

MEVSİMSEL ASTIM VE ALLERJİK RİNİTİ OLAN ÇOCUKLARDA TEK DOZ SETİRİZİN UYGULAMASININ ADENOZİN MONOFOSFAT İLE BRONŞİYAL HİPERREAKTİVİTE ÜZERİNE ETKİSİ

Koray HARMANCI¹, Arzu BAKIRTAŞ², İpek TÜRKTAS²

¹S.B Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Allerji Bölümü, ANKARA

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Allerji ve Astma BD, ANKARA

Yazışma Adresi:
Uzm. Dr. Koray HARMANCI
S.B. Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Allerji Bölümü, ANKARA
Tel: 0 312 596 97 67
Cep Tel: 0 532 451 85 82
E-posta:
korayharmanci@gmail.com

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, allerjik rinitin eşlik ettiği astımlı çocuklarda, rinit tedavisinde kullanılan tek doz setirizinin, adenozin monofostat (AMP) ile gelişen bronşiyal hiperreaktivite (BHR) üzerine etkisinin incelenmesidir.

Çalışmaya bölümümüzde takip edilen, astımlı beraber mevsimsel allerjik rinitli olan 7-16 yaş arası 26 hasta alınmıştır. Bu çalışma randomize çift kör ve plasebo kontrollü ve çapraz bir çalışma olarak planlanmıştır. Hastalar kliniğimizde 3 kez görülmüşlerdir. İlk vizitte hastalara Adenozin monofostatla (AMP) ile bronş provokasyon testi yapıp, PC₂₀ değeri ≤ 200 mg/ml olanlar 3 gün içerisinde 2. vizite çağırılmışlardır. 2. vizitte solunum fonksiyon testini takiben hastalara randomize olarak ya 10 mg setirizin tablet ya da plasebo verilmiş ve 120 dakika sonra AMP ile bronş provokasyon testine bakılmıştır. 2. vizitten en az 2 gün sonra 3. vizit yapılmış ve benzer prosedürler uygulanmıştır.

Çalışmayı tamamlayan 18 hastada Setirizin alan grupta 2. saatte ölçülen PC₂₀AMP değerinin geometrik ortalaması plasebo grubuyla karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla 55.5 ± 5.90 mg/ml ve 17.89 ± 6.38 mg/ml, p<0.05). Başka bir deyişle setirizin ortalama geometrik PC₂₀AMP' yi plaseboya göre 1.58 kat, bazal değere göre 1.65 ikiye katlayan dilüsyonda düzeltmiştir.

Bu çalışma, astım ve allerjik rinitli çocuklarda setirizinin AMP ile olan bronşprovokasyonunu düzelterek önemli bir antiinflamatuvar etkinliğinin olduğunu göstermiştir. Bu nedenle setirizin sadece allerjik rinitin semptomatik tedavisinde değil aynı zamanda astımı da olan çocuklarda da ek tedavi olarak kullanılabilir. Setirizinin allerjik hastalık spektrumundaki kullanımı için uzun dönem çalışmalar, serum eozinofili, balgam eozinofili, soluk havasında nitrik oksit düzeyi gibi diğer inflamatuvar parametreler üzerine olan etkinliğinin araştırılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Setirizin, bronşiyal hiperreaktivite, mevsimsel allerjik rinit.

EFFECT OF SINGLE DOSE CETIRIZINE USE ON BRONCHIAL HYPERREACTIVITY TO ADENOSINE MONOPHOSPHAT IN CHILDREN WITH SEASONAL AND ASTHMA ALLERGIC RHINITIS

SUMMARY

We investigated the effect of single dose cetirizine which is used in rinitis, on brochial hyperreactivity due to adenosine monophosphat (AMP) in children with asthma and associated allergic rhinitis. Twenty six children aged 7 to 16 years, with a history of both seasonal allergic rhinitis and asthma were enrolled in this study which was conducted as a randomized, double-blind, placebo-controlled and cross-over fashion. The patients were seen 3 times in our clinic. At the first visit they were given bronchial provocative test with AMP. The ones having a PC₂₀ value of ≤ 200 mg/ml to AMP were called for the second vizit within 3 days. In this visit, he/she was given randomly either cetirizine 10 mg tablet or placebo after a baseline spirometry. Bronchial challenge with AMP was started at the 120. minute. The same procedure was repeated at vizit 3, at least 2 days after the vizit 2.

All of the eighteen patients who were able to complete the study protocol demonstrated significantly better geometric mean of AMP PC₂₀ values with cetirizine (55.5 ± 5.90 mg/ml) compared to those with placebo (17.89 ± 6.38 mg/ml) ($P < 0.05$). In other words, cetirizine improved geometric mean of AMP PC₂₀ values 1.58 times as compared to placebo and 1.65 times when compared to basal levels.

In conclusion, this study demonstrates that cetirizine has an important anti-inflammatory effect by improving AMP PC₂₀ in children with both asthma and associated allergic rhinitis. Therefore cetirizine may be considered not only for symptomatic treatment of allergic rhinitis but also as an add-on treatment in children who have asthma allergic rhinitis. Further studies are needed to determine the long-term effects of cetirizine on, allergic diseases as well as on other inflammatory markers as exhaled nitric oxide, serum and sputum eosinophilia.

Key words: Cetirizine, bronchial reactivity, seasonal allergic rhinitis.

GİRİŞ

Uluslararası tedavi rehberleri allerjik rinitin ilk basamak tedavisi için antihistaminik başlanmasını önermektedir (1). Setirizin güvenli, ucuz ve tüm dünyada yaygın olarak kullanılan ikinci kuşak Histamin-1 (H₁) reseptör antagonisti bir ilaçtır. Diğer yeni jenerasyon antihistaminikler gibi, setirizin de kan-beyin bariyerini geçemediği gösterilmiştir (2). Bu özelliği sayesinde allerjik rinit tedavisinde uzun süre rahatlıkla kullanılabilir. Yeni jenerasyon antihistaminiklerin rinit semptomlarını düzeltmeleri yanı sıra, solunum yollarında allerjik inflamasyonu kontrol

edici etkileri de olduğu öne sürülmektedir (2,3). Bazı çalışmalar kısa etkili β_2 agonistler ile birlikte kullanımlarının ilave bir bronkodilatör etki sağladığını göstermiştir (4,5,6). Bu nedenle, yeni jenerasyon antihistaminiklerin, allerjik rinit ile birlikte astımı olan hastalarda, astım tedavisine de katkıda bulunabileceği öngörülmektedir.

Bronşiyal hiperreaktivite (BHR) bronşların normalden daha duyarlı olması halidir ve hava yolu inflamasyonunun göstergesi olarak kabul edilir (7). Bu özellik, inhalasyon ile verilen metakolin, histamin gibi maddelerin ilgili reseptörleri uyarması ile gelişen

bronkokonstrüksiyon sırasında doğrudan ölçülebilir. Egzersiz, adenozin, mannitol gibi uyarılar ise mast hücre degranülasyonu yaparak bronkokonstrüksiyona yol açarlar ve dolaylı yoldan BHR' nin ölçülmesini sağlarlar. Astımlı hastalarda AMP' ın, solunum yolu inflamasyonunu metakolin ve diğer uyarılardan daha iyi gösterdiği ortaya çıkmıştır. Bu nedenle son yıllarda bronş aşırı duyarlılığını ölçmek için en çok AMP kullanılmaya başlanmıştır (8,9). Bronşiyal hiperreaktivite astımı olmayan AR hastalarda da bulunabilir (10). Polen mevsimi sırasında astımı olsun ya da olmasın allerjik rinitli hastalarda bronşiyal reaktivite şiddetlenir (11,12). Antiinflamatuvar etkili ilaçların bu mevsimsel artışı önlediği bilinmektedir. Buna karşın antihista-miniklerin BHR' ye etkileri çok tartışmalıdır. Bu konuda erişkinlerde yapılan az sayıdaki çalışmada antihistaminiklerin BHR' yi azalttığı gösterilmişse de (8,13), her araştırma bu sonucu doğrulamamıştır (14-16).

Astım ve rinit çok sık birlikte bulunan hastalıklardır. Astımlı hastaların % 60-80' ninde allerjik rinit, allerjik rinitli hastaların % 40' ından fazlasında da birlikte astım olduğu rapor edilmiştir (11,17,18). Her iki hastalığın birlikte olduğu durumlarda astım ve allerjik rinit ilaçları bir arada kullanılmak zorundadır. Bu da çok sayıda ilaç kullanımı demek olup, hastaların tedaviye uyumunu bozan en önemli etkenlerden biri olarak bilinmektedir. Halbuki en iyi kontrolü her zaman az sayıda ilaçla sağlamak hedeflenmelidir. Bu çalışmanın amacı, allerjik rinit ile birlikte astımı olan çocuklarda allerjik rinit tedavisinde çok sık kullanılan setirizinin astım tedavisine etkisini belirlemektir. Bu amaçla setirizinin astımın en karakteristik bulgusu olan BHR üzerine olan etkinliği araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar ve Çalışma Planı

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Allerji ve Astıma Bilim Dalı Kliniği' de yapılmıştır.

Çalışma protokolü fakültemizin yerel etik kurulu tarafından kabul edilmiş ve çalışma öncesi hastaların ve ebeveynlerinin bilgilendirilmiş onayları alınmıştır. Yaşları 7-16 arasında değişen ve en azından 2 yıldan beri çayır polenlerine bağlı tekrarlayan mevsimsel AR' i veya mevsimsel AR ile birlikte hafif mevsimsel astımı olan 18 hasta çalışmaya alınmıştır.

Mevsimsel allerjik rinit (AR) tanısı, çayır polenlerine karşı epidermal deri testi pozitif olan bir çocukta, ard arda en az 2 yıldan beri bahar aylarında burun tıkanıklığı, berrak burun akıntısı, peşpeşe hapşırma ve burun kaşıntısı yakınmalarının olması ile konulmuştur.

Mevsimsel astım tanısı, perenniyal allerjenlere karşı duyarlılığı olmayan fakat polen allerjisi pozitif olan bir çocukta polen mevsiminde tekrarlayan hışıltı, öksürük, nefes darlığı ve göğüste sıkışma/ ağrı yakınmalarından en az birisinin olması ve spirometrik incelemede inhale bronkodilatör sonrası elde edilen FEV₁ değerinde bazal değere göre % 12 veya daha fazla artış olması ile konulmuştur. Hafif astım, semptomların haftada bir kezden az olması, atakların kısa olması, noktürnal semptomların ayda iki kezden fazla olmaması ve FEV₁ veya PEF değerinin beklenenin % 80' inden fazla olması şeklinde tanımlanmıştır. Çalışma sırasında uygulanacak yaklaşım ve yöntemler aşağıda belirtilmiştir.

1. Epidermal deri testlerinde en az bir aero-allerjene karşı duyarlılığı saptanan, FEV₁ ≥ % 80, intermitan veya hafif persistan astımı ve semptomatik allerjik nezlesi olan ve rinitine yönelik tedavi almayan hastalara klinikte ilk vizitte (Vizit 1) AMP ile bronş provokasyonu yapılarak, AMP ile bronş aşırı duyarlılığı belirlenenler çalışmaya alınmıştır.
2. Bu hastalar klinikte 1 hafta içinde 2 defa daha görülerek (Vizit 2 ve 3), ya setirizin (10 mg) veya plasebo oral yolla verilip hastalara ilaç verilmenden önce solunum fonksiyon testi yapılmıştır. İlacın oral yolla verilmesinden 2 saat sonraya

kadar 30 dakika aralarla solunum fonksiyon testi tekrarlanarak ilacın bronş kalibrasyonu üzerine olan etkisi belirlenmiştir.

3. İlacın uygulandıktan 2 saat sonra plazmada optimum seviyeye ulaştığı bilindiğinden 2. ve 3. vizitlerde AMP ile bronş provakasyonu ilaç alımından 2 saat sonra yapılarak bronş aşırı duyarlılığı (PC₂₀AMP), dolayısıyla hava yolu inflamasyonu üzerine olan etkisi araştırılmıştır.
4. Solunum fonksiyon ve bronş provokasyon testleri tüm hastalara aynı solunum teknişyeni tarafından günün aynı saatinde (09:00-12:00) uygulanmıştır.
5. Hastalara verilecek setirizin (5mg) ve plasebo ilacın dış görünüşleri birbirinin aynı olup, hastalar, doktor ve solunum teknişyeninin hastanın aldığı ilaç hakkında bilgisi olmamıştır (çift-kör).
6. Hastalara vizit-2 ve 3' te ya setirizin (5mg) ya da plasebo oral yolla rastgele uygulanmıştır (randomize).
7. Vizit 1-2 ve 3' de hastalar kısa ve uzun etkili bronkodilatörlerini test sonuçlarını etkileyebileceğinden 8 ve 12 saat öncesinden kesmişler, kullanmakta oldukları inhale kortikosteroidlerini kullanmaya devam etmişlerdir.

Hasta grubu dışında ayrı bir kontrol grubu oluşturulmamış, hasta grubunun plasebo ve setirizin ile elde edilen sonuçları birbiri ve çalışma öncesi başlangıç değerine göre oluşturdukları farklar açısından karşılaştırılmıştır. Hastalar çalışmaya dahil olduktan sonra en geç 1 hafta içinde çalışmanın tamamlanması gerekmektedir. Bu nedenle hastalar allerjik rinitlerine yönelik en fazla 1 hafta süre ilaçsız bırakılmışlardır. İntermitan veya hafif persistan astımı ve semptomatik allerjik riniti olan ve rinitine yönelik tedavi almayan hastalara klinikte ilk vizitte (Vizit 1) AMP ile bronş provokasyonu yapılarak, AMP ile bronş aşırı duyarlılığı belirlenerek, çalışma ilacı plasebo veya setirizin (10 mg) olarak birer defa (Vizit 2 ve 3' de), tek doz halinde 1 hafta içinde 3 gün arayla oral yoldan uygulanmıştır.

BULGULAR

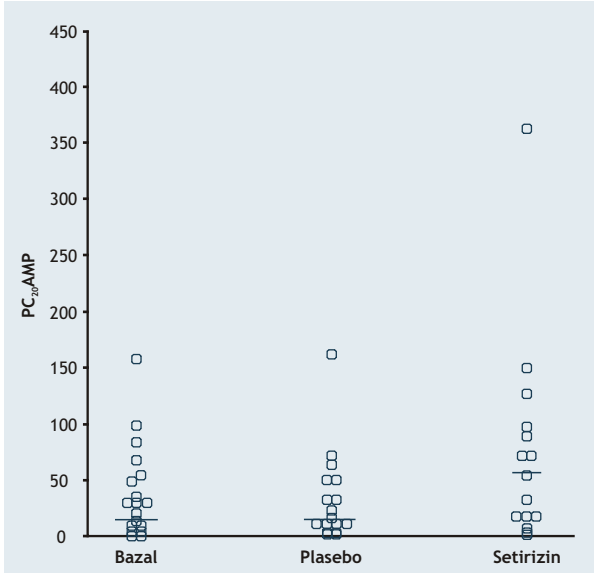
Hastalar

Çalışmaya 26 hasta alınmıştır. Bu hastalardan yedisi çalışma protokolüne uymadığı için bir hasta da gripal enfeksiyon geçirdiği için çalışma dışı bırakılmıştır. Toplam 18 hasta çalışmayı tamamlamıştır. Hastalara ait demografik, klinik ve solunum fonksiyonu ile ilgili veriler Tablo 1' de gösterilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşı 11.5±4.5 bulunmuş ve bu hastaların % 65' ini erkek hastalar oluşturmuştur. Ortalama FEV₁ ve FEF₂₅₋₇₅ değerleri % 90.6 ±10.7 ve % 86.8 ± 18.2 olarak hesaplanmıştır. Hastaların başlangıç PC₂₀AMP ortalama değeri ise 17.07 ±5.24 mg/ml bulunmuştur. Çalışma öncesi inhale kortikosteroid kullanımı % 33 düzeyinde kalmış, çalışma boyunca hastalara kullanmakta oldukları ilaçlar dışında ilaç başlanmak zorunda kalınmamıştır.

Tablo 1. Hastaların Demografik Verileri

No	Cinsiyet	Yaş (Yıl)	FEV ₁ (%)	FEV ₁ /FVC (%)	FEF ₂₅₋₇₅ (%)	PC ₂₀ AMP (mg/ml)	İKS (µ/day)
1	E	16	2.19 (72)	81	2.05 (60)	0.307	BUD (400)
2	E	13	2.03 (75)	84	2.22 (72)	9.14	BUD (400)
3	E	13	2.18 (88)	87	2.47 (86)	10.2	-
4	E	13	2.11 (85)	73	1.59 (55)	14.1	BUD (400)
5	K	15	2.73 (84)	88	2.93 (80)	5.55	-
6	K	13	1.92 (81)	91	2.52 (92)	31.6	BUD (400)
7	K	11	1.89 (89)	86	2.07 (82)	28.9	BUD (200)
8	K	8	1.54 (85)	86	1.66 (76)	29.2	-
9	E	13	2.72 (97)	87	3.18 (99)	35.7	-
10	E	15	4.3 (117)	85	4.7 (116)	49.1	-
11	E	8	1.63 (96)	87	1.97 (94)	53.9	-
12	E	12	2.5 (88)	99	3.7 (117)	98.6	BUD (200)
13	E	13	2.43 (83)	78	2.12 (64)	157	-
14	K	8	1.29 (84)	95	1.27 (68)	67.5	-
15	K	9	1.69 (88)	87	2.05 (89)	83.2	-
16	E	9	1.84 (92)	89	2.05 (89)	0.88	-
17	E	9	1.86 (93)	88	2.05 (89)	3.57	-
18	E	9	1.82 (90)	85	2.05 (89)	18.57	-

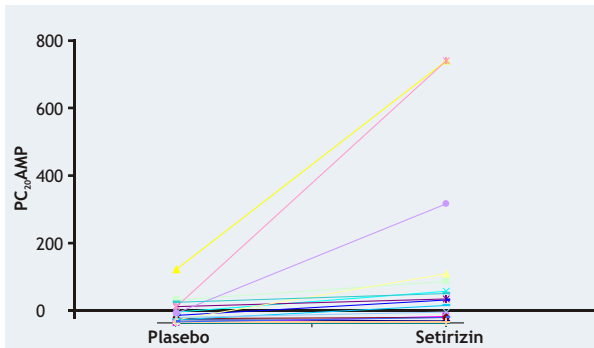
İKS: İnhale kortikosteroid, BUD: Budesonid



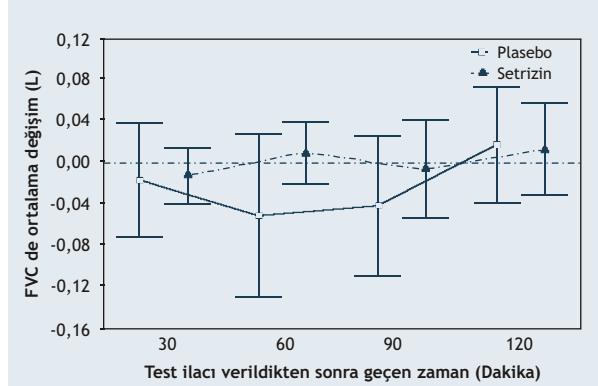
Şekil 1: PC₂₀AMP değerinin geometrik ortalaması

Bronşiyal Hiperreaktivite

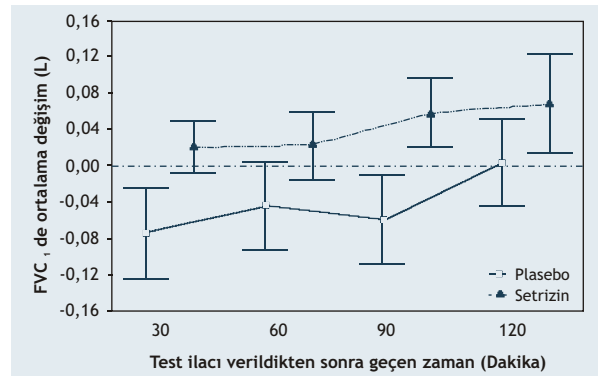
Setirizin alan grupta PC₂₀AMP değerinin geometrik ortalaması plaseboyla karşılaştırıldığında anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. PC₂₀AMP değerinin geometrik ortalaması Setirizin ve plasebo alan gruplarda sırasıyla 55.5 ± 5.90 mg/ml ve 17.89 ± 6.38 mg/ml bulunmuştur (P<0.05) (Şekil 4) Başka bir deyişle setirizin plaseboya göre ortalama geometrik PC₂₀AMP' yi 1.58 kat, bazal değere göre 1.65 kat ikiye



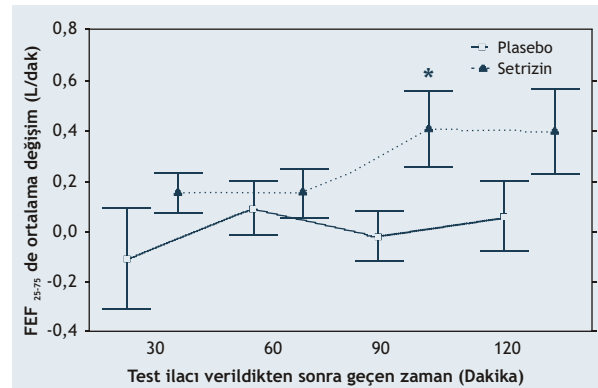
Şekil 2: Setirizin ve plasebo ile meydana gelen PC₂₀AMP değerleri



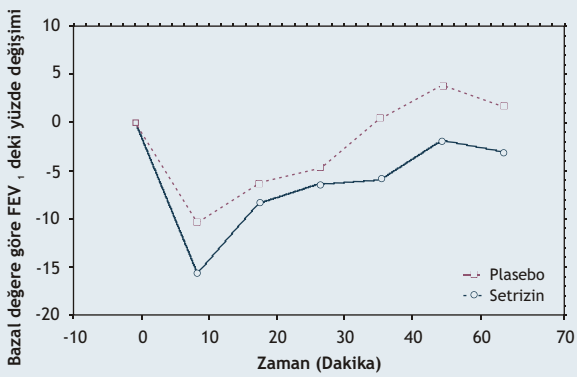
Şekil 3: Setirizin ve Plasebo Alan Hastaların Başlangıçtan 2. Saate Kadar Olan Ortalama FVC (L/dk) Değişimleri



Şekil 4: Setirizin ve plasebo alan hastaların başlangıçtan 2. Saate kadar olan ortalama FEV₁ (L/dk) değişimleri



Şekil 5: Setirizin ve Plasebo Alan Hastaların Başlangıçtan 2. Saate Kadar Olan Ortalama FEF₂₅₋₇₅ (L/dk) Değişimleri



Şekil 6: Başlangıçta göre FEV₁ deki düzme zamanı

katlayan dilüsyonda düzeltmiştir. Ortalama geometrik PC20AMP değerleri Şekil 1 ve 2' de gösterilmiştir.

Tablo 2: Ortalama FEV₁(%), FVC (%), FEF₂₅₋₇₅ (%) Değerlerinin Setirizin ve Plasebo Alan Grupta İlk 2 Saatlik Değişimi

	Setirizin			Plasebo		
	FEV ₁ (%)	FVC (%)	FEF ₂₅₋₇₅ (%)	FEV ₁ (%)	FVC (%)	FEF ₂₅₋₇₅ (%)
0. Dakika	89.5 ± 10.8	90.2±14.1	85.7±17.0	91.8 ± 10.6	90.1 ± 15.2	87.9±19.8
30. Dakika	90.7 ± 11.5	91.2±15.2	89.4±19.4	90.7 ± 10.7	91.1 ± 14.1	89.8±19.1
60. Dakika	91.1 ± 11.2	91.4±15.6	91.5±20.3	91.5 ± 11.2	91.5 ± 14.5	90.7±21.5
90. Dakika	91.5 ± 9.3	92 ±14.2	92.9±16.9	89.1 ± 10.2	92.1 ± 14.7	86.3±16.2
120. Dakika	91.4 ± 11.7	92.1±14.6	95.0±20.0	93.1 ± 10.6	91.9 ± 14.5	89.7±14.9

(Değerler: ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir)

Tablo 3: Ortalama FEV₁(%), FVC (%), FEF₂₅₋₇₅ (%) değerlerinin setirizin ve plasebo alan grupta provakasyon sonrası ilk bir saatteki değişimi

	Setirizin			Plasebo		
	FEV ₁ (%)	FVC (%)	FEF ₂₅₋₇₅ (%)	FEV ₁ (%)	FVC (%)	FEF ₂₅₋₇₅ (%)
10. Dakika	80.3±10.9	82.4±10.1	66.5±20.3	77.3± 8.9	80.4±11.1	61.8±16.5
20. Dakika	83.6±10.6	83.0±10.5	74.7±20.3	84.5±11.5	82.6±11.7	75.8±20.7
30. Dakika	87.7±12.5	85.2±10.7	85.1±19.3	85.6±11.6	85.6 ± 11.2	82.3±17.2
40. Dakika	89.8±15.8	88.0±12.1	89 ±22.4	87.8± 9.3	86.5±12.4	84.0±19.5
50. Dakika	90.8±13.8	89.4±12.2	90.6±20.7	89.5±11.5	89.7±11.4	83.7±19.2
60. Dakika	84.9±24.7	88.7±12.4	91.5±23.7	86.5±10.7	89.4±12.6	84.1±19.1

(Değerler: ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir)

Solunum Fonksiyon Testi

Bronş provakasyonu öncesi 30' ar dakikalık aralarla 2 saat boyunca yapılan SFT' lerdeki FVC, FEV₁, FEF₂₅₋₇₅ (L/dk) değerleri Şekil 3,4,5' de gösterilmiştir. Bu 3 solunum fonksiyon parametresi de setirizin ve plasebo verilen grupta istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. Setirizin ve plasebo verilmesini takiben 2. saatte ortalama FVC, FEV₁, FEF₂₅₋₇₅ değerleri setirizin grubunda sırasıyla 2.45 ± 0.7 L/dk, 2.75 ± 0.8 L/dk, 2.25 ± 0.7 L/dk bulunmuşken Plasebo grubunda ise sırasıyla 2.49 ± 0.8 L/dk, 2.57 ± 0.9 L/dk, 2.23 ± 0.6 L/dk bulunmuştur. Test ilacının verilisinin 2. saati itibari ile her iki grup arasında da istatistiksel fark bulunamamıştır. (P=0.845, p=0.458, p=0.521 sırasıyla) Bu üç parametrenin ortalama % değerleri de Tablo 2' de gösterilmiştir.

Kendiliğinden düzme ile ilgili veriler Şekil 6' de gösterilmiştir. Provakasyonu takiben bir saat boyunca 10' ar dakikalık FEV₁ ölçümleri yapılmış ve bulunan değerlerde Setirizin veya plaseboya göre farklılık bulunamamıştır. Ortalama iyileşme zamanı setirizin ve plasebo için sırasıyla 42.7 ± 11.2 dakika, 46.8 ± 12.4 dakikadır (p=0.546). Provakasyonu takiben ilk 1 saatte ki ortalama FEV₁, FVC, FEF₂₅₋₇₅ değerleri Tablo 3' de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Polen duyarlılığı olan AR' li hastalara hem duyarlı oldukları polenlerle nazal provakasyon yapıldıktan sonra, hem de bu hastaların mevsim sırasında polenlerle doğal yolla karşılaşmaları sonucu bronşiyal reaktivitenin arttığı bilinmektedir. Çalışmamızda, tek doz setirizin tedavisi, hafif astım ile birlikte mevsimsel AR' si olan çocuklardaki hava yollarının AMP duyarlılığını anlamlı ölçüde azaltmıştır. Ancak hava yolu kalibrasyonu veya kendiliğinden düzme zamanı (iyileşme zamanı) üzerine etkisi bulunamamıştır.

Allerjik havayolu hastalıkları rinit ve/veya astım şeklinde iki farklı klinik belirtilerle ortaya

çıkılmaktadır. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik, klinik ve fizyopatolojik çalışmalar rinit ve astım arasında ilişki olduğunu göstermektedir (18,19). Hatta allerjik astım ve AR' nin aynı hastalığın farklı klinik görünümleri olduğu ileri sürülmüş ve bu görüş " tek havayolu tek hastalık", "birleşik havayolu hastalığı" gibi terimler ile ifade edilmiştir (20). Rinit ve astım arasındaki ilişki günümüze değin çeşitli mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. Bunlar arasında nazal obstrüksiyon nedeni ile ağız solunumu yapılması en basit anlatım şeklidir. Nazal yolla solunum egzersize bağlı alt hava yollarındaki kuruma ve soğumayı en aza indirir. Ayrıca ağız solunumu sırasında yapılan egzersiz, aynı miktar egzersiz, nazal solunumla yapılan göre FEV₁' de çok önemli düşüşe neden olmaktadır (21,19). Son yıllarda güncellik kazanmış olan diğer alternatif teori ise rinit-astım ilişkisinde inflamatuvar sinyallerin esas olarak nazal bölgede ortaya çıktıktan sonra sistemik dolaşım yoluyla perifer kanda lökositlerde aktivasyona neden olması ve daha ileri evrede ise öncelikli alanlarda inflamasyonun yerleşmesi şeklindedir (19). Nazal allerjenle provakasyonu takiben periferik eozinofillerde artış olması bu görüşü desteklemektedir. Brausthal ve arkadaşları astımı olmayan tek başına mevsimsel allerjik riniti olan hastalarda nazal allerjen provakasyonundan 24 saat sonra hem nazal hem de bronş epiteli ve lamina propriasında ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin gibi adhezyon moleküllerinin ekspresyonun ve perifer kanda eozinofil sayısının arttığını bunun mukozal eozinofillerin sayısı ile korele olduğunu saptamışlardır (18).

Çalışmamız da setirizin astım ve AR' si olan çocuklarda AMP ile bakılan BHR' ye karşı 1.65 kat ikiye katlayan dozda koruyuculuk yaptığı gösterilmiştir. Bu koruyuculuk erişkinlerde yapılan yeni kuşak antihistaminiklere göre daha fazladır. Lee DKC ve arkadaşlarının (16) atopik astımlı erişkinlerde bir haftalık 5 mg levosetirizin ve plasebo ile yaptıkları çalışma da AMP ile bakılan BHR de 0.8 kat ikiye

katlayan dozda koruyuculuk sağlanmıştır. Benzer şekilde erişkin atopik astımlı hastalarda desloratadin ile bakılan AMP ile BHR' de 0.9 kat ikiye katlayan dozda koruyuculuk sağlanmış ve feksofenadin ile bakılan AMP ile BHR de de 0.9 kat ikiye katlayan dozlarda koruyuculuk sağlanmıştır (15). Bizim çalışmamız 2. kuşak antihistaminikle olduğu halde yeni çıkan 3. kuşak antihistaminiklerden AMP ile bakılan BHR üzerine daha fazla koruyucu gibi gözükmektedir. Bu 3. kuşak antihistaminiklerin daha fazla antiinflamatuvar etkinliği olduğu konusunda yapılan çalışmalarla çelişmektedir (22). Ancak bizim hastalarımızla 3. kuşak antihistaminiklerin uygulandığı hastalar arasındaki en önemli fark bizim hastaların AR' lerinin de olması ve AR' lerinin semptomatik olmasıdır. Bizim hastalarımızda setirizin tedavisi ile nazal fonksiyonlar düzelmiş, böylece nazal-bronşiyal refleks, postnazal drenaj ve burun tıkanıklığının açılması ile BHR de daha iyi koruma sağlanmış olabilir. Aubier M. ve arkadaşları (23) da astım ve AR' i olan erişkinlerde 2 haftalık setirizin tedavisi ile yaptıkları çalışma da metakolin ile bakılan BHR' de plaseboya göre belirgin iyileşme görülmüş ancak bu düzelmenin hava yolu kalibrasyonundan bağımsız olarak burun fonksiyonlarının düzelmesi ile açıklamışlardır (23).

Bizim çalışmamız da setirizin hava yolu kalibrasyonuna etkisini görebilmek için ilaç alımını takiben AMP ile bronş provakasyonu yapılan kadar geçen sürede 30' ar dakikalık aralarla FEV₁, FEF₂₅₋₇₅, FVC ölçümleri yapılmış ve başlangıç FEV₁, FEF₂₅₋₇₅, FVC değerleri ile karşılaştırılmıştır. Bu ölçümler sonucunda setirizin ile plasebonun hava yolu kalibrasyonu üzerine başlangıç değerlerine göre herhangi bir iyileştirici etkisinin olmadığı, birbirleri arasında da istatistiksel bir fark bulunmadığı anlaşılmıştır. Antihistaminiklerin solunum fonksiyon parametrelerine etkisi ile ilgili çelişkili çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin Daniel KC ve arkadaşlarının (8) erişkin atopik astımlı hastalarda tek doz 5 mg desloratadin, 180 mg feksofenadin hidroklorit ve 5 mg

levosetirizin ilaçlarını plasebo kontrollü olarak verdikleri çalışmalarında 3. kuşak antihistaminiklerin havayolu kıkırbasyonuna etkili olmadığını bildirmişlerdir. Yazarlar tek dozluk bir ilaçla solunum fonksiyon parametrelerinde düzelme beklenmesinin sürpriz olacağını söyleyerek bronşiyal reaktivitedeki düzelmenin FEV₁'den bağımsız olduğunu savunmuşlardır. Buna neden olarak her üç ilaç ve plasebo grubunun provakasyon öncesi FEV₁ değerlerinin birbirlerinden farklı olmamasını göstermişlerdir.

Astımlı hastaların % 60-80 inde allerjik rinit, allerjik rinitli hastaların % 40' dan fazlasında da birlikte astım olduğu rapor edilmektedir (17,18). Her iki hastalığın bir arada olduğu durumlarda astım ve allerjik rinit ilaçları bir arada kullanılmak zorundadır (24). Bu da çok sayıda ilaç kullanımı demek olup hastaların tedaviye uyumunu bozan en önemli faktörlerden biri olarak bilinmektedir. Halbuki en iyi kontrolü her zaman az sayıda ilaçla sağlamak hedeflenmelidir. Bu çalışmanın amacı allerjik nezle ile birlikte astımı olan 7 yaşından büyük çocuklarda allerjik rinit tedavisinde çok sık kullanılan setirizinin astım tedavisine etkisinin olup olmadığını belirlemektir. Sonuçta bu çalışmada astım ve allerjik riniti olan çocuklarda setirizinin PC₂₀ AMP' yi düzelterek önemli bir antiinflamatuvar etkinliği gösterilmiştir. Bu nedenle setirizin astım ile beraber olan allerjik rinitli hastaların sadece allerjik rinit semptomlarının tedavisinde değil aynı zamanda astım ilaçlarına ek bir tedavi gibi de kullanılabileceği söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Bousquet J, Cauwenberge VP, Khaltaer N. Allergic Rhinitis and its impact on asthma (ARIAWorkshop report). J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 147-334.
2. International consensus Report on Diagnosis and Management of Rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. Allergy 1994; 49: 1-34.
3. Baroody FM, Naclerio RM. Antiallergic effects of H1-receptor antagonists. Allergy 2000; 55 (Suppl 64):17-27.
4. Ciprandi G, Ricca V, Tosca M, Landi M, Passalacqua G, Canonica GW. Continuous antihistamine treatment controls allergic inflammation and reduces respiratory morbidity in children with mite allergy. Allergy 1999; 54:358-365.
5. Spector SL, Nicodemus CF, Corren J, Schanker HM, Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC. Comparison of bronchodilatory effects of cetirizine, albuterol, and both together versus placebo in patients with mild-to-moderate asthma. J Allergy Clin Immunol 1995; 96:174-181.
6. Tashkin DP, Brik A, Gong H. Cetrizine inhibition of histamine-induced bronchospasm. Ann Allergy 1987; 59: 49-52.
7. Godfrey S. Bronchial hyper-responsiveness in children. Paediatr Respir Rev 2000; 1:148-155.
8. Lee DK, Bates CE, Currie GP, Lipworth BJ. Comparative in vivo bioactivity of modern H₁ antihistamines on AMP challenge in atopic asthma. J Allergy Clin Immunol 2003; 111:337-341.
9. Togias AG. Systemic immunologic and inflammatory aspects of allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2000; 106:247-250.
10. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1985; 75: 573-577.
11. Berger WE. Allergic rhinitis in children : diagnosis and management strategies. Paediatr Drugs 2004; 6:233-250.
12. Boulet LP, Morin D, Milot J, Turcotte H. Bronchial responsiveness increases after seasonal antigen exposure in non asthmatic subjects with pollen induced rhinitis. Ann Allergy 1989; 63: 114-119.
13. Lee DK, Jackson CM, Soutar PC, Fardon CT, Lipworth JB. Effects of single or combined histamine H₁ receptor and leukotriene CysLT₁ receptor antagonism on nasal adenosine monophosphate challenge in persistent allergic rhinitis. Br J Clin Pharmacol 2004; 57: 714-719.
14. Finnerty JP, Holgate ST. The effect of 2 weeks treatment with cetirizine on bronchial reactivity to metacholine in asthma. Br J Clin Pharmacol 1990; 29:79-84.
15. Lee DK, Gardiner M, Haggart K, Fujihara S, Lipworth BJ. Comparative effects of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine on adenosine monophosphate challenge in patients with perennial allergic rhinitis. Clin Exp Allergy 2004; 34: 650-653.
16. Lee DK, Gray RD, Wilson AM, Robb FM, Soutar PC, Lipworth BJ. Single and short term dosing effects of levocetirizine on adenosine. Br J Clin Pharmacol 2004; 58:34-39.
17. Holgate ST. Today's science-tomorrow's practise: basic mechanisms of allergy and their clinical implications. Clin Exp All Rev 2002; 2:48-54.
18. Braunstahl GJ, Helling W. Allergic rhinitis and asthma: the link

- Further unrevealed. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9: 46-51.
19. Togias A. Mechanisms of nose-lung interaction. *Allergy* 1999; 54: 94-105.
 20. Lieberman P. A pathophysiologic link between allergic rhinitis and asthma. *Pediatr Ann* 2000; 29: 405-410.
 21. Passalacqua G, Ciprandi G, Canonica GW. The nose-lung interaction in allergic rhinitis and asthma: united airways disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 7-13.
 22. Simons FE; the ETAC Study Group. Population pharmacokinetics of levocetirizine in very young children: the pediatricians' perspective. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16:97-103.
 23. Aubier M, Neukirch C, Peiffer C, Melac M. Effect of cetirizine on bronchial hyperresponsiveness in patients with seasonal allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2001 ;56: 35-42.
 24. Carlsen KH, Carlsen KC. Pharmaceutical treatment strategies for childhood asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008 ;8:168-176.