ذکر نموده و با ۴ میلی گرم مهار کامل را گزارش کرده است. کورتیزول پلاسما می‌سومین نفر با دوزهای داده شده تغییر ناپذیر باقی ماند. این یکی از خصوصیات کورتیکو - استروئیدها است که حساسیت اشخاص بطور قابل ملاحظه‌ای نسبت به دارو فرق می‌کند. لذا گرفتن نتیجه کلی از تستهایی که تعداد آزمایش شونده کم است مشکل می‌باشد. در آزمایش دیگر ۷ بیمار آسمی برای ۷ روز ۲ میلی گرم Bdp استنشاق کردند . کورتیزول پلاسما ۴ بار قبل از درمان و ۴ بار در طی درمان اندازه گیری شد. کاهش متوسط ۶٪ مقدار معمول بود. وقتی همان بیماران روزانه ۲۰ میلی گرم پردنیزولون گرفتند کورتیزول پلاسما به ۱۳٪ مقدار معمول کاهش یافت. مطالعه نشان داد که ۲۰ میلی گرم پردنیزولون خوراکی اثرات عمومی بیشتری از ۲ میلی گرم Bdp استنشاقی دارد. شرح مشابهی با ۴ میلی گرم پردنیزولون و ۴۰۰ میکروگرم Bdp داده شده است. در تستهای انجام شده نشان داده شده است که ۱۶۰۰ میکروگرم Bdp باعث کاهش خفیف اما مهم فعالیت آدرنال می‌شوند .

بنظر می‌رسد اندازه گیری 17-Oxogenic استروئیدها در ادرار متد رضایت بخشی جهت نشان دادن اثرات خفیف دارو روی کورتکس آدرنال باشد. **Harris (۱۹۷۳)** ۱۷ آکسوژنیک استروئیدها را قبل، هنگام و دو روز بعد از درمان در ۱۰ نفر که روزانه دوزهای مختلف ۲۰۰ - ۲۰۰۰ میکروگرم Bdp می‌گرفتند اندازه گرفت. در آنهایی که ۱۰۰۰ میکروگرم یا بیشتر گرفته اند کاهش متوسط ۱۷ آکسوژنیک استروئیدها به ۷۰٪ مقدار معمول رسید و یک نمونه پاسخ به مقدار دوز دارو دیده نشد .

در مطالعه دیگر ۴ نفر برای ۴ هفته روزانه هشتصد میکروگرم Bdp مصرف کردند نتیجه نشان داد که در طی درمان ۱۷ آکسوژنیک استروئیدها به ۵۰٪ مقدار متوسط معمول کاهش یافته است. امتحان مشابه با ۱۶۰۰ میکروگرم نیز نتایج مشابهی را نشان داد. بعداً همان افراد روی برنامه یکسان روزانه ۲/۵ - ۵ تا ۷/۵ میلی گرم پردنیزولون در

دو دوز گرفتند نتیجه کاهش به ۶۳٪، ۵۷٪ و ۶۰٪ مقدار معمول بود. به علت اختلافات مشخص فردی و کمبود پاسخ به دوز تفسیر این نتایج مشکل است به علاوه کاهش ۱۷ اکسوژنیک استروئیدها ناشی از پردنیزولون احتمالاً مربوط به ترشح ادراری متابولیت‌های پردنیزولون می‌باشد، با اندازه‌گیری کورتیزول پلاسما، Harris (۱۹۷۴) نشان داد که مصرف داخل بینی Bdp نسبت به طریق استنشاقی اثر سیستمیک کمتری دارد. چنانکه راجع به اثرات سیستمیک گفته شد ۴۰۰ میکروگرم Bdp استنشاقی احتمالاً مطابق با ۱/۵-۱ میلی‌گرم پردنیزولون است و ۴۰۰ میکروگرم Bdp داخل بینی شاید مطابق با ۱/۵-۱ میلی‌گرم پردنیزولون باشد. وقتی هنگام درمان با پردنیزولون ۲۰۰ میکروگرم Bdp نیز اضافه شود باید دوز پردنیزولون ۵ میلی‌گرم کاهش پیدا کند.

### درمان تب یونجه

تمام تحقیقات نشان داده‌اند که Bdp داخل بینی اثر مشخصی روی علائم تب یونجه دارد. نتایج خوب و بسیار عالی ۷۵-۹۰٪ نشان می‌دهد که میزان موفقیت در درمان بالاست. علائم چشمی معمولاً به درمان جواب نمی‌دهد زیرا محل اثر دارو بطور خالص موضعی است. لذا تجویز Bdp باید همراه با تجویز قطره چشمی باشد. (مثل Antistin Privin (R) در بیماران که درجات بالای حساسیت را دارند و مقدار گرده نیز زیاد است درمان بدین طریق شکست خورده است، که احتمالاً بوسیله افزایش دوز به ۸۰۰ میکروگرم از این اشکال جلوگیری می‌شود.

در مورد تظاهرات چشمی با وجود درمان بوسیله قطره چشمی گاهی در اواخر فصل با زهم علائم چشمی ناراحت‌کننده از بین نمی‌رود. این بیماران می‌توانند برای یک تا دو هفته قطره چشمی کورتیکواستروئید یا کورتیکواستروئید سیستمیک استفاده کنند. با توجه به خطر افزایش فشار داخل چشمی مخصوصاً در پیرها و امکان تشدید کراتیت هرپتیک خاموش، قطره چشمی استروئید فقط بعد از مشورت با چشم‌پزشک تجویز می‌شود، بدون شک در اکثر موارد مصرف کوتاه مدت و فصلی مورد قبول پزشک قرار می‌گیرد. قطره چشمی نباید بیش از چند هفته مصرف شود زیرا اثرات جانبی شدید ممکن است خطرناک و غیر قابل برگشت شود.

درجه حفاظت بدست آمده با Bdp آنقدر خوب است که بیماران سهواً خودشان را در معرض گرده گیاهان قرار می دهند و در ضمن از مصرف آنتی هیستامینیک که بعنوان درمان تکمیلی مصرف می شود، نیز خودداری می کنند. روی همین موضوع در این بیماران احتمال ابتلاء به علائم چشمی شدید و احتمال آسم نیز وجود دارد. بیماران باید نسبت به این موضوع آگاه شوند و اگر در فصل تب یونجه آسم داشتند باید حتماً منبسط کننده برنشی مثل (Salbutamol یا Terbutalin) بکاربرند و همین طور قطره چشمی نیز مصرف کنند. بیماران در ضمن باید بدانند که Bdp یک دارو پرو فیلاکتیک خالص است و نمی تواند یک تسکین دهنده سریع علائم باشد، لذا باید بطور معمول برای بدست آوردن تسکین در ۲۴ ساعت (در طی فصل آلرژی) مصرف شود. حفاظت مداوم ۲۴ ساعته که با Bdp ایجاد می شود با آنتی هیستامینیک و SCK بدست نمی آید. طی درمان با Bdp بیمار فراموش می کند از تب یونجه ناراحت بوده است. تقریباً در تمام موارد کودکان مبتلا به تب یونجه از نظر علائم بینی بوسیله دارو کنترل شده اند یعنی درمان در کودکان مؤثرتر از بالغین است البته نسبت به بالغین علائم چشمی و آسم کنترل نمی شود. توجه بیشتری به این اشکالات در بچه ها لازم بنظر می رسد. نوجوانان ۸ - ۱۶ سال هنگامی که تحت درمان قرار می گیرند درمان را بدون اشکال تحمل می کنند. تنها «عارضه» این است که در بعضی از کودکان و والدینشان بعد از چنین درمانی تمایلشان به ایمنوتراپی از بین می رود. با مدارك بدست آمده چنین برمی آید که آتروسل داخل بینی Bdp دارویی مؤثر و ظاهراً بدون ضرر برای کنترل علائم بینی تب یونجه در بچه ها و بالغین می باشد. درجه تاثیر درمان Bdp بسته به تعداد گرده تغییر می کند، لذا نتیجه درمان از یک منطقه تا منطقه دیگر متفاوت است.

### درمان رینیت مداوم

Gibson در سال ۱۹۷۴ با امتحانات کنترل شده نشان داد که Bdp داخل بینی در بیماران مبتلا به رینیت مداوم مؤثرتر از ماده بی اثر است و روزانه فقط از ۲۰ میکرو-گرم Bdp استفاده نمود که دارو خیلی مؤثرتر از ماده بی اثر واقع شد و تابلوی علائم کاهشی تا ۶۶٪ را نشان می داد. Hansen و Mygind (۱۹۷۴) دریافتند که اثر کامل Bdp

تا دو هفته ظاهر نمی‌شود. علائم در دو هفته آخر از سه هفته دوره درمانی تا ۴۳٪ کاهش یافت. بعلاوه استفاده از آنتی‌هیستامینیک علائم را تا ۶۱٪ کاهش داد. نتایج تحقیق شده‌ای نیز بوسیله عده‌ای از دانشمندان گزارش شده است.

در ۴۴ کودک مبتلا به رینیت آلرژیک مداوم که با تست جلدی و گسترده بینی، بیماری آلرژیک تأیید شده بودند در ۳۲ نفر درمان با گسترده بینی Bdp موفقیت آمیز بود با اینکه وجوه بالینی مثل جریان هوای بینی، ظاهر مخاط بینی و گسترده بینی (شمارش ائوزینوفیلی) انجام شد اما متدهای انجام شده راضی‌کننده بنظر نرسید.

دوز مصرفی روزانه ۳۰۰ میکروگرم برای ۲ روز و سپس روزانه ۱۵۰ میکروگرم برای روزهای بعدی بوده است. دریک امتحان دیگر Brown و Story در سال ۱۹۷۴ گزارش کردند که علائم بیماری تا حدود ۶۶٪ در ۶۷ بیمار با مصرف روزانه ۴۰۰ میکروگرم رفع شده است و در طی پنج سال دوره بررسی نتایج قابل قبولی باقی مانده‌اند.

این تحقیقات نشان داده که نتایج خوبی از درمان Bdp حداقل در ۶۶٪ بیماران دیده می‌شود، و در بیمارانی که ترشحات آبکی و ائوزینوفیلی دارند مؤثرتر است تا بیمارانی که ترشحات چرکی و نوتروفیلی دارند. اثر کامل Bdp داخل بینی از ۲ هفته ظاهر می‌شود، لذا همیشه قبل از ارزیابی نتیجه درمان باید آئروسول را برای ۴ هفته استفاده کند. با اینکه اثر دارو در تب یونجه بسیار قطعی و مشخص‌تر از رینیت مداوم است اما اثر آن روی رینیت مداوم بسیار گیرا و مهم جلوه می‌کند.

### درمان پولیپهای بینی

Mygind در سال ۱۹۷۷ با آزمایش Doubleblind کوتاه مدت نشان داد که Bdp در ۸۰٪ بیماران پولیپی اثرات سودمندی دارد. در طی مطالعه یک ساله روی این بیماران معلوم شد که اثرات سودبخش دارو باقی مانده است.

تمام بیماران برای درمان با Bdp مناسب نیستند، اگر عمل جراحی پولیپها هر ساله یا هر دو ساله بتواند بیماران را از شر علائم خلاص کند این چنین درمانی یک روش مطلوب است و نباید بجای آن از Bdp استفاده کرد. زیرا با اینکه طی درمان پولیپها کوچک می‌شوند، اما بعد از چند ماه دارو خاتمه پیدا می‌کند.

درمان مداوم Bdp در بیماران اندیکاسیون دارد که در یکسال چندین بار احتیاج به پرداخت پولیپ پیدا می‌کنند، هدف درمان جلوگیری از تشکیل پولیپ و کاهش تعداد اعمال جراحی است، اندیکاسیون دیگر درمان با Bdp در بیماران است که بعد از عمل جراحی پولیپ از علائم بینی ناراحت باشند، وقتی پدیده‌های مرضی تمام پوشش مخاط حفره بینی را گرفته باشد (یعنی در موارد شدید و متوسط) این چنین درمانی قانون است. برای اینکه درمان مؤثر باشد آئروسول باید بتواند داخل بینی شود، لذا در انسداد کامل بینی باید قبل از درمان بوسیله عمل جراحی تعدادی از پولیپها خارج گردد. یک تزریق استروئید کند اثر به کوچک شدن پولیپها برای درمان بعدی با Bdp کمک می‌کند، بعد از شروع درمان با Bdp علائم در عرض چند روز کاهش می‌یابد (با اینکه تأثیر درمان به مرور و آهسته پیدا می‌شود)، لذا بیمار باید قبل از بررسی نتایج درمانی تمام آئروسول را برای چهار هفته استفاده کند.

در طی درمان علائم ۵٪ کاهش می‌یابد. این کاهش علائم مربوط به عطسه، ترشحات و انسداد بینی می‌باشد. عطسه و رینوره آبکی بعد از چند روز قطع می‌گردد، اما از دیاد ترشح مخاط مثل ترشح آبکی کاهش نمی‌یابد. توجه اینکه قسمت اعظم مخاط دارای تغییرات پاتولوژیک است و آئروسول به آنها نمی‌رسد. بهبودی راه هوایی بینی طی چند روز اول درمان مربوط به کوچک شدن پولیپها نیست بلکه مربوط به چروک خوردن مخاط ورم کرده مخصوصاً روی توربین تحتانی است. رنگ مخاط توربین ممکن است از آبی رنگ پریده به قرمز طبیعی تغییر کند، که نمایانگر انقباض مرضی سینوزوئیدهای منبسط است. با اینکه این بهبودی با توجه به رینوسکوپي گیرا و مؤثر نیست، اما برای بیمار مهم است زیرا اجازه می‌دهد که بیمار راحت از بینی نفس بکشد و اختلالاتی که حین خواب در شب بوجود می‌آید کم شود. (بعضی از بیماران قبل از چنین درمانی نصف شب بعلت انسداد بینی از خواب بیدار می‌شوند). بعد از هفته‌ها یا ماهها درمان اندازه پولیپها کمتر شده و پولیپهای کوچک ممکن است از بین بروند. اگر تشکیل پولیپ در سینوسهای اتموئیدال و قسمت فوقانی حفره بینی باشد که آئروسول به آن نرسد، اثر چروک کننده Bdp روی سطح تحتانی پولیپها نمی‌تواند از تشکیل مجدد پولیپها جلوگیری کند و جراحی مورد پیدا می‌کند.

در آزمایشات درازمدت معلوم شده است که درمان با Bdp در بعضی موارد احتیاج به اعمال جراحی را تا ۶۰-۷۰٪ کاهش داده است. وقتی درمان کوتاه مدت Bdp باعث چروکیدگی و کبود شدن مخاط ورم کرده آبی رنگ پریده می شود، درمان طولانی مدت باعث چروکیدگی پولیپهای مایع دارزر در رنگ هم می گردد. با اینکه در بعضی ها ترکیب Bdp با استروئید کندانثر در برگشت بویائی نتیجه داشته است. اما هیچکدام از بیمارانی که طی یکسال فقط با Bdp درمان شده اند حس بویائی آنها برگشت نکرد، شاید علت تأثیر ترکیب دودارو این باشد که اثرات سیستمیک استروئید راه ناحیه بویائی را باز کرده و سپس به Bdp اجازه می دهد راه هوائی قسمت فوقانی حفره بینی را باز نگاه دارد.

نتایج منفی با Bdp سئوالی را پیش می کشد، علت عدم موفقیت در این بیماران چیست؟ جواب می تواند یکی از موارد زیر باشد:

- ۱- درمان غیر مداوم بیماری. (مثلاً چون بیماران بهبودی سریع ندیده اند).
- لذا درمان باید کامل باشد.
- ۲- انسداد مشخص و زیاد حفره بینی که از رسیدن آئروسول جلوگیری می کند.
- در این موارد استروئید سیستمیک و جراحی اندیکاسیون دارد.
- ۳- تشکیل سریع پولیپها و وجود بیماری فعال در آن. در این موارد درمان جراحی و استروئید سیستمیک باید انجام شود.
- ۴- عفونت با ترشحات چرکی موقتاً باعث مقاومت بیماری اصلی نسبت به درمان کورتیکواستروئید می شود. در این موارد تجویز دوباره دارو بعد از استفاده از آنتی-بیوتیک لازم است.
- ۵- سینوزیت مسئول اکثر علائم است. در این مورد نیز عمل جراحی با تمیز کردن سینوسها این مسئله را برطرف میسازد.
- ۶- بعضی نمونه های پوایپ بینی به استروئید حساس نیستند و به ترکیب استروئید یا روش تجویز جواب نمی دهند. این گروه بیماران متعلق به گروه عفونی می باشند و ترشحات چرکی با نوتروفیلی زیاد و مقدار کمی ائوزینوفیلی همراه است.
- باید تأکید کرد که درمان Bdp درمانی سمپتوماتیک است و عود بیماری بعد از

قطع درمان دیده می‌شود، که به درجه و خامت بیماری بستگی دارد. این درمان جدید تمام مشکلات درمان پولیپهای بینی را حل نمی‌کند. اما بعنوان اولین درمان پایسه‌ای پولیپهای بینی قابل قبول و مؤثر می‌باشد و پیشرفت مهمی در کنترل این بیماری مرموز بوجود آورده است.

### عوارض جانبی موضعی

چنانکه قبلاً هم گفته شده درمان کورتیکواستروئید همیشه همراه با خطر اثرات جانبی است که مربوط می‌شود به رابطه بین اعمال سودمند ضد التهابی و اثر کاتابولیک این داروها. با وجود اثر سودمند و قابل توجه Bdp در بیماری آلرژیک بینی، این سؤال مطرح می‌شود که چه قیمتی را باید در برابر ایجاد اثرات جانبی موضعی بپردازیم؟ اثرات جانبی ممکن است شامل: خونریزی، عفونت، و آتروفی باشد.

خونریزی - وقتی استروئیدهای قوی روی پوست استفاده می‌شوند. دیواره عروق شکننده شده و عروق پوستی به آسانی پاره می‌شود، این عمل ناشی از فرونشاندن فیبروبلاست و مهار سنتز کلاژن بوسیله استروئید است که باعث ضعف نسوج نگاهدارنده عروق می‌شود. حدود ۵٪ از تمام بیمارانی که با Bdp داخل بینی درمان می‌شوند از ترشحات مختصر خون آلود بینی شکایت دارند. رینوسکوپي چند نقطه همواراژیک را در اطراف منطقه کیسلباخ نشان می‌دهد، اما در قسمت خلفی حفره بینی ضایعه‌ئی دیده نشده است. این اثر جانبی پردردسر و یا پیشرونده نیست و هیچکدام از بیماران به این دلیل دارو را قطع نکرده‌اند. وجود این لکه‌ها (که می‌تواند چند روز بعد از درمان دیده شود) می‌رساند که ظهور پدیده مربوط به خشکی پوشش مخاطی در قسمت قدامی حفره بینی است نه بعلت اثر مستقیم استروئید روی عروق خونی. اثر اولیه استروئیدها در پوست انقباض عروقی است و خونریزی بعد از گذشت چندین ماه از درمان بروز می‌کند.

عفونت - استنشاق آئروسول Bdp ابتدا به کاندیدیازیس حلقی را در ۵-۱۵ درصد بیماران بالا می‌برد، در اثر عمل تمیزکننده مخاط مزکدار بینی کاندیدیازیس بعد از استفاده داخل بینی دارو دیده نمی‌شود. در ۳۲ بیمار درمان شده با Bdp در یک سال فقط یک مورد کشت کاندیدا آلبیکنس از ترشحات بینی مثبت بوده است. تعیین

شیوع رینیت عفونی در بیماران مشکل است اما يك عقیده قوی در این باره وجود دارد که درمان Bdp شیوع سرماخوردگی یا سینوزیت حاد را افزایش نمی‌دهد. در ضمن این عقیده نیز هست که استنشاق Bdp برای دوره چندساله شیوع عفونت برونشیا را افزایش نمی‌دهد. برعکس بعضی بیماران در طی درمان در آخر فصل سرما ترشحات چرکی دارند. میتوان گفت که این ناشی از بهبودی درناز سینوسی و بینی است. از ۳۲ بیمار که پولیپور بینی شدید و متوسط داشته‌اند و در یکسال درمان شدند، فقط يك مورد احتیاج به پونکسیون ماگزیلر برای سینوزیت عفونی پیدا شد. بعد از یکسال درمان قوی باکتری بیماری‌زا در ۶ نفر از این بیماران کشت شد. در گروه کنترل که ۳۰ نفر شخص سالم بوده‌اند، ۵ مورد باکتری بیماری‌زا دیده شد. بعد از یکسال درمان داخل بینی سیستم ایمنی همورال موضعی که با غلظت IgA ترشحات بینی بررسی شده بود تحت تأثیر قرار نگرفت.

هنوز تحقیقات ایمونولوژیکال بیشتری در درمانهای طولانی لازم است.

آتروپی- بعثت اعمال کاتابولیک گلوکوکورتیکوئیدها سنتز کلاژن و فیبروبلاستها کاهش یافته و باعث آتروپی پوست می‌شود. با اینکه میتوان استدلال کرد که ریسک آتروپی مخاطی بینی کمتر است، دلیلی وجود ندارد که این عمل در مخاط بینی وجود نداشته باشد. بعد از تجارب متخصصین پوست در دهه اخیر انتظار داریم بعضی از استدلالات با محتوای غنی‌تری بیان شود.

۱- آتروسل فسفات دگزامتازون برای ده سال در راههای هوایی تحتانی و فوقانی مصرف می‌شود و هیچگونه اثرات جانبی موضعی مهمی گزارش نشده است.

۲- در مطالعات سم‌شناسی دوز آتروسل Bdp در سگها بالا برده شد تا سندرم کوشینگ و آتروپی پوستی بروز کرد. اما هیچگونه علائم بالینی یا تغییرات بعد از مرگ در ریه‌ها دیده نشد.

۳- در بیماری کوشینگ نسج همبند تحت تأثیر قرار می‌گیرد، اما اثر چندانی در راههای هوایی دیده نشده است.

۴- Bdp فعال بسرعت از روی پوشش مخاطی برداشته می‌شود و نیمه عمری حدود نیم‌ساعت دارد در صورتیکه برای چندین ساعت روی پوست می‌ماند.



بیماران مبتلا به پولیپ بینی در مطالعه Mygind بوسیله رینوسکوپی و بیوپسی قبل و بعد از یکسال درمان جهت اثرات جانبی در درمان طولانی مورد نظارت قرار گرفتند. بیوپسی‌ها با میکروسکوپ معمولی و الکترونی آزمایش شد و آتروفی مخاط بینی، رینیت آتروفی ناشی از خشکی مخاط، تشکیل کروت در حفره بینی و متاپلازی مطبق مشخص شد. میکروسکوپ الکترواسکن نشان داد که میکروویلی و مژه که مشخص اپی‌تلیوم استوانه‌ای کاذب مطبق است از بین رفته‌اند. ( شبیه رینیت آتروفیک ) . نتایج این مطالعه در زیر خلاصه شده است :

در بعضی بیماران پوشش مخاط دریک سوم قدامی بینی به نظر خشک می‌رسید ( در طی درمان ) ولی علائم بالینی نداشت. یک بیمار از خشکی بینی مختصراً ناراحت بود، اما بقیه بیماران احساس راحتی می‌کردند. در سه نفر کروت دیده شد که بدنبال خاتمه درمان از بین رفت. کروت روی توربین تحتانی یا پولیپ، قسمت قدامی بینی بوده است. تشکیل کروت در قسمت خلفی بینی دیده نشد.

آزمایشات کمی و کور با بیوپسی و بررسی بوسیله میکروسکوپ معمولی و الکترواسکن هیچ تغییر مهمی در اپی‌تلیوم درمان شده نشان نداد و ما نیز علامتی از ایجاد رینیت آتروفیک طی درمان Bdp پیدا نکردیم. البته دوره بررسی نسبتاً کم بود، این مطالعه امکان ایجاد اثرات جانبی موضعی را با درمان چندساله مورد بررسی قرار نداده است. پس بیمارانی که با Bdp مداوم درمان می‌شوند باید هر سه تا شش ماه رینوسکوپی شوند، این باعث می‌شود هرائر جانبی موضعی استروئید خیلی زود تشخیص داده شود. مقدار Bdp تجویز شده در سانتیمتر مکعب حداقل صد برابر مقدار تجویزی در مخاط برونشیا بوسیله استنشاق است. پس بعید بنظر میرسد که تغییرات مخاط برونشیا بیمارانی آسمی قبل از تغییرات مخاط بینی بوجود آید.

بالاخره اینکه بیماران پولیپی باید منظمأ رینوسکوپی شوند، زیرا هر پولیپ بزرگی اغلب فاصله بین سپتوم بینی و دیواره طرفی را زیاد می‌کند. هرگونه درمان مؤثر این پولیپها باعث می‌شود حفره بینی تبدیل به یک لوله وسیع و خشک شود. در درمان موارد شدید پولیپهای بینی تعادلی را بین انسداد بینی و فضای بیش از حد بینی باید در نظر گرفت.

### مقدار

قانون کورتیکواستروئید این است « هر قدر که لازم است اما تا آنجائی که ممکن است، کم ». پس منحنی‌های پاسخ به دوز لازم بنظر میرسد .

یک تحقیق مربوط به دوز دارو در بیماران تب‌یونجه‌ئی در ۳۰٪ بیماران با ۲۰۰-۳۰۰ میکروگرم در روز کنترل کامل علائم بینی را نشان داد. این درصد با ۴۰۰ میکروگرم به ۶۰ رسید، زیرا بنظر میرسد در درمان فصلی با ۴۰۰ میکروگرم کم خطرتر است. این دوز در تمام موارد تب‌یونجه پیشنهاد شده‌است. رابطه یکسانی مربوط به دوز دارو در بالغین و نوجوانان ۸-۱۰ سال پیدا شده است. درمان رینیت مداوم با روزانه ۲۰۰ میکروگرم Bdp کاهش متوسط علائم را در ۶۶٪ بیماران نشان میدهد. یک آزمایش تقریباً یکسان با ۴۰۰ میکروگرم، ۴۳٪ کاهش علائم را دارد.

برپایه این اطلاعات و تجربه‌ئی که از سالها درمان رینیت مداوم و پولیپ بینی بدست آمده شیوع درمان با ۴۰۰ میکروگرم در روز توصیه میشود، وقتی حداکثر تأثیر بدست آمد (مصرف یک آئروسول کامل) باید سعی شود که دوز از ۴۰۰ به ۳۰۰ میکروگرم وبعد به ۲۰۰ میکروگرم در روز برسد. بیماران گاهی این کار را خودبخود انجام می‌دهند. معقول است فرض کنیم که بدست آوردن بهبودی به دوز بالاتری نیازمند است تا شرایط بهبودی که با دوز نگاهدارنده بوجود می‌آید. بعضی بیماران در آخر با دوز ۱۰۰ میکروگرم کنترل می‌شوند اما اطلاعاتی وجود ندارد که این پدیده صرفاً درمان پلاسبو است یا نه.

بعضی بیماران میتوانند بدون عود علائم درمان را قطع کنند. ظاهراً این در افرادی امکان‌پذیر است که علائم ضعیف یا متوسط داشته باشند. در بیماران که تشکیل پولیپ مشخص دارند علائم با قطع درما نبرگشت می‌کند یا حتی گاهی که دوز دارو کاهش می‌یابد این پدیده رخ میدهد.

استفاده ۸۰۰ میکروگرم در روز در طی دوره فعال از ۴۰۰ میکروگرم معقولانه‌تر است. وقتی گرفتگی وجود دارد به بیماران گفته می‌شود که از آئروسول، زمانی استفاده کنند که راه هوایی باز باشد. پخش کافسی در بینی مهمتر از سختگیرهای رعایت

فواصل زمانی است . راه استفاده نیز برای پخش کافی خیلی مهم است . احتمالاً بهترین راه دادن دارو این است که وقتی راه هوایی حداکثر بازشدگی را دارد ، یک Puff در بالا و یک Puff در پایین حفره بینی داده شود . با تجویز آئروسول استروئید با روش صحیح باعث شیوع تجویز صحیح می شوند . وقتی باین روش صحیح و دادن ۴۰۰ میکروگرم در روز دارو داده شود ، یک آئروسول باید طی چهار هفته تمام بشود . اما بیماران کمتر از دوز تجویزی استفاده می کنند ، دریک آزمایش کنترل شده به بیماران گفته شد که وجداناً روزانه ۴۰۰ میکروگرم از دارو را استفاده کنند ، اما وقتی آئروسول تمام شد معلوم شد که دوز گرفته شده بین ۱۵۰ تا ۸۰۰ میکروگرم بوده است . پی گیری بیمارانی که مداوم درمان شده اند به چند دلیل لازم است .

۱- برای تشخیص اثرات جانبی موضعی .

۲- برای مطمئن شدن اثر دارو و اینکه بهبودی ظاهری ، صرفاً اثر داروی بی اثر

نیست .

۳- برای جلوگیری از خاتمه درمان . زیرا وقتی بعضی بیماران مثلاً بعلت عفونت راه هوایی ، از آئروسول سود نمی برند درمان را قطع می کنند . اگر ثابت شد بیماری به استروئیدها حساس است شکست در درمان همیشه یک امر موقتی است . تا بحال دلیلی حاکی از اینکه درمان درازمدت Bdp باعث مقاومت اثرات بالینی سودمند استروئید شود ، گزارش نشده است .

## منابع

## REFERENCES

- 1— BROWN H.M. & STOREY G. (1974) Beclomethasone dipropionate aerosol in the treatment of seasonal asthma and hay fever. Clin. Allergy 4, 331 .
- 2— BROWN H.M., STOREY G. & GEORGE W.H.S. (1972) Beclomethasone dipropionate ; a new steroid aerosol for the treatment of allergic asthma : Brit. med. J. 1, 585 .

- 3— CHATTERJEE S.S., NASSER W.Y., WILSON O. & BUTLER A.G. :  
(1974) Intra-nasal beclomethasone dipropionate and intra-nasal sodium cromoglycate : a comparative trial. Clin. Allergy 4, 343 .
- 4— CHOO-KANG Y.F.J., COOPER E.J., TRIBE A.E. : & GRANT I :W :B :  
(1972) Beclomethasone dipropionate by inhalation in the treatment of airways obstruction. Brit. J. Dis. Chest. 65, 101 .
- 5— FRANKLANDA A.W. & WALKER S.R. (1975) A Comparison of intranasal betamethasone valerate and sodium cromoglycate in seasonal allergic rhinitis. Clin. Allergy 5, 205 .
- 6— HARRIS D.M., MARTIN L.E., HARRISON C. & JACK D. (1973) The effect of oral and inhaled beclomethasone dipropionate on adrenal function. Clin. Allergy 3, 245 .
- 7— MARTIN L.E., HARRISON C. & TANNER R.J.N. (1975) Metabolism of beclomethasone dipropionate by animals and man. Postgrad. med. J. 51, 11.
- 8— POYNTER D., SPURLING N.W. & AINGE G. (1975) A toxicity study with beclomethasone dipropionate in the dog with particular reference to the respiratory tract. Postgrad. med. J. 51, 27 .
- 9— RUFF F., SALEM A., BOUTARIC P. & BROUET G. (1975) A two-stage clinical assessment of beclomethasone dipropionate aerosols. Postgrad. med. J. 51, 54 .
- 10— WILKEN - JENSEN K. (1975) The effect of inhalations of beclomethasone dipropionate on plasma cortisol levels and growth hormone production. Postgrad. med. J. 51, 31 .

## فصل بیست و یکم

### بررسی ۲۹۵ مورد رینیت آلرژیک

#### در کلینیک آلرژی دانشگاه مشهد

رینیت آلرژیک در مشهد در بین طبقه‌ای که از رفاه بیشتری برخوردارند شیوع فراوان دارد. درباره این بیماری تاکنون در مشهد آماری وجود نداشته است. از اینرو کلینیک آلرژی دانشگاه مشهد تصمیم گرفت برای شروع یک سری مطالعات، نخست آماری از جنبه‌های مختلف بیماری بدست آورد تا با آگاهی‌های مقدماتی از نتیجه و تجارب آن بتواند گام‌هایی در راه برطرف کردن مشکلات بیماران مبتلا به رینیت آلرژیک که در مشهد زیاد دیده میشود بردارد. آنچه پیش روی شما است بررسی مقدماتی روی ۲۹۵ مورد میباشد و اکنون این مطالعه ادامه دارد تا شاید بتوان با دقت بیشتری نوع آلرژن‌های ایجاد کننده این بیماری را در مشهد تعیین نمود.

#### روش بررسی

بررسی مورد نظر روی بیمارانی انجام گرفت که جهت بیماریهای مختلف به کلینیک آلرژی مراجعه میکردند. از این میان بیمارانی که مشکوک به آلرژی بینی (رینیت آلرژیک) بودند جدا شدند و سپس با دادن پرسشنامه مخصوص و گرفتن تاریخچه بیماری، ۲۹۵ نفر جهت تست پوستی (Prick Test) انتخاب شدند.

#### سن بیماران

سن این بیماران بین ۹-۵۹ سال با متوسط سنی ۲۸ سال بود. از این عده ۱۸۷

نفر مؤنث (۶۳٪) و ۱۰۸ نفر مذکر (۳۷٪) بودند و سابقه بیماری در این افراد از یکماه تا ۳۰ سال با متوسط ۴ سال بوده است.

مشخصات بیماران و گروه سنی آنان در جدول ۸ بیان شده است

سن به سال	تعداد بیماران به نفر
زیر ۱۰ سال	۵
۱۰-۱۹	۹۳
۲۰-۲۹	۱۴۸
۳۰-۳۹	۴۰
۴۰-۴۹	۸
۵۰-۵۹	۱

جدول ۹ مشخصات بیماران مبتلا به رینیت آلرژی در کلینیک آلرژی دانشگاه مشهد را نشان می‌دهد

تعداد بیماران	۲۹۵ نفر
تعداد بیماران مؤنث	۱۸۷ (۶۳٪)
تعداد بیماران مذکر	۱۰۸ (۳۷٪)
میانگین سنی	۲۸ سال
میانگین مدت بیماری	۴ سال

هیچکدام از بیماران ایمونوتراپی نشده بودند و بیش از نصف بیماران از درمانهای علامتی و کمتر از ۶٪ از کورتیکواستروئید استفاده میکردند.

### روش تست آلرژی

تمام ۲۹۵ نفر بوسیله Prick Test یا Intra dermal مورد آزمایش قرار گرفتند. آلرژنهایی که مورد استفاده قرار گرفت طیف نسبتاً وسیعی از عصاره‌ها را

در بر میگرفت که عمده ترین آنها عبارت بودند از :  
 انواع گرده گلها ، گرده درختها ، گرده علفها ، گردو خاک خانه (mite)  
 انواع پرها ، مواد خوراکی ، شوره موی حیوانات ، انواع قارچها ، کپکها ، مواد  
 دارویی وغیره ... بودند .

برخی از بیماران چنانچه در حله اول تست پوستی منفی داشتند برای بار دوم  
 تست انجام می گرفت . تست های مثبت با + تا پیش از +++ امتیاز داده شد .  
 +++ و ++++ بعنوان افراد تست مثبت به حساب آمدند .

### علائم بیماری

شایعترین علائمی که در بیماران مورد مطالعه وجود داشت بترتیب عبارت بودند از :  
 آبریزش ، عطسه ، خارش بینی و چشم ، گرفتگی ، علائم چشمی و علائم ریوی  
 که مشخصات آن در جدول شماره ۱۰ بیان شده است .

جدول ۱۰ علائم بیماری در ۲۹۵ بیمار مبتلا به رینیت آلرژیک در کلینیک آلرژی  
 دانشگاه مشهد

علائم بیماری	تست مثبت	تست منفی
آبریزش از بینی	٪۹۴	٪۹۱
خارش بینی و حلق	٪۸۰	٪۷۶
انسداد بینی	٪۶۲	٪۵۵
عطسه	٪۹۴	٪۸۲
سینوزیت	٪۱۱	٪۱۶
علائم چشمی	٪۵۱	٪۳۸
علائم ریوی	٪۱۸	٪۲۴

باتوجه به جدول فوق علائم بینی بخصوص آبریزش و عطسه درصد بالایی را در  
 بین علائم موجود در بیماران وجود داشت ولی علائم سینوزیت و علائم ریوی در بین  
 افراد تست منفی بیشتر است .

### فصل شیوع بیماری

در بیماران ما شایعترین فصلی که شدت علائم وجود داشت فصل تابستان (۷۵٪) و شایعترین ماه سال تیرماه میباشد. شیوع شدت علائم در بقیه بیماران به ترتیب در بهار، پائیز و زمستان بوده است.

سابقه خانوادگی - در ۷۳٪ از افراد تست مثبت دارای سابقه فامیلی از قبیل سابقه درماتیت آلرژیک کهیر و غیره بودند در حالیکه تنها ۲۷٪ از افراد تست منفی این سابقه را داشتند.

نوع آلرژی - در بررسی انجام شده شایعترین عامل آلرژی در بیماران مورد مطالعه به ترتیب و فور عبارت بودند از: گرده گلها، گردو خاک خانه و مخلوطی از گرده علفها و در عدهای از بیماران طیف وسیعی از آلرژنهای دیگر نیز مثبت شده بود.

### نتایج بدست آمده:

بیمارانی که به کلینیک آلرژی مراجعه کرده اند کلاً افرادی بوده اند که از علائم بینی شکایت داشتند و بررسی روی جامعه انجام نگرفته است، لذا هر آنچه از نتایج بررسیها بدست می آید قابل گسترش در جامعه نیست، یعنی نمی توانیم ادعا کنیم که چون فرهنگیان و دانش آموزان اکثریت مراجعه کنندگان به کلینیک را تشکیل می داده اند پس آلرژی در این قشر جامعه بیشتر است زیرا شاید علت مراجعه این افراد وجود امکانات و آشنائی با بیماری بوده است چه بسا افرادی که از قشرهای دیگر بدین بیماری گرفتارند ولی شناسائی از وضع بیماری خود ندارد یا آنرا مهم قلمداد نمی کنند. پس بررسی را روی بیماران (۲۹۵ نفر) محدود می کنیم چه همین آگاهی نیز بینش دست اندرکاران را راجع به این مسئله وسیعتر می کند.

در قسمت توزیع سنی و جنسی آنچه که به وضوح مشخص است این است که ۱/۳ بیماران در گروه سنی ۲۰-۲۹ قرار دارند. و حدود ۷۵٪ بیماران در دهه سوم و چهارم زندگی گرفتار این بیماری هستند که این با آمار جهانی در این زمینه همخوانی دارد. در آمار ما فقط حدود ۱-۲٪ بیماران در گروه سن از ۴۹ سال به بالا بوده اند که این نیز با تئوری که محدود شدن بیماران را با ازدیاد سن مربوط می داند وفق می دهد. در



آمار ما ابتلا در کودکان بسیار پائین است شاید بعلت اینکه این افراد به کلینیک مراجعه نمی کنند یا توسط طبیب به تشخیص نمی رسند تا به کلینیک رجوع داده شوند . آنچه که از آمارهای ممالک دیگر بدست آمده آمار کودکان را خیلی بالاتر نشان میدهد . متوسط سن ابتلا ۲۸ سال بوده که از آمارهای مختلف دیگر کمی بالاتر است شاید به دلیل اینکه کودکان در آمارهای ما نقشی نداشته اند .

از نظر توزیع جنسی مراجعه کنندگان زن به کلینیک بیشتر از مردان بوده است . اما در مقایسه درصدی اختلاف این دو گروه با جزئی اختلاف به نفع زنان تقریباً برابر است . آنچه که بیماران ما مشخص است اینست که شیوع بیماری در مردان از سن ۳۰ سالگی به بالا از زنها بیشتر است و در زیر ۳۰ سال زنان بیشتر مبتلا هستند ، مثلاً از نظر سن شروع بیماری نسبت ابتلاء زنان به مردان در گروه سنی ۱۰-۱۹ سال ۲ به ۱ است ، یعنی زنان در سنین ۱۰ تا ۱۹ سال دو برابر مردها بیمار شده اند (البته در بیماران ما) و در سن ۳۰ تا ۳۹ نسبت زن به مرد ۱ به ۳ بوده یعنی در سن ۳۰ تا ۳۹ سال ابتلاء مردان ۳ برابر زنان بوده است .

نکته دیگر اینکه پاسخ تست پوستی تأثیری روی توزیع سنی و جنسی ندارد یعنی افراد تست مثبت با افراد تست منفی از نظر توزیع سنی و جنسی فرق چندانی باهم ندارند .

درباره علائم بیماری آمار ما نیز با آمارهای جهانی مطابقت دارد . یعنی همان عطسه و آبریزش و گرفتگی و خارش معروف . اما يك نکته در اینجا مورد سؤال است . در بیماران تست منفی علائم ریوی و سینوسی بیشتر از افراد تست مثبت بوده و منحنی شدت بیماری در فصول مختلف در افراد تست منفی در پائیز و زمستان بالاتر از افراد تست مثبت می باشد . با توجه به اینکه علائم سینوسی و ریوی بیشتر می تواند از عفونت های باکتریال و ویروسی باشد و در فصول سرد نیز شایعتر است شاید بعضی از موارد تست منفی يك عفونت بینی بوده و به اشتباه آلرژی قلمداد شده است . اما از طرف دیگر میتوان این مسئله را مطرح کرد که شاید عصاره های آلرژنی مورد استفاده از عصاره آلرژنهایی نبوده که در فصل پائیز و زمستان باعث بروز آلرژی بینی می شوند . لذا فرد دارای تست منفی است اما شدت علائم در فصل پائیز و زمستان است .

در مورد فصولی که علائم بیماری شدت می‌یابد نکته‌ای که کاملاً مشخص می‌باشد بروز شدت علائم در اکثر بیماران در فصل تابستان است. اصولاً در مشهد رینیت آلرژیک بسیار شایع است. این تجربه‌ای است که اکثر پزشکان شهر ذکر کرده‌اند و هستند افرادی که در محیط‌های دیگر کاملاً طبیعی هستند اما به محض ورود بشهر مخصوصاً در فصل تابستان دچار رینیت شدید می‌شوند. یک بررسی همه‌جانبه درباره گرده‌ها، درختها و علفهای این شهر می‌تواند مسائل زیادی را حل نماید. در فصل تابستان گیاهان بخصوصی گرده افشانی می‌کنند که با توجه به کثرت درخت و گل در این شهر پیگیری این مورد چندان هم آسان نیست. علائم در اکثر افراد به محض شروع فصل پائیز از بین می‌رود و بگفته‌ی عده‌ای از بیماران با شروع پائیز زندگی طبیعی آنها نیز آغاز می‌شود. امکان دارد گیاهان پائیزی و بهاری این منطقه دارای مواد آلرژیک ضعیفی باشند. که علائم آلرژیک در پائیز و بهار کم است مثلاً صنوبر و کاج باینکه گرده افشانی نسبتاً وسیعی دارند اما دارای خاصیت آلرژیک کمی می‌باشند. در مورد سابقه بیماریهای آلرژیک در افراد تست منفی سابقه آسم و برونشیت بیشتر از تست مثبت بوده است. نمی‌توان مشخص کرد که عفونت عامل این بیماریها بوده است یا راکسیون آلرژیک، زیرا هر دو پدیده می‌توانند باهم وجود داشته باشند. مشخصه دیگر اگرما انفاتیل می‌باشد که در هیچکدام از افراد تست منفی وجود نداشته است. اکثر افرادی که سابقه اگرما کودکی داشتند شدت علائمشان نیز بیشتر بوده است که ارتباط بیماریهای اتوپیک را می‌رساند.

در بررسی سابقه خانوادگی کمی بیش از نصف بیماران در افراد نزدیک خانواده دارای سابقه بیماری آلرژیک بودند. مسئله ارث در بیماریهای آلرژیک از سالیان قبل مطرح شده است که می‌توان به فصل ۵ مراجعه کرد. نکته مهم این است که در بیماران ما سابقه خانوادگی مشخص است و این مسئله در افراد تست مثبت بسیار محسوس می‌باشد. (در افراد تست مثبت ۳ برابر افراد تست منفی آیا می‌توان گفت که رابطه‌ای بین تست مثبت و سابقه فامیلی وجود دارد؟)

در مورد نوع آلرژن، شایعترین عامل آلرژی در این بیماران گرده گل بوده که نوع گل آن مشخص نمی‌باشد که این نیز احتیاج به بررسی دارد و باید مشخص گردد که هر

الرژنی مربوط به چه فصلی است و آیا علف و درخت بخصوصی است که باعث تشدید علائم می‌شود ، زیرا با یافتن نوع گیاه می‌توان لااقل برنامه‌هائی در برابر آن طرح‌ریزی کرد که از اینجهت آسیب کمتری به بیماران برسد که خوشبختانه در این مورد طرح وسیعتری در دست اجرا است که به نتایج خوبی دست یافته‌ایم . « همیشه اولین قدم در درمان پولینوزیس بررسی امکان حذف آن می‌باشد » .

### منابع

### REFERENCES

- 1— Ogle. K.A., Bullock. J.D; Children with allergic rhinitis and /or bronchial asthma treated with elimination diet. Ann Allergy 39 : 8, 1977 .
- 2— Levine. B.B, et al : Ragweed hay fever, genetic control and linkage to HL-A haplotypes. Science 178 : 1201, 1972 .
- 3— Bhandari. C.M, Baldwa. V.S : Relative value of peripheral blood secretion and tissue eosinophilia in the diagnosis of different patterns of allergic rhinitis Ann Allergy 37 : 280, 1976 .
- 4— Pelikan. Z, Feenstra. L, Barree. G.O.F : Response of the nasal mucosa to allergen challenge measured by two different methods of rhinomanometry Ann Allergy 38 : 263, 1977 .
- 5— Fairsliter. R.D, Chiu. J.D, Wilson. A.F, Novcy : H :S : Large airway constriction in allergic rhinitis : J Allergy Clin Immunol 59 : 243, 1977 .
- 6— Chafee. F.H, Settignano. G.A : Aspirin intolerance. Frequency in an allergic population. J Allergy Clin Immunol 53 : 193, 1974 .
- 7— Settignano. G.A, Chafee. F.H, Kleiu. D.E : Aspirin intolerance : A prospective

- study in anatomic and normal population: *J Allergy Clin Immunol* 53 : 200, 1974 .
- 8— Settipane. G.A, Pudupakam. R.K : Aspirin intolerance. Subtypes familial occurrence and cross-reactivity with tartrazine. *J Allergy Clin Immunol* 56 : 215, 1975 .
- 9— Speer. F, Carrasco. L.C : Hyposensitization in ragweed pollinosis. *Ann Allergy* 37 : 391, 1976 .
- 10— Metzger. W.J, Patterson. R, Zeiss. C.R, Irons. J :S, Pruzansky : J :J, Suszko : I :M, Levitz : D : Comparison of polymerized and unpolymerized antigen E for immunotherapy of ragweed allergy. *New Eng J Med* 295 : 1160, 1976 .
- 11— Gleich. G.J, Jacob. G.L, Yunginger. J.W, Henderson : L :L : Measurement of the absolute levels of IgE antibodies in patients with ragweed hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 60 : 188, 1977 .
- 12— Foucard. T, Johansson. S.G.O; Allergen - specific IgE and IgG antibodies in pollen-allergic given immunotherapy for 2-6 years. *Clinic Allergy* 8 : 249, 1978 .
- 13— Falliers. C.J, Redding. M.A, Katsampes. C.P : Inhibition of cutaneous and mucosal allergy with phenyltoloxamine. *Ann Allergy* 41 : 140, 1978 .
- 14— Handelman. F.I, Friday. G.A, Schwartz. H.J, Kulm : F :S, Lindsay : D :E, Koors : P, Moyer : R :P, Steven Smith. C, Kemper. C.F, Nagel. J.R, Rosch. J, Murphey : S, Miller : D :L : Cromolyn sodium nasal solution in the prophylactic treatment of pollen - induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 59 : 237 , 1977 .
- 15— Nizami. R.M, Baboo. M.T : Efficacy double-blind crossover study of sodium chromoglycate in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy* 38 : 42, 1977 .

- 16— Welsh. P.W, Yunginger. J.W, Kern. E.B, Gleich : G :J : Preseasonal IgE ragweed antibody level as a predictor of response to therapy of ragweed hay fever with intranasal cromolyn sodium solution. J Allergy Clin Immunol 60 : 104, 1977 .
- 17— Tarlo. S.M, Cockcroft. D.W, Dolovich. J, Hargreave. F :E : Beclomethasone dipropionate aerosol in perennial rhinitis. J Allergy Clin Immunol 59 : 232, 1977 .
- 18— Bloom. F.L, Cohan. R.H, Leifer. K.N, Spangler : D :L, Rhoades : R :B, Wittig : H :J : Flunisolide aerosol in treatment of perennial rhinitis. Ann Allergy 38 : 408, 1977 .

## BOOKS

- «ماخذ عمده کتاب و تصاویر» از کتاب با ارزش پروفیسور Mygind می باشد .
- 19— Nasal allergy ; Mygind. 1978 .
- 20— Immunobiology ; Good and Fisher. 1973 .
- 21— The role of immunological factors in infectious, allergic, and autoimmune processes ; Beers and Bassett. 1976 .
- 22— Text book of immunopathology : Norman. 1975 .
- 23— Current therapy of allergy : Frazier. 1974 .
- 24— Immunology for students of medicine : Humphrey and White. 1970 .
- 25— Basic and clinical immunology : Fundenberg. 1982 .
- 26— The disease of ear, nose and throat : Scott and Brown. 1976 .
- 27— Clinical Aspect of Immunology Lachman 1982 .

اختصاراتی که در این کتاب بکار گرفته شده است :

ATP = Adenosine three phosphate

ASA = Acid cylicylic acid

CAMP = Cyclic adenosine monophosphate

Bdp = Beclomethasone Dipropionate

CGMP = Cyclic glutamic monophosphate

ECF-A = Eosinophylic chemitactic factor of anaphylaxis

Fab = Frangment antibody binding

FC = Fragment cristalisable

H = Hsavy

HPA = Hypothalamus pitutiry Axis

Ig = Immunoglobulin

L = Light

RAST = Radioallergosorbent test

SMR = Submucous resection

SCG = Disodium cromuglycate

SRS-A = Slow Reacting substances of anaphylaxis

PAF = Platelet activating Factor

MIF = Macrophage Migration inhibition factor

NCF-A = Neutrophylic chemiotactic factor for anaphylaxis

من الله التوفيق

بیمارستان قائم - دانشگاه مشهد

از همسر سیمین، و علیرضا، فرهاد و لیلا بخاطر تحمل بیدریغشان و از هنرمند والا

آقای صالحی بخاطر ارائه طرح پشت جلد و از آقایان سالارپور و محمود ناظرانپور و سایرین

بخاطر دقت در چاپ این کتاب سپاسگزارم.





Mashhad university

Publication No 86

# NASAL ALLERGY

by :

**R. FARID** M. D. F. C. C. P

**Dep. of allergy and Clinical Immunology**

**Ghaem Medical School**

**MASHHAD - University**

**MASHHAD - IRAN**

Mashhad University Press - 1984