

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLERDE ORAL UYGULANAN LEVOSETİRİZİN VE
DESLORATADİNİN STANDART VE YÜKSEK DOZLARDA HİSTAMİNE
BAĞLI ORTAYA ÇIKAN DERİ REAKSİYONLARI ÜZERİNDEKİ
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Songül BULCA

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

Kocaeli 2011

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLERDE ORAL UYGULANAN LEVOSETİRİZİN VE
DESLORATADİNİN STANDART VE YÜKSEK DOZLARDA HİSTAMİNE
BAĞLI ORTAYA ÇIKAN DERİ REAKSİYONLARI ÜZERİNDEKİ
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Songül BULCA

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Dilek Bayramgürler

Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Rebiay Kıran

Etik kurul onay tarih no: 26. 06. 2009 - KAEEK 2/17

Proje no: 2009/118

Kocaeli 2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde emeği geçen, bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime ve tezimin hazırlanmasına büyük katkılarda bulunan, eğitim sürem boyunca bana her zaman destek olan Prof. Dr. Dilek Bayramgürler'e;

Birlikte çalışma şansını elde ettiğim, hiçbir zaman destek ve yardımlarını benden esirgemeyen, eğitimime büyük katkılarda bulunan Prof. Dr. Rebiay Kıran, Prof. Dr. Nilgün Bilen, Yrd. Doç. Dr. Aysun Şikar Aktürk ve Yrd. Doç. Dr. Evren Odyakmaz Demirsoy'a;

Çalışma arkadaşlarım Uzm. Dr. Kamile Demirci, Uzm. Dr. Nurşad Çiftçi, Uzm. Dr. Tuba Çetiner, Uzm. Dr. Mine Gökdemir, Dr. Selin Tecimer Özkan, Dr. Burcu Öztürk, Dr. Nurşah Doğan, Dr. Selma Salman, Dr. Ömür Kocaoğlu, Dr. Ufuk Güleç ve poliklinik hemşiremiz Hülya Pekdemir'e;

Eğitimim boyunca yaptığım rotasyonlarım sırasında bilgilerinden yararlanma olanağı bulduğum İç Hastalıkları ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dallarındaki hocalarıma ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma;

Tezimin istatistiksel işlemlerini yaparak katkıda bulunan Halk Sağlığı AD araştırma görevlisi Dr. Melike Yavuz'a;

Birlikte çalıştığım başta Dermatoloji servisi olmak üzere tüm hastane personeline;

Eğitimim boyunca manevi desteklerini esirgemeyen sevgili annem ve ağabeyime;

Uzmanlık eğitimim ve tezimin her aşamasında bana yardımcı olan, hiçbir zaman destek ve güvenlerini benden esirgemeyen eşim Dr. Bülent Bulca ve sevgili kızım Ilgın Bulca'ya teşekkür ederim.

Dr. Songül Bulca

I-İÇİNDEKİLER DİZİNİ

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. HİSTAMİNİN DERİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ	4
2.2. HİSTAMİNİN SİSTEMİK ETKİLERİ	4
2.3. ANTİHİSTAMİNİKLERİN ETKİ MEKANİZMALARI	6
2.4. H₁ RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİNİN YAPISI VE SINIFLANDIRILMASI	6
2.5. H₁ RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİNİN FARMAKOKİNETİK VE FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLERİ	7
2.6. ANTİHİSTAMİNİKLERİN KLİNİKTE KULLANIM ALANLARI	7
2.7. ANTİHİSTAMİNİKLERİN YAN ETKİLERİ	8
2.8. ANTİHİSTAMİNİKLERİN KULLANIMLARI VE SEÇİMLERİ ESNASINDA KARŞILAŞILAN ZORLUKLAR	10
2.9. İDEAL BİR ANTİHİSTAMİNİĞİN SAHİP OLMASI GEREKEN ÖZELLİKLER	10
2.10. ANTİHİSTAMİNİKLERİN DERİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN OBJEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM	12
3.1. ÇALIŞMA GRUBU	12
3.2. ÇALIŞMA PLANI	12
3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	14
4. BULGULAR	15
4.1. ARAŞTIRMA GRUPLARININ DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ	15
4.2. ARAŞTIRMA GRUPLARININ ORTALAMA KIZARIKLIK BAZ DEĞERLERİ	16
4.3. ANTİHİSTAMİNİK İLAÇ UYGULAMASINDAN 30 DAKİKA SONRAKİ ORTALAMA KIZARIKLIK DEĞERLERİ	17
4.4. ANTİHİSTAMİNİK İLAÇ UYGULAMASINDAN 60 DAKİKA SONRAKİ ORTALAMA KIZARIKLIK DEĞERLERİ	18

4.5. ANTİHİSTAMİNİK İLAÇ UYGULAMASINDAN 240 DAKİKA SONRAKİ ORTALAMA KIZARIKLİK DEĞERLERİ	19
4.6. ANTİHİSTAMİNİK İLAÇ UYGULAMASINDAN 24 SAAT SONRAKİ ORTALAMA KIZARIKLİK DEĞERLERİ	20
4.7. ARAŞTIRMA GRUPLARININ ORTALAMA KABARIKLİK BAZ DEĞERLERİ	23
4.8. ANTİHİSTAMİNİK İLAÇ UYGULAMASINDAN 30 DAKİKA SONRAKİ ORTALAMA KABARIKLİK DEĞERLERİ	24
4.9. ANTİHİSTAMİNİK İLAÇ UYGULAMASINDAN 60 DAKİKA SONRAKİ ORTALAMA KABARIKLİK DEĞERLERİ	25
4.10. ANTİHİSTAMİNİK İLAÇ UYGULAMASINDAN 240 DAKİKA SONRAKİ ORTALAMA KABARIKLİK DEĞERLERİ	26
4.11. ANTİHİSTAMİNİK İLAÇ UYGULAMASINDAN 24 SAAT SONRAKİ ORTALAMA KABARIKLİK DEĞERLERİ	27
4.12. ARAŞTIRMA GRUPLARINDA ANTİHİSTAMİNİK İLAÇ UYGULAMASI SONRASI GÖRÜLEN YAN ETKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	30
4.13. ARAŞTIRMA GRUPLARINDA ANTİHİSTAMİNİK İLAÇ UYGULAMASI SONRASI SUBJEKTİF DEĞERLENDİRME	30
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	42
7. ÖZET	46
8. ABSTRACT	48
9. KAYNAKLAR	50
II. KISALTMALAR DİZİNİ	
III.ŞEKİLLER DİZİNİ	
IV.TABLolar DİZİNİ	

II. KISALTMALAR DİZİNİ

mg/gün: Miligram/gün

ATP: Adenozintrifosfat

APUD: Amine Precursor Uptake and Decarboxylation

PG: Prostaglandin

cGMP: Siklik guanozin monofosfat

Th hücreleri: Yardımcı T hücreleri

IL: İnterlökin

Ig: İmmünglobulin

IFN- γ : İnterferon gama

TNF – β : Tümör nekroz faktör – beta

α : Alfa

Mm: Milimetre

SPSS: Statistics Package for Social Sciences

Cm: Santimetre

III. ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1:** Desloratadin 5 mg-10 mg ve levosetirizin 5 mg-10 mg dozları ile değerlendirme yapılan zaman birimlerinde elde edilen ortalama kızarıklık değerleri. 20
- Şekil 2:** Desloratadin 5 mg-10 mg ve levosetirizin 5 mg-10 mg dozları ile değerlendirme yapılan zaman birimlerinde elde edilen ortalama kızarıklık değerlerinin baz değerlerine göre % baskılanma oranları. 21
- Şekil 3:** Desloratadin 5 mg-10 mg ve levosetirizin 5 mg-10 mg dozları ile değerlendirme yapılan zaman birimlerinde elde edilen ortalama kabarıklık değerleri. 27
- Şekil 4:** Desloratadin 5 mg-10 mg ve levosetirizin 5 mg-10 mg dozları ile değerlendirme yapılan zaman birimlerinde elde edilen ortalama kabarıklık değerlerinin baz değerlerine göre % baskılanma oranları. 28

IV.TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Araştırma gruplarının demografik özellikleri	14
Tablo 2: Araştırma gruplarının ortalama kızarıklık baz değerleri	15
Tablo 3: Araştırma gruplarının antihistaminik ilaç uygulamasından 30 dakika sonraki ortalama kızarıklık değerleri	16
Tablo 4: Araştırma gruplarının antihistaminik ilaç uygulamasından 60 dakika sonraki ortalama kızarıklık değerleri	17
Tablo 5: Araştırma gruplarının antihistaminik ilaç uygulamasından 240 dakika sonraki ortalama kızarıklık değerleri	18
Tablo 6: Araştırma gruplarının antihistaminik ilaç uygulamasından 24 saat sonraki ortalama kızarıklık değerleri	19
Tablo 7: Araştırma gruplarının ortalama kabarıklık baz değerleri	22
Tablo 8: Araştırma gruplarının antihistaminik ilaç uygulamasından 30 dakika sonraki ortalama kabarıklık değerleri	23
Tablo 9: Araştırma gruplarının antihistaminik ilaç uygulamasından 60 dakika sonraki ortalama kabarıklık değerleri	24
Tablo 10: Araştırma gruplarının antihistaminik ilaç uygulamasından 240 dakika sonraki ortalama kabarıklık değerleri	25
Tablo 11: Araştırma gruplarının antihistaminik ilaç uygulamasından 24 saat sonraki ortalama kabarıklık değerleri	26

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Histamin alerjik hastalıkların ortaya çıkmasında primer rol oynayan ve etkisini H1, H2, H3, H4 reseptörleri üzerinden gösteren endojen bir medyatördür. Antihistaminikler ise H1 reseptörlerini yarışmalı ve geri dönüşümlü olarak bloke ederek histaminin etkilerini ortadan kaldıran ve günümüzde alerjik hastalıkların tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılan ilaçlardır (1). Non-sedatif etkili antihistaminiklerden setirizin ve loratadin uzun yıllardır kullanılmakta olan ve deri üzerindeki etkileri histamin deri testi ile niceliksel olarak karşılaştırılmış ikinci kuşak antihistaminiklerdir (2- 4). Son yıllarda ise bunların türevleri olan ve yeni kuşak antihistaminikler olarak adlandırılan levosetirizin ve desloratadin histaminin rol oynadığı hastalıkların tedavisinde daha sık kullanılmaya başlanmıştır.

Prospektüs bilgisi olarak levosetirizinin 5 miligram (mg)/gün ve desloratadinin 5 mg/gün dozlarında histamine bağlı ortaya çıkan bulguların kontrol altına alınmasında yeterli olduğu bildirilmektedir. Ancak iki ilaç da özellikle kronik idiyopatik ürtikerli hastaların bir kısmında prospektüslerinde önerilen bu dozlarda semptomların kontrol altına alınmasında yeterli olmamakta ve pratik hayatta bu iki antihistamininin sıklıkla daha yüksek dozlarda kullanılmaları gerekmektedir (5). Desloratadin ve levosetirizinin 5 mg- 10 mg doz aralığında güvenle kullanılabilmesine dair veriler bulunmaktadır (6, 7). Literatürde bu iki sık kullanılan antihistamininin standart dozları olan 5 mg/gün şeklinde kullanılmalarının karşılaştırıldığı çalışmalar bulunmakla birlikte (8- 10) yüksek dozlarının birbiriyle karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu verilerden yola çıkarak; çalışmamızda yeni kuşak antihistaminiklerden olan ve klinik kullanımda sık tercih edilen desloratadin ve levosetirizinin sağlıklı gönüllülere 5 mg ve 10 mg dozlarında oral yoldan verilmelerini takiben, deride prick test yöntemiyle histamin ile oluşturulan kızarıklık ve kabarıklık yanıtları üzerindeki etkilerini ölçmeyi ve karşılaştırmayı planladık. Amacımız bu iki antihistamininin standart doz ve daha yüksek dozlarda deri üzerindeki etkilerinin niceliksel olarak değerlendirilmesi ve birbirleriyle karşılaştırılması idi.

2. GENEL BİLGİLER

Histamin; seratonin, asetilkolin, epinefrin, norepinefrin ve dopamin gibi biyolojik aktivitesini yapısında bulunan pozitif yüklü amin grubu ile sağlayan amin hormon sistemi içinde yer alan endojen bir medyatördür (1, 11). Tüm dokularda değişik konsantrasyonlarda olmak üzere, histidin aminoasidinden histidin dekarboksilaz enzimi yardımıyla oluşur ve histaminaz enzimi ile ortadan kaldırılır (12, 13).

Kimyasal olarak β -imidazol etilamin adıyla bilinir (12) ve iki metilen grubu tarafından birleştirilen bir imidazol halkası ve bir amino grubu içerir (13).

İnsan vücudunda histaminin iyi tanımlanmış üç kaynağı bulunmaktadır. Bunlar:

1- Mast hücrelerinde ve kandaki mast hücre analogu olan bazofil lökositlerdeki sekretuar granüller içinde heparin ve adenozintrifosfat (ATP)' a bağlanmış şekilde inaktif formda bulunur.

2- Gastrointestinal sistemde nöroektodermal kaynaklı APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) hücrelerinde sentez edilir.

3- Santral sinir sisteminde özellikle hipotalamusta ve muhtemelen periferdeki bazı sinirlerde de histamin sentez edilmektedir (13).

İnsan vücudunda bilinen dört tip reseptörü aracılığıyla hücre büyümesi ve proliferasyonunu etkiler, inflamasyonu düzenler ve bir nörotransmitter olarak görev yapar (14). Mast hücre ve bazofillerin sitoplazmik granüllerinde depolanmış olarak bulunan histamin alerjik reaksiyonların erken fazında yüksek miktarlarda salgılanır (15).

Histamin etkilerini hücre yüzeylerinde bulunan ve H₁, H₂, H₃ ve H₄ reseptörleri olarak isimlendirilmiş farklı reseptörlere bağlanarak gösterir (16). Bu reseptörler birbirlerinden lokalizasyonları, ikincil mesajcıları ve histaminin bağlandığı bölümleri açısından farklılık gösterirler (16).

2.1. HİSTAMİNİN DERİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Deride bulunan histamin reseptörlerinin büyük bir kısmı H1 tipi reseptörler olmakla birlikte yaklaşık % 15 oranında H2 tipi histamin reseptörleri de bulunmaktadır (14, 17).

İntradermal histamin enjeksiyonu H1 ve H2 reseptörleri aracılığıyla “Lewis’in üçlü cevabı ” olarak bilinen bir dizi reaksiyonun oluşmasına neden olur. Enjeksiyon yerinde önce histaminin damarlar üzerindeki vazodilatör etkisine bağlı olarak, birkaç saniye içinde ortaya çıkan ve yaklaşık bir dakikada maksimuma ulaşan, 1-2 mm çaplı lokal bir **kızarıklık** meydana gelir. Kızarıklığı takip eden bir - iki dakika içinde enjeksiyon yerinde, kapiller geçirgenliğin artışına bağlı olarak plazma sıvısının hücreler arası boşluğa sızması sonucu **ürtiker (ödem papülü)** oluşur. Bu kızarıklık ve onun yerini alan papül üçlü cevabın iki ögesini oluşturur. Üçüncü öge ise, nöropeptit salınımı sonucu harekete geçen akson refleksi ile papül çevresinde daha geç ortaya çıkıp, geniş bir alana yayılan ve sınırları düzensiz olan **hale şeklindeki kızarıklık**tır. Bu kızarıklık akson refleksi sonucu cilt damarlarının genişlemesine bağlıdır (13, 18).

2.2. HİSTAMİNİN SİSTEMİK ETKİLERİ

Histamin; flushing, periferik dirençte azalma ve sistemik kan basıncında düşüşle sonuçlanan arteriyoller ve prekapiller sfinkterlerde vazodilatasyona neden olur. Histamin ayrıca postkapiller venüllerde bulunan H1 reseptörler aracılığıyla kapiller geçirgenliği arttırarak plazma sıvısı ve proteinlerin ekstraselüler aralığa kaçmasına ve ödem oluşmasına neden olur (12, 13, 19).

Histamin kalpte kontraktilite ve elektriksel olaylar üzerinde direkt etki gösterir. H2 reseptörleri aracılığıyla kalp kontraksiyonunu arttırırken H1 reseptörleri aracılığıyla atriyoventriküler nodda ileti hızında azalmaya neden olur. Ayrıca

periferik damarlarda vazodilatasyona bağlı sistolik ve diastolik kan basınçlarını düşürerek refleks taşikardiye neden olur.

H1 reseptörleri aracılığıyla trakeobronşial düz kaslarda kontraksiyon yaparak bronkospazma yol açar. H1 reseptörlerinin etkinliği daha baskın olmasına rağmen aslında H2 reseptör aktivasyonuna bağlı olarak hava yollarında bulunan düz kaslarda dilatasyona neden olmaktadır. Histamin ayrıca H2 reseptörleri aracılığı ile trakeobronşiyal mukozanın mukus salgısını artırır (13).

Gastrointestinal sistem düz kaslarında H1 reseptörleri aracılığı ile kontraksiyona neden olarak barsak tonus ve motilitesini artırır. H2 reseptörleri ise mide mukozasında bulunan paryetal hücreleri aktive ederek asit ve pepsin salgısını artırır (13, 19).

Histamin uterusu kasılmaya yol açar; fakat bu etkisi ihmal edilebilir düzeydedir (13, 19).

Ayrıca tükürük, gözyaşı, bronş mukoza bezleri ile pankreas dış salgıları H2 reseptörleri aracılığıyla histamin tarafından artırılır (13).

Bunun yanı sıra histamin deride bulunan periferik sinir uçlarını H1 reseptörleri aracılığıyla uyararak yanma, kaşıntı ve ağrı duyusuna neden olur (12, 13, 19). Epidermiste bulunan sinir uçlarını uyardığı zaman kaşıntıya, dermisteki sinir uçlarını uyardığında ise bazen kaşıntının eşlik ettiği ağrıya neden olur (13). Santral sinir sistemi ve periferik sinir sistemi presnaptik alanda bulunan H3 reseptörleri aracılığıyla histamin sentezi üzerine negatif feed back etki oluştururlar (13, 20).

Histamin hücre yüzeyinde bulunan H1 ve H2 reseptörleri yoluyla immün fonksiyonlarda da görevi olan bir medyatördür (21, 22). İmmün cevabın düzenlenmesinde önemli rolleri olan T hücreleri, monositler ve dendritik hücreler gibi tüm hücreler yüzeylerinde histamin reseptörleri taşırlar ve histamin üretilip salgılayabilirler (22, 23). Histamin H1 reseptörü aracılığıyla eozinofil ve nötrofil kemotaksisini, prostoglandin (PG) I₂ salgılanmasını, damar geçirgenliğini ve hücre içi siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeyini artırır (24). H2 reseptör aracılığıyla ise eozinofil ve nötrofil kemotaksisini inhibe eder, interlökin (IL) - 2 üretimini baskılar, inflamatuvar cevabın düzenlenmesinde önemli bir düzenleyici olan IL-10 salgılanmasını indükler, baskılayıcı T lenfositleri uyarır, immünglobulin (Ig) E aracılı mast hücre degranülasyonunu azaltır (20, 22, 23).

Histamin ayrıca; yardımcı T (Th) hücrelerinin Th1 alt grubu üzerindeki histamin reseptörleri aracılığı ile hücrel immünitede görevli IL-2, interferon gama (IFN- γ), tümör nekroz faktör - beta (TNF - β) salgılanmasını sağlarken Th2 alt grubu üzerindeki histamin reseptörleri aracılığı ile antikor üretimi ve eozinofiliden sorumlu IL-4, IL-5, IL-13 sentezini arttırır. Histaminin genel olarak Th2 tipi sitokin üretimini arttırdığı bilinmektedir (22, 23) ancak son çalışmalarda histaminin bu etkisinin T hücre yüzeyinde bulunan histamin reseptörü tipi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (25). Th1 hücreleri yüzeyinde H1 tipi histamin reseptörü taşırken, Th2 hücreleri yüzeylerinde H2 tipi histamin reseptörü bulunmaktadır. (22, 23).

2.3. ANTİHİSTAMİNİKLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

Antihistaminik ilaçlar hücrelerin inaktif durumdaki histamin reseptörlerine yarışmalı ve geri dönüşümlü olarak bağlanarak bu reseptörleri bloke eden ilaçlardır (12, 14). Diğer bir deyişle histaminin farmakolojik antagonistleridir (12, 13). Ancak pratikte antihistaminik terimi daha çok H1 reseptör blokajı yapan ilaçları tanımlamak için kullanılmaktadır (26).

2.4. H1 RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİNİN YAPISI VE SINIFLANDIRILMASI

H1 reseptör antagonistleri yapısal olarak histaminle bazı ortak özellikler gösterirler (27). Birçoğunun molekülünde histaminde olduğu gibi bir etilamin grubu bulunur. Ancak histaminin aksine H1 reseptör antagonistleri etilamin gruplarında "x" (nitrojen, karbon veya oksijen) ile bağlanan bir veya iki heterosiklik veya aromatik halka içerirler (13, 27).

H1 reseptör antagonistleri santral sinir sistemi üzerindeki etkilerine göre birinci kuşak (klasik antihistaminikler / sedatif antihistaminikler) ve ikinci kuşak (non-

sedatif antihistaminikler) antihistaminikler olarak ikiye ayrılır (14). Birinci kuşak antihistaminikler, kimyasal yapılarına göre altı grupta sınıflandırılmaktadır: etanolaminler, etilendiaminler, alkilaminler, piperazinler, piperidinler ve fenotiazinler (12, 14, 27). Yapılarında çok sayıda heterosiklik halka ve alkil grubu içermeleri bu bileşikler daha lipofilik kılmakta ve kan-beyin bariyerini geçmelerini kolaylaştırmaktadır. Bu grup H₁ reseptör antagonistler beyinde bulunan H₁ reseptörlerine bağlanarak temel yan etkileri olan sedasyona neden olmaktadır (12, 27). Birinci kuşak antihistaminiklerin antihistaminik etkilerine ek olarak muskarinik, alfa (α) – adrenerjik ve serotonin reseptörleri ile kardiyak iyon kanalları üzerine de etkileri bulunabilir (12).

Bindoküzyüzseksenli yılların başlarından itibaren büyük bir çoğunluğu kimyasal olarak birinci kuşakta yer alan antihistaminiklerden türetilen, etkinlikleri daha yüksek, etki süreleri daha uzun, sedatif etkileri en aza indirilmiş, antikolinergik etkileri çok zayıf olan ikinci kuşak (non-sedatif) antihistaminikler kullanılmaya başlanmıştır (12, 28). Bu grupta akrivastin, azelastin, ebastin, feksofenadin, mizolastin, loratadin, desloratadin, setirizin, levosetirizin ve rupatadin sayılabilir (12).

İkinci kuşak ilaçlar; H₁ reseptörleri için daha seçici olmaları, göreceli olarak daha lipofobik olmaları ve kan beyin bariyerini geçememeleri nedeni ile birinci kuşaktakilere göre daha az sedatif etkiye sahiptirler (13- 15).

2.5. H₁ RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİNİN FARMAKOKİNETİK VE FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLERİ

H₁ reseptör antagonistleri oral alımlarını takiben mide-barsak kanalından iyi emilirler. Plazma pik konsantrasyonlarına genellikle 1–3 saat içinde ulaşırlar (12, 13). H₁ reseptör antagonistlerinin serum yarılanma ömürleri değişken olmakla birlikte (13, 15) klasik antihistaminiklerin birçoğunun ortalama plazma yarı ömürleri yaklaşık 4–6 saat kadardır (12, 13, 29). Bu nedenle günde iki veya üç doz halinde kullanılırlar.

İkinci kuşak antihistaminiklerin ise etki süreleri daha uzundur ve günde bir veya iki kez kullanımları mümkündür (14). Bu gruptaki ilaçlar birinci kuşak antihistaminiklere göre deride daha yüksek konsantrasyonlara ulaşırlar ve düzenli kullanımları etkinlik sürelerini uzatır (14, 30).

Birinci kuşak H₁ reseptör antagonistlerinin tümü ve setirizin, levosetirizin, feksofenadin dışındaki ikinci kuşak H₁ reseptör antagonistleri karaciğerde sitokrom P450 sistemi ile metabolize olurlar (1, 28). Setirizin, levosetirizin ve feksofenadinin ise ilk geçiş metabolizması ihmal edilebilecek kadar düşük derecededir ve büyük bir kısmı metabolize edilmeden idrar ve feçesle atılır (1, 13).

2.6. ANTİHİSTAMİNİKLERİN KLİNİKTE KULLANIM ALANLARI

H₁ reseptör antagonistlerinin klinikte en önemli kullanım alanı alerjik hastalıklardır, dolayısıyla ürtiker, alerjik rinit, alerjik konjunktivit, atopik dermatit, sistemik mastositoz gibi hastalıkların tedavisinde vazgeçilmez ilaçlardır (13, 14).

Bunların dışında; taşıt tutması, insomnia, Parkinson hastalığı, Menier hastalığı ve diğer vertigo tipleri, migren ve küme tipi baş ağrıları ile iştah bozukluklarının tedavisinde kullanımlarının yanı sıra zaman zaman sedatif ve anksiyolitik etkilerinden de yararlanılmaktadır (13, 31).

2.7. ANTİHİSTAMİNİKLERİN YAN ETKİLERİ

Antihistaminiklerin en sık görülen yan etkisi sedasyondur ve özellikle birinci kuşak antihistaminik grubunda yer alan etonamin ve fenotiazinlerin kullanımları sırasında görülür. Diğer santral sinir sistemine ait yan etkiler arasında baş dönmesi, tinnitus, koordinasyon bozukluğu, konsantrasyon güçlüğü, halsizlik, psikomotor performans bozukluğu, bulanık görme ve diplopi yer almaktadır. Alkilamin grubu antihistaminiklerin kullanımı sırasında sinirlilik, irritabilite, uykusuzluk, tremor gibi

santral sinir sistemi uyarılmasına bağlı yan etkiler görülebilir (14). İkinci kuşak antihistaminiklerden olan astemizol, setirizin, feksofenadin, loratadin ve terfenadinin önerilen terapötik dozlarda kullanımları sırasında da birinci kuşak antihistaminiklere göre daha az oranda uyku hali veya psikomotor performans bozukluğu görülebilmektedir ve bu etkiler doza bağlıdır (14, 31).

Etilendiamin grubu başta olmak üzere birinci kuşak antihistaminiklerin kullanımı sırasında anoreksi, bulantı-kusma, epigastrik hassasiyet, diare veya konstipasyon sık karşılaşılabilen gastrointestinal sisteme ait yan etkilerdir (14, 31).

Etonalamin, fenotiazin, piperazin grupları başta olmak üzere birinci kuşak antihistaminiklere bağlı muköz membranlarda kuruluk, idrar retansiyonu, postural hipotansiyon, baş dönmesi, erektil disfonksiyon, diyare gibi antikolinergik yan etkilerin sık görülmesi nedeniyle glokom ve benign prostat hiperplazisi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (14, 31).

Oral H₁ kullanımını takiben nadiren egzematöz dermatit, alerjik kontakt dermatit, ürtiker, peteşi, fiks ilaç erüpsiyonu, fotosensitivite de bildirilmiştir (14, 31).

İkinci kuşak antihistaminikler kan beyin bariyerini geçememeleri ve periferik H₁ reseptörlerine özgülüklerinin daha yüksek olması nedeniyle daha güvenlidirler. İkinci kuşak antihistaminiklerden terfenadin ve astemizolün H₁ reseptörleri üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak kalp kasında ventriküler repolarizasyondan sorumlu potasyum kanallarını bloke ederek QT süresini uzattığı ve nadir de olsa ölümcül olabilen “torsades de pointes” tablosuna yol açan ventriküler aritmiler ile ilişkili olduğunun tespit edilmesi üzerine kullanımları yasaklanmıştır (15, 32). Ancak bu etkileri H₁ reseptörleri üzerindeki etkilerinden bağımsız olduğu için ikinci kuşak antihistaminiklere özgü bir yan etki olarak kabul edilmemektedir (28).

2.8. ANTİHİSTAMİNİKLERİN KULLANIMLARI VE SEÇİMLERİ ESNASINDA KARŞILAŞILAN ZORLUKLAR

Birinci kuşak antihistaminiklerin tedavi dozlarında sedasyona ve bazı antikolinergik yan etkilere neden olmaları ve plazma yarılanma ömürlerinin kısa olması nedeniyle sık aralıklarla alınmalarının gerekmesi klinikte kullanımlarını kısıtlamakta ve bu durum da hasta uyumunu zorlaştırmaktadır. İkinci kuşak antihistaminiklerin merkezi sinir sistemi üzerinde etkilerinin olmayışı, etki sürelerinin uzun olması tedavide hasta uyumunu arttırmakta ve bu da antihistaminiklerin klinik etkilerini güçlendirmektedir.

H1 reseptör antagonistlerinin klinik kullanımları ve seçimleri ile ilgili diğer bir önemli nokta da, bu ilaçların genellikle hayatı tehdit etmeyen durumların tedavisinde kullanılmalarından dolayı ciddi yan etkilerinin kabul edilemez oluşudur. Bu ilaçların bazıları ile ilgili ciddi yan etkiler tanımlanmıştır, fakat bunlar nadirdir ve birçoğu doz aşımı ile ilişkilidir (33).

2.9. İDEAL BİR ANTİHİSTAMİNİĞİN SAHİP OLMASI GEREKEN ÖZELLİKLER

İdeal bir antihistaminik aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır:

1. Etkin H1 reseptör blokajı yapmalıdır.
2. Güçlü antialerjik etkiye sahip olmalıdır.
3. Etkisi hızlı başlamalıdır.
4. Günde tek doz olarak kullanılabilmelidir.
5. Serum yarılanma ömrü 24 saatten kısa olmalıdır.
6. Yan etkileri az olmalıdır (14).

2.10. ANTİHİSTAMİNİKLERİN DERİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN OBJEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

H₁ reseptör antagonistlerinin etkinlikleri ve doz - yanıt ilişkileri, histamin veya alerjenlerle oluşturulan kızarıklık, kabarıklık yanıtlarını baskılayabilme özelliklerinin değerlendirilmesiyle objektif olarak (30) ve semptomların ortadan kalkması ile subjektif olarak değerlendirilebilir (26). Bu nedenle alerjik deri testlerini takiben kızarıklık ve kabarıklık yanıtının baskılanmasının niceliksel olarak değerlendirilmesi, antihistaminiklerin etkilerinin değerlendirilmesinde pratik ve tekrarlanabilir bir yöntemdir (30). Standart koşullarda ve dikkatli bir şekilde yapıldığında bu testin duyarlılığı, özgüllüğü ve tekrarlanabilirliği mükemmeldir (34).

Desloratadin ve levosetirizin günümüzde alerjik hastalıkların tedavisinde çok sık kullanılan iki antihistaminiktir. Hernekadar prospektüs bilgisinde her iki antihistaminik için 5 mg/günlük dozun histamine bağlı oluşan bulguların kontrol altına alınmasında yeterli olduğu belirtilse de özellikle kronik idiyopatik ürtikerli hastaların bir kısmında bu standart dozlar bulguların kontrol altına alınmasında yeterli olmamaktadır (5). Pratik hayatta bu iki antihistaminik de daha yüksek dozlarda kullanılmalarına rağmen literatürde yüksek dozlarda kullanımlarının karşılaştırıldığı bir çalışma olmaması üzerine bu iki ilacın sağlıklı gönüllülerde 5 mg ve 10 mg dozlarında deride histamin prick test yöntemi ile oluşturulan kızarıklık ve kabarıklık yanıtları üzerindeki etkilerini ölçmeyi ve karşılaştırmayı planladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA GRUBU

Bu çift kör deneysel çalışma Ağustos 2009 - Mart 2010 tarihleri arasında yaşları 18-45 yaş arasında değişen 80 sağlıklı gönüllü üzerinde gerçekleştirildi. Çalışmaya başlamadan önce çalışma protokolüne Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından ön onay, çalışma bitiminde ise tam onay verildi (Proje no: 2009/118, KAEK 2/17). Gönüllüler çalışmaya alınmadan önce çalışmanın amacı, nasıl yapılacağı, uygulanacak deri testinin ve kullanılacak ilaçların olası yan etkileri hakkında bilgilendirildi. Çalışmaya dahil edilmeden önce tüm gönüllülerden yazılı onayları alındı.

Histamin veya antihistaminiklere karşı alerjik reaksiyonu olduğu bilinenler, ilaç alerjisi tanımlayanlar, çalışmadan önceki son 15 gün içinde herhangi bir antihistaminik - mast hücre stabilizatörü - sistemik kortikosteroid - trisiklik antidepresan veya H2 reseptör blokörü kullananlar ve alerjik rinit – ürtiker - alerjik konjunktivit - atopik dermatit gibi alerjik hastalık öyküsü veya herhangi bir sistemik hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmediler. Gebe olan veya gebelik şüphesi bulunanlar ve emzirenler de çalışmaya alınmadılar.

3.2. ÇALIŞMA PLANI

Çalışmaya dahil edilen kadın ve erkek gönüllüler, çalışma hakkında bilgilendirildikten ve yazılı onamları alındıktan sonra geliş sıralarına göre ardışık olarak her biri 20 kişilik 4 gruba ayrıldı. Birinci gruptaki gönüllülere 5 mg desloratadin, ikinci gruptakilere 10 mg desloratadin, üçüncü gruptakilere 5 mg levosetirizin, dördüncü gruptakilere 10 mg levosetirizin oral yoldan tek doz şeklinde

verildi. Her antihistaminik için tek bir orijinal jenerik isim [levosetirizin (Xyzal® tablet, UCB Pharma) ve desloratadin (Aerius® tablet, Novartis)] kullanıldı.

Çalışma sırasında yapılan deri testine bağlı nadiren de olsa görülebilecek alerjik reaksiyonlara zamanında müdahale edebilmek amacıyla, bütün testlerin yapımı sırasında ortamda epinefrin, kortikosteroid ve antihistaminiklerin ampul formları hazır bulunduruldu.

Çalışma iki araştırmacı tarafından yürütüldü. Çalışmanın ilk günü birinci araştırmacı çalışmaya dahil edilen gönüllülerin ön kol iç yüzlerini alkol ile temizledi ve tek kullanımlık lanseti batırıp üzerine % 1'lik histamin solüsyonu (ALK- Abello Lab., Madrid/ İspanya) damlattı. On dakika sonra oluşan eritem ve ödem yanıtlarının sınırları birinci araştırmacı tarafından mürekkepli bir kalem ile çizildi. Aynı araştırmacı daha sonra ölçümlerin daha sağlıklı yapılabilmesi için mürekkepli kalem ile belirlediği eritem ve ödem yanıtlarının sınırlarını şeffaf bir folyo üzerine de işaretledi.

Kızarıklık yanıtı için en uzun çap ve ona dik olan çap milimetre (mm) cinsinden ölçüldü ve bu iki değer aritmetik ortalaması hesaplanarak kızarıklık yanıtı belirlendi. Aynı şekilde kabarıklık yanıtı için de en uzun çap ve ona dik olan çap mm cinsinden ölçüldü. Bu iki değer aritmetik ortalaması hesaplanarak kabarıklık yanıtı belirlendi. Elde edilen bu değerler o kişinin “**kızarıklık baz değeri**” ve “**kabarıklık baz değeri**” olarak kabul edildi.

Çalışmanın ikinci günü ikinci araştırmacı birinci gruptaki gönüllülere 5 mg desloratadini, ikinci gruptakilere 10 mg desloratadini, üçüncü gruptakilere 5 mg levosetirizini, dördüncü gruptakilere 10 mg levosetirizini bir bardak su ile oral yoldan verdi. Birinci araştırmacı ve çalışmaya katılan gönüllüler hangi ilacı aldıklarını bilmiyorlardı. Gönüllülerin ilacı yutma zamanları 0. dakika kabul edilerek takip eden 30., 60., 240. dakikalar ve 24. saatte birinci araştırmacı tarafından gönüllülerin ön kol iç yüzlerine %1'lik histamin solüsyonu tekrar uygulandı ve on dakika bekledikten sonra her defasında oluşan kızarıklık ve kabarıklık yanıtları daha önce tarif edildiği şekilde ölçülerek aritmetik ortalamaları hesaplandı. Testlerin yapılması sırasında her uygulama noktası arasında en az 4 santimetre (cm) uzaklık olmasına dikkat edildi.

Her test uygulamasından sonra, birinci araştırmacı gönüllülere sedasyon, baş dönmesi, oryantasyon bozukluğu, dikkat dağınıklığı, uykusuzluk, ağız kuruluğu, görme bozukluğu, terleme, bulantı, kusma, diyare, konstipasyon gibi Őikayetlerinin olup olmadığını sordu; gözlenen yan etkileri ve başlangıç zamanlarını kaydetti.

Ayrıca çalışmaya katılan gönüllülerden her ölçüm sonrasında kaşıntı hislerini subjektif olarak değerlendirmeleri istendi. Bunun için dört puanlı bir skala kullanıldı:

- 0: Hiç kaşıntı yok.
- 1: Hafif Şiddetli kaşıntı.
- 2: Orta Şiddetli kaşıntı.
- 3: Şiddetli kaşıntı.

Çalışmanın sonunda her grupta 0., 30., 60., 240. dakikalardaki ve 24. saat sonunda elde edilen kızarıklık ve kabarıklık yanıtları ile hastaların kaşıntı ile ilgili subjektif değerlendirmeleri karşılaştırıldı. Yan etkiler değerlendirildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL DEğERLENDİRME

Elde edilen tüm sonuçlar hastaların bazal değerleri ile karşılaştırılarak gruplar arasında fark olup olmadığı SPSS (Statistics Package for Social Sciences) paket programıyla, çoklu grup karşılaştırmaları “Kruskal Wallis test” ve bunu takiben, gerekli ikili grup karşılaştırmaları ise “Mann – Whitney U test” yöntemleri kullanılarak değerlendirildi. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak gösterildi. Elde edilen p değeri, 0.05’ten küçük ise fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Gönüllülerin kaşıntı hislerinin subjektif değerlendirilmesinde “Chi-square” testi kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. ARAŞTIRMA GRUPLARININ DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Tablo 1: Araştırma gruplarının demografik özellikleri

Hasta grubu	N	Cinsiyet E / K	Yaş Ortalaması	Ağırlık Ortalaması (kg)
Desloratadin 5 mg	20	10 / 10	28.05	68.2
Desloratadin 10 mg	20	10 / 10	31.15	68.5
Levosetirizin 5 mg	20	10 / 10	25.80	66.9
Levosetirizin 10 mg	20	10 / 10	29.50	66.8

p> 0.05

Tablo 1’ de araştırma gruplarının demografik özellikleri karşılaştırıldığında:

- cinsiyet dağılımı
- yaş ortalaması
- ağırlık ortalaması açısından gruplar arasında farklılık tespit edilmedi.

4.2. ARAŞTIRMA GRUPLARININ ORTALAMA KIZARIKLIK BAZ DEĞERLERİ

Tablo 2: Araştırma gruplarının ortalama kızarıklık baz değerleri

Araştırma grubu	n	Ortalama kızarıklık baz değeri ± standart hata (SH) (mm)
Desloratadin 5 mg	20	36.08 ± 11.64
Desloratadin 10 mg	20	30.35 ± 10.22
Levosetirizin 5 mg	20	35.28 ± 8.81
Levosetirizin 10 mg	20	35.75 ± 10.79

p = 0,186

Tablo 2’ de araştırma gruplarının ortalama kızarıklık baz değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

4.3. ANTİHİSTAMİNİK İLAÇ UYGULAMASINDAN 30 DAKİKA SONRAKİ ORTALAMA KIZARIKLİK DEĞERLERİ

Tablo 3: Araştırma gruplarının antihistaminik ilaç uygulamasından 30 dakika sonraki ortalama kızarıklık değerleri

Araştırma grubu	n	Ortalama kızarıklık değeri ± SH (mm)
Desloratadin 5 mg	20	38. 68 ± 11. 12
Desloratadin 10 mg	20	28. 75 ± 9. 36
Levosetirizin 5 mg	20	36. 35 ± 12. 11
Levosetirizin 10 mg	20	30. 70 ± 11. 31

p = 0, 018

Antihistaminik ilaç uygulamasından 30 dakika sonra araştırma gruplarının ortalama kızarıklık değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü (Tablo 3).

Dört araştırma grubu arasındaki bu farkın hangi ilaç grubundan kaynaklandığını anlamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda ise:

- Desloratadin 5 mg ve levosetirizin 5 mg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı
- Desloratadin 5 mg'in desloratadin 10 mg'a göre kızarıklık değerlerini anlamlı derecede daha az baskıladığı
- Levosetirizin 5 ve levosetirizin 10 mg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı
- Desloratadin 10 mg ve levosetirizin 10 mg arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı
- Desloratadin 5 mg'in levosetirizin 10 mg'a göre kızarıklık değerlerini anlamlı derecede daha az baskıladığı
- Levosetirizin 5 mg'in desloratadin 10 mg'a göre kızarıklık değerlerini anlamlı derecede daha az baskıladığı tespit edildi.

4.4. ANTİHİSTAMİNİK İLAÇ UYGULAMASINDAN 60 DAKİKA SONRAKİ ORTALAMA KIZARIKLIK DEĞERLERİ

Tablo 4: Araştırma gruplarının antihistaminik ilaç uygulamasından 60 dakika sonraki ortalama kızarıklık değerleri

Araştırma grubu	n	Ortalama kızarıklık değeri ± SH (mm)
Desloratadin 5 mg	20	37.75 ± 12.81
Desloratadin 10 mg	20	30.15 ± 9.11
Levosetirizin 5 mg	20	26.38 ± 9.13
Levosetirizin 10 mg	20	26.28 ± 11.33

p = 0,004

Antihistaminik ilaç uygulamasından 60 dakika sonra araştırma gruplarının ortalama kızarıklık değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü (Tablo 4).

Dört araştırma grubu arasındaki bu farkın hangi ilaç grubundan kaynaklandığını anlamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda ise:

- Desloratadin 5 mg ve levosetirizin 5 mg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı
- Desloratadin 5 mg'in desloratadin 10 mg'a göre kızarıklık değerlerini anlamlı derecede daha az baskıladığı
- Levosetirizin 5 ve levosetirizin 10 mg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı
- Desloratadin 10 mg ve levosetirizin 10 mg arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı
- Desloratadin 5 mg'in levosetirizin 10 mg'a göre kızarıklık değerlerini anlamlı derecede daha az baskıladığı
- Levosetirizin 5 mg ve desloratadin 10 mg arasında ise anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi.

4.5. ANTİHİSTAMİNİK İLAÇ UYGULAMASINDAN 240 DAKİKA SONRAKİ ORTALAMA KIZARIKLIK DEĞERLERİ

Tablo 5: Araştırma gruplarının antihistaminik ilaç uygulamasından 240 dakika sonraki ortalama kızarıklık değerleri

Araştırma grubu	n	Ortalama kızarıklık değeri ± SH (mm)
Desloratadin 5 mg	20	28.23 ± 10.97
Desloratadin 10 mg	20	19.10 ± 8.26
Levosetirizin 5 mg	20	7.15 ± 3.97
Levosetirizin 10 mg	20	6.08 ± 1.47

p = 0,000

Antihistaminik ilaç uygulamasından 240 dakika sonra araştırma gruplarının ortalama kızarıklık değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu görüldü (Tablo 5).

Dört araştırma grubu arasındaki bu farkın hangi ilaç grubundan kaynaklandığını anlamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda ise:

- Desloratadin 5 mg'ın levosetirizin 5 mg'a göre kızarıklık değerlerini anlamlı derecede daha az baskıladığı
- Desloratadin 5 mg'ın desloratadin 10 mg'a göre kızarıklık değerlerini anlamlı derecede daha az baskıladığı
- Levosetirizin 5 mg ve levosetirizin 10 mg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı
- Desloratadin 10 mg'ın levosetirizin 10 mg'a göre kızarıklık değerlerini anlamlı derecede daha az baskıladığı
- Desloratadin 5 mg'ın levosetirizin 10 mg'a göre kızarıklık değerlerini anlamlı derecede daha az baskıladığı
- Levosetirizin 5 mg'ın desloratadin 10 mg'a göre kızarıklık değerlerini anlamlı derecede daha fazla baskıladığı tespit edildi.

4.6. ANTİHİSTAMİNİK İLAÇ UYGULAMASINDAN 24 SAAT SONRAKİ ORTALAMA KIZARIKLİK DEĞERLERİ

Tablo 6: Araştırma gruplarının antihistaminik ilaç uygulamasından 24 saat sonraki ortalama kızarıklık değerleri

Araştırma grubu	n	Ortalama kızarıklık değeri ± SH (mm)
Desloratadin 5 mg	20	23.35 ± 12.26
Desloratadin 10 mg	20	14.82 ± 8.06
Levosetirizin 5 mg	20	11.73 ± 6.68
Levosetirizin 10 mg	20	6.83 ± 2.64

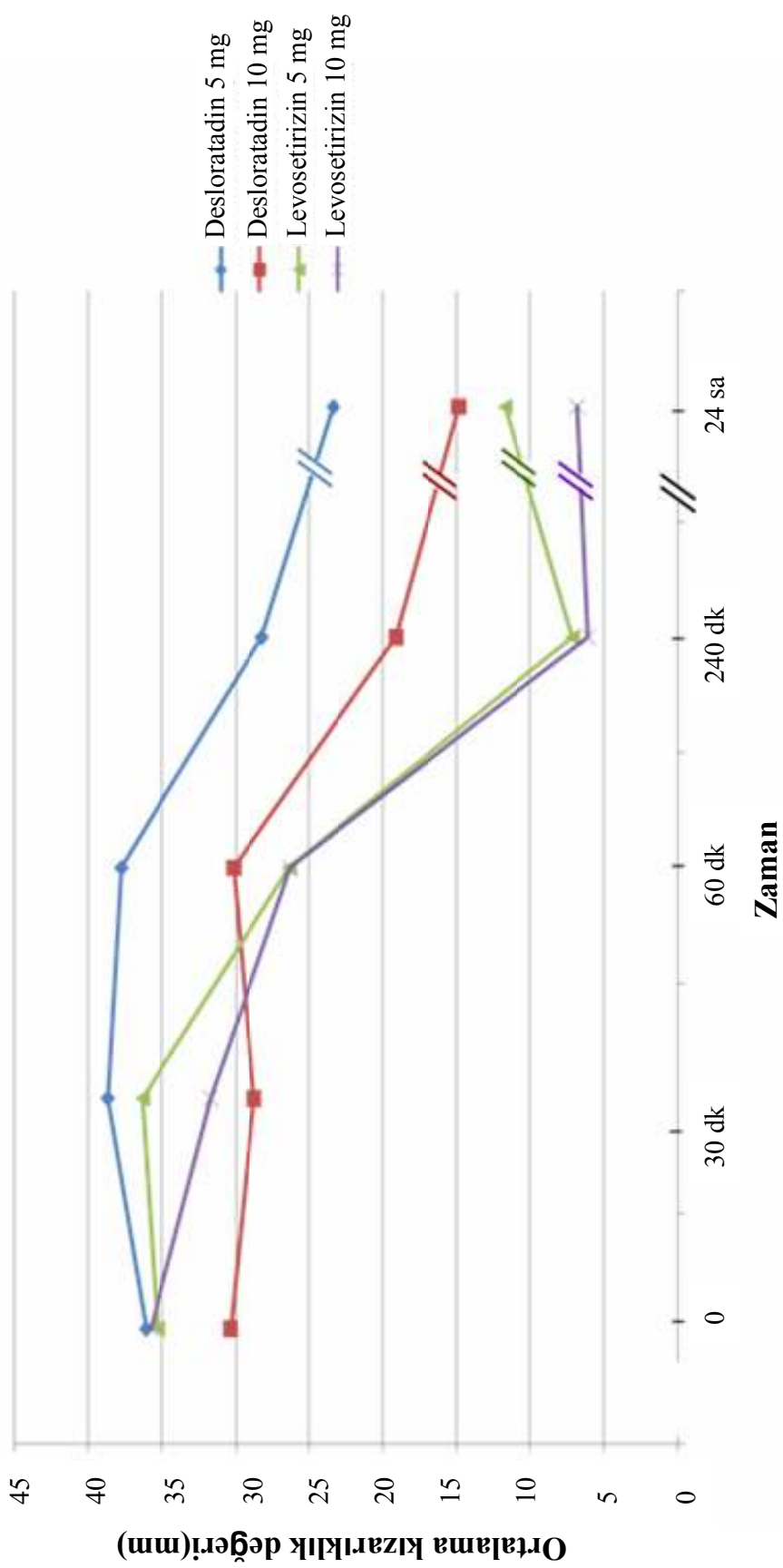
p = 0,000

Antihistaminik ilaç uygulamasından 24 saat sonra araştırma gruplarının ortalama kızarıklık değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu görüldü (Tablo 6).

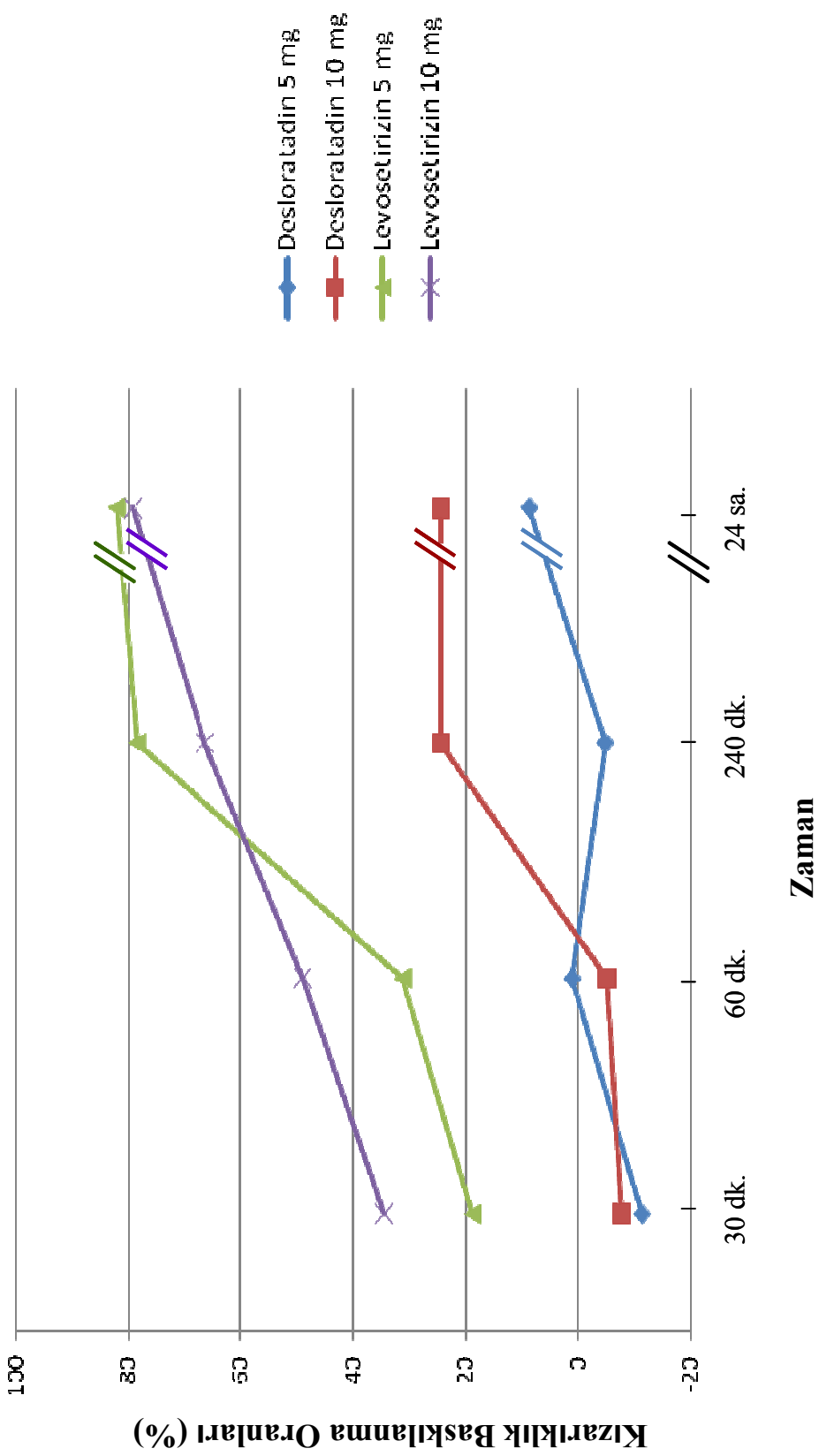
Dört araştırma grubu arasındaki bu farkın hangi ilaç grubundan kaynaklandığını anlamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda ise:

- Desloratadin 5 mg'ın levosetirizin 5 mg'a göre kızarıklık değerlerini anlamlı derecede daha az baskıladığı
- Desloratadin 5 mg'ın desloratadin 10 mg'a göre kızarıklık değerlerini anlamlı derecede daha az baskıladığı
- Levosetirizin 5 mg'ın levosetirizin 10 mg'a göre kızarıklık değerlerini anlamlı derecede daha az baskıladığı
- Desloratadin 10 mg'ın levosetirizin 10 mg'a göre kızarıklık değerlerini anlamlı derecede daha az baskıladığı
- Desloratadin 5 mg'ın levosetirizin 10 mg'a göre kızarıklık değerlerini anlamlı derecede daha az baskıladığı
- Levosetirizin 5 mg ve desloratadin 10 mg arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi.

Şekil 1: Desloratadin 5 mg-10 mg ve levosetirizin 5 mg-10 mg dozları ile değerlendirme yapılan zaman birimlerinde elde edilen ortalama kızarıklık değerleri



Şekil 2: Desloratadin 5 mg-10 mg ve levosetirizin 5 mg-10 mg dozları ile değerlendirme yapılan zaman birimlerinde elde edilen ortalama kızarıklık değerlerinin baz değerlerine göre % baskılanma oranları



4.7. ARAŞTIRMA GRUPLARININ ORTALAMA KABARIKLIK BAZ DEĞERLERİ

Tablo 7: Araştırma gruplarının ortalama kabarıklık baz değerleri

Araştırma grubu	n	Ortalama kabarıklık baz değeri ± SH (mm)
Desloratadin 5 mg	20	6. 80 ± 1. 60
Desloratadin 10 mg	20	6. 40 ± 1. 79
Levosetirizin 5 mg	20	6. 40 ± 1. 85
Levosetirizin 10 mg	20	5. 95 ± 1. 12

p = 0, 504

Antihistaminik ilaç uygulamasından önce araştırma gruplarının ortalama kabarıklık değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü (Tablo 7).

4.8. ANTİHİSTAMİNİK İLAÇ UYGULAMASINDAN 30 DAKİKA SONRAKİ ORTALAMA KABARIKLIK DEĞERLERİ

Tablo 8: Araştırma gruplarının antihistaminik ilaç uygulamasından 30 dakika sonraki ortalama kabarıklık değerleri

Araştırma grubu	n	Ortalama kabarıklık değeri ± SH (mm)
Desloratadin 5 mg	20	6.35 ± 1.54
Desloratadin 10 mg	20	6.10 ± 1.25
Levosetirizin 5 mg	20	6.15 ± 1.86
Levosetirizin 10 mg	20	5.28 ± 1.96

p = 0,278

Antihistaminik ilaç uygulamasından 30 dakika sonra araştırma gruplarının ortalama kabarıklık değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü (Tablo 8).

4.9. ANTİHİSTAMİNİK İLAÇ UYGULAMASINDAN 60 DAKİKA SONRAKİ ORTALAMA KABARIKLIK DEĞERLERİ

Tablo 9: Araştırma gruplarının antihistaminik ilaç uygulamasından 60 dakika sonraki ortalama kabarıklık değerleri

Araştırma grubu	n	Ortalama kabarıklık değeri ± SH (mm)
Desloratadin 5 mg	20	6.95 ± 2.01
Desloratadin 10 mg	20	6.20 ± 1.20
Levosetirizin 5 mg	20	4.80 ± 1.51
Levosetirizin 10 mg	20	4.28 ± 1.76

p = 0,000

Antihistaminik ilaç uygulamasından 60 dakika sonra araştırma gruplarının ortalama kabarıklık değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu görüldü (Tablo 9).

Dört araştırma grubu arasındaki bu farkın hangi ilaç grubundan kaynaklandığını anlamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda ise:

- Desloratadin 5 mg'ın levosetirizin 5 mg'a göre kabarıklık değerlerini anlamlı derecede daha az baskıladığı
- Desloratadin 5 mg ve desloratadin 10 mg arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı
- Levosetirizin 5 mg ve levosetirizin 10 mg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı
- Desloratadin 10 mg'ın levosetirizin 10 mg'a göre kabarıklık değerlerini anlamlı derecede daha az baskıladığı
- Desloratadin 5 mg'ın levosetirizin 10 mg'a göre kabarıklık değerlerini anlamlı derecede daha az baskıladığı
- Levosetirizin 5 mg'ın desloratadin 10 mg'a göre kabarıklık yanıtlarını anlamlı derecede fazla baskıladığı tespit edildi.

4.10. ANTİHİSTAMİNİK İLAÇ UYGULAMASINDAN 240 DAKİKA SONRAKİ ORTALAMA KABARIKLIK DEĞERLERİ

Tablo 10: Araştırma gruplarının antihistaminik ilaç uygulamasından 240 dakika sonraki ortalama kabarıklık değerleri

Araştırma grubu	n	Ortalama kabarıklık değeri ± SH (mm)
Desloratadin 5 mg	20	4.88 ± 1.09
Desloratadin 10 mg	20	4.60 ± 1.23
Levosetirizin 5 mg	20	2.05 ± 1.23
Levosetirizin 10 mg	20	1.58 ± 0.59

p = 0,000

Antihistaminik ilaç uygulamasından 240 dakika sonra araştırma gruplarının ortalama kabarıklık değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu görüldü (Tablo 10).

Dört araştırma grubu arasındaki bu farkın hangi ilaç grubundan kaynaklandığını anlamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda ise:

- Desloratadin 5 mg'ın levosetirizin 5 mg'a göre kabarıklık değerlerini anlamlı derecede daha az baskıladığı
- Desloratadin 5 mg ve desloratadin 10 mg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı
- Levosetirizin 5 mg ve levosetirizin 10 mg arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı
- Desloratadin 10 mg'ın levosetirizin 10 mg'a göre kabarıklık değerlerini anlamlı derecede daha az baskıladığı
- Desloratadin 5 mg'ın levosetirizin 10 mg'a göre kabarıklık değerlerini anlamlı derecede daha az baskıladığı
- Desloratadin 10 mg'ın levosetirizin 5 mg'a göre kabarıklık değerlerini anlamlı derecede daha az baskıladığı tespit edildi.

4.11. ANTİHİSTAMİNİK İLAÇ UYGULAMASINDAN 24 SAAT SONRAKİ ORTALAMA KABARIKLIK DEĞERLERİ

Tablo 11: Araştırma gruplarının antihistaminik ilaç uygulamasından 24 saat sonraki ortalama kabarıklık değerleri

Araştırma grubu	n	Ortalama kabarıklık değeri ± SH (mm)
Desloratadin 5 mg	20	4.53 ± 1.22
Desloratadin 10 mg	20	4.43 ± 0.92
Levosetirizin 5 mg	20	3.28 ± 1.11
Levosetirizin 10 mg	20	1.93 ± 0.56

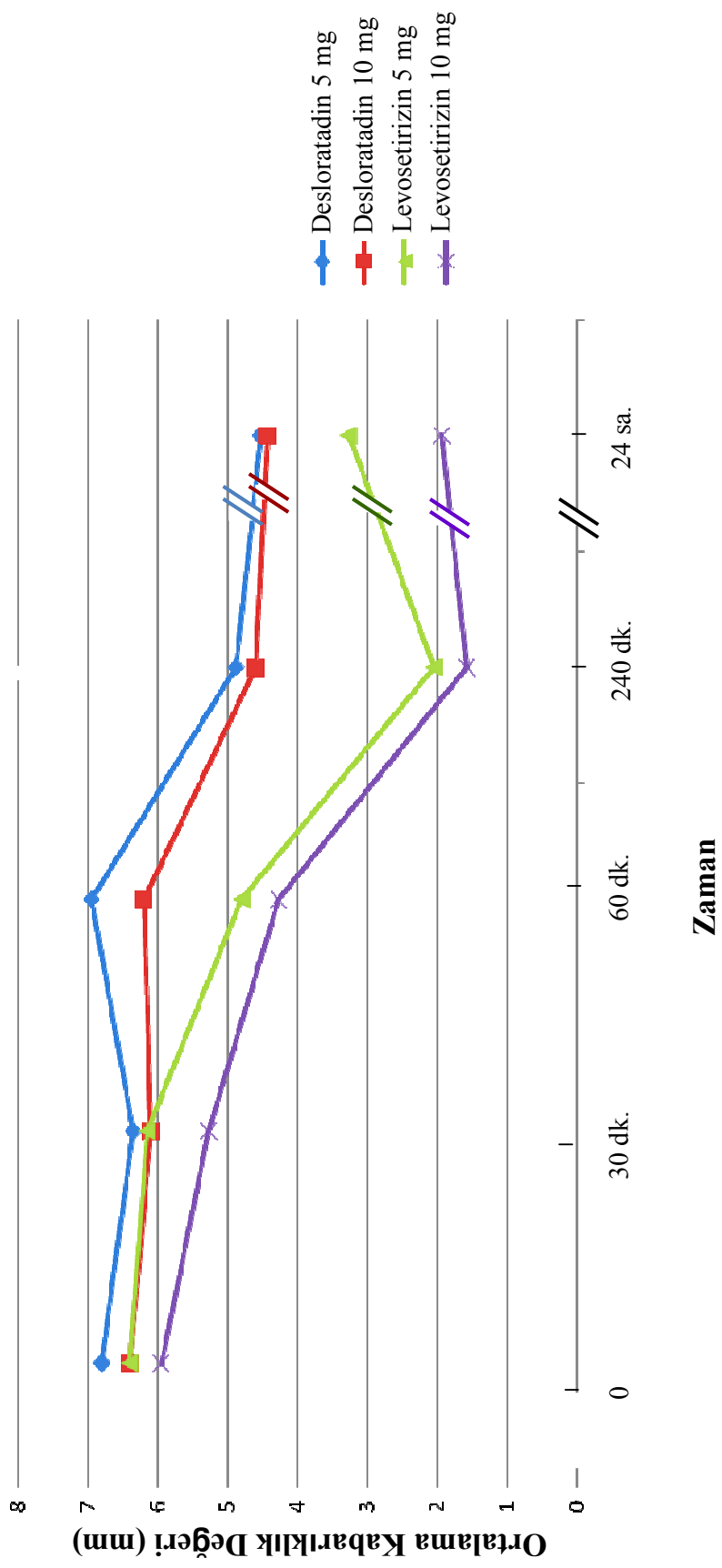
p = 0,000

Antihistaminik ilaç uygulamasından 24 saat sonra araştırma gruplarının ortalama kabarıklık değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu görüldü (Tablo 11).

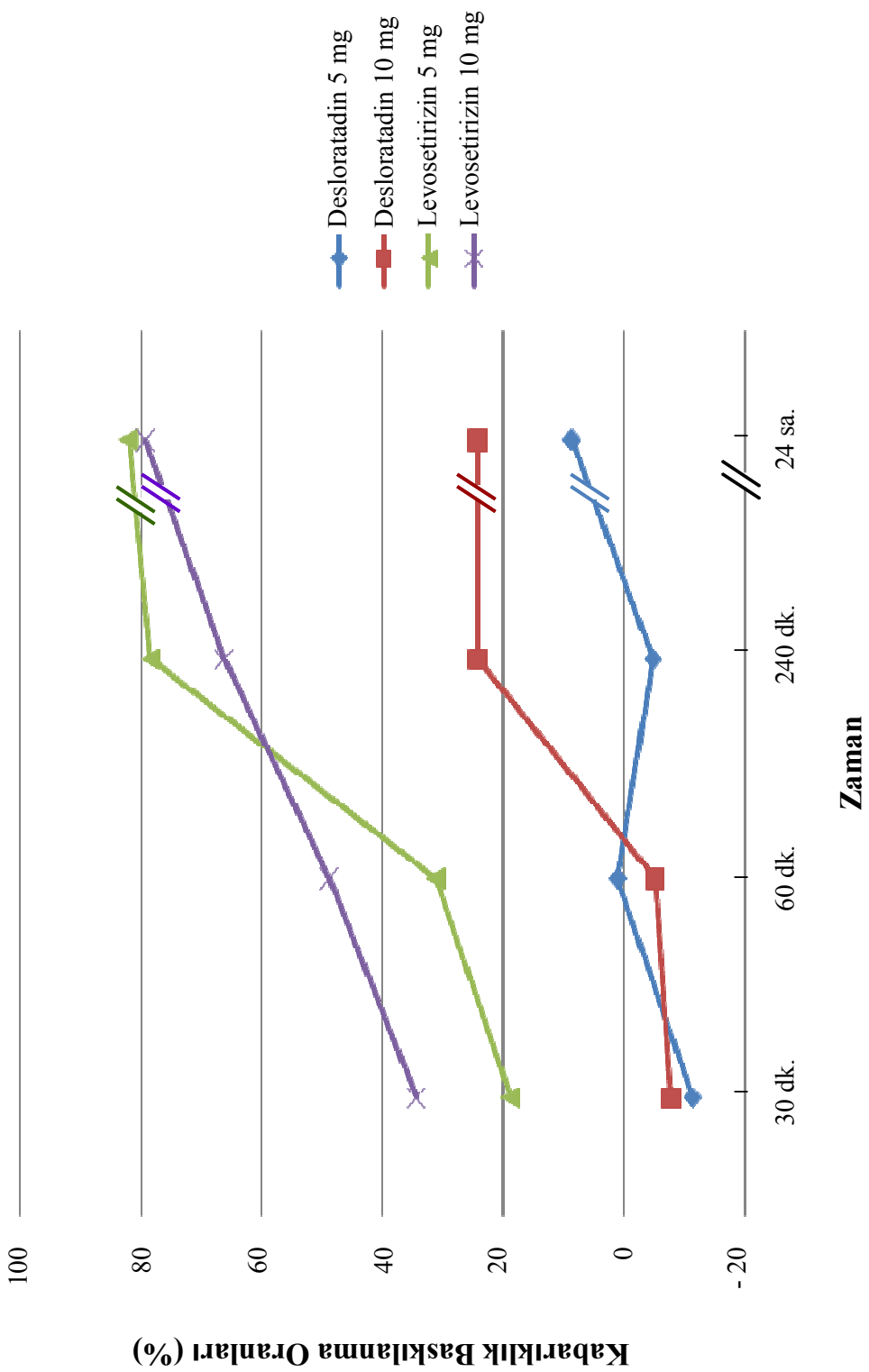
Dört araştırma grubu arasındaki bu farkın hangi ilaç grubundan kaynaklandığını anlamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda ise:

- Desloratadin 5 mg'in levosetirizin 5 mg'a göre kabarıklık değerlerini anlamlı derecede daha az baskıladığı
- Desloratadin 5 mg ve desloratadin 10 mg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı
- Levosetirizin 5 mg'in levosetirizin 10 mg'a göre kabarıklık değerlerini anlamlı derecede daha az baskıladığı
- Desloratadin 10 mg'in levosetirizin 10 mg'a göre kabarıklık değerlerini anlamlı derecede daha az baskıladığı
- Desloratadin 5 mg'in levosetirizin 10 mg'a göre kabarıklık değerlerini anlamlı derecede daha az baskıladığı
- Desloratadin 10 mg'in levosetirizin 5 mg'a göre kabarıklık değerlerini anlamlı derecede daha az baskıladığı tespit edildi.

Şekil 3: Desloratadin 5 mg-10 mg ve levosetirizin 5 mg-10 mg dozları ile değerlendirme yapılan zaman zaman birimlerinde elde edilen ortalama kabarıklık değerleri



Şekil 4: Desloratadin 5 mg-10 mg ve levosetirizin 5 mg-10 mg dozları ile değerlendirme yapılan zaman birimlerinde elde edilen ortalama kabarıklık değerlerinin baz değerlerine göre % baskılanma oranları



4.12. ARAŞTIRMA GRUPLARINDA ANTİHİSTAMİNİK İLAÇ UYGULAMASI SONRASI GÖRÜLEN YAN ETKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Seksen sağlıklı kişinin yer aldığı grupların hiçbirisinde 30. dakikada uyku hali bildirilmedi.

Altmışınca dakikada desloratadin 5 mg alan gruptaki kişilerin hiçbirisinde uyku hali bildirilmedi. Desloratadin 10 mg alan gruptaki 1 kişide (% 5), levosetirizin 5 mg alan gruptaki 3 kişide (% 15) ve levosetirizin 10 mg alan gruptaki 2 kişide (% 10) uyku hali belirtildi.

İki yüz kırkıncı dakikada desloratadin 5 mg alan gruptaki 1 kişide (% 5), desloratadin 10 mg alan gruptaki 3 kişide (% 15), levosetirizin 5 mg alan gruptaki 6 kişide (% 30), levosetirizin 10 mg alan gruptaki 5 kişide (% 25) uyku hali görüldü.

Yirmi dördüncü saatte ise desloratadin 5 mg alan gruptaki 1 kişide (% 5), desloratadin 10 mg alan gruptaki 3 kişide (% 15), levosetirizin 5 mg alan gruptaki 2 kişide (% 10), levosetirizin 10 mg alan gruptaki 4 kişide (% 20) uyku hali görüldü.

Grupların hiçbirisinde değerlendirme yapılan 30, 60, 240. dakikalar ve 24. saatte uykusuzluk, baş dönmesi, ağız kuruluğu, dikkat bozukluğu, terleme azalması, görme bozukluğu ve gastrointestinal sisteme ait yan etki bildirilmedi.

4.13. ARAŞTIRMA GRUPLARINDA ANTİHİSTAMİNİK İLAÇ UYGULAMASI SONRASI SUBJEKTİF DEĞERLENDİRME

Çalışmaya katılan gönüllülerden ölçüm yapılan her zaman diliminde kaşıntı hislerini subjektif olarak değerlendirmeleri istendi ve elde edilen sonuçlar karşılaştırıldı. Bunun için dört puanlı bir skala kullanıldı:

- 0: Hiç kaşıntı yok.
- 1: Hafif şiddetli kaşıntı.
- 2: Orta şiddetli kaşıntı.
- 3: Şiddetli kaşıntı.

Çalışmaya katılan gönüllüler yukardaki skalaya göre kaşıntı hissini subjektif olarak değerlendirdiklerinde; ölçüm yapılan 30., 60., 240. dakikalar ve 24. saatte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi.

5. TARTIŞMA

Antihistaminikler alerjik hastalıkların tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılan ilaçlardır. Bu çalışmada günümüzde en sık tercih edilen non-sedatif antihistaminiklerden olan desloratadin ve levosetirizinin prospektüslerinde önerilen tedavi dozları olan 5 mg/gün ve kronik idiyopatik ürtiker gibi günlük 5 mg'ın semptomları kontrol altına almaya yetmediği durumlarda pratikte sıkça kullanıldığı 10 mg/gün dozlarında deri üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi ve birbirleri ile karşılaştırmayı amaçladık. Bunun için bu iki ilacın sağlıklı gönüllülerde tek doz 5 mg ve 10 mg dozlarında kullanımlarının ardından deride histamin prick test yöntemi ile oluşturulan kızarıklık ve kabarıklık yanıtları üzerindeki etkilerini ölçmeyi ve karşılaştırmayı planladık.

Loratadinin ana metaboliti olan desloratadin sedatif olmayan, etkisi çabuk başlayan ve uzun süren bir periferik H₁ reseptör antagonistidir. Oral yolla alımını takiben hızla emilir. Desloratadinin biyoyararlanımı 5mg - 20 mg arasında, kullanılan doz ile doğru orantılı olup bu dozlarda farmokokinetik özellikleri genellikle benzerdir (35). Plazma konsantrasyonları oral yolla alımından 30 dakika sonra saptanabilir düzeye gelir ve doruk plazma düzeylerine yaklaşık 3 saat sonra ulaşır (36, 37). Oral yolla alımını takiben % 83-87 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Loratadine göre daha az oranda ilk geçiş metabolizmasına uğrayan desloratadinin ortalama yarılanma ömrü 27 saattir (36, 38). Karaciğerde büyük oranda asıl etkisinden sorumlu olan aktif metaboliti 3-hidroksi desloratadine metabolize olur. Daha sonra da glukuronidasyon yolu ile inaktive edilerek uygulanan dozun % 40'ı idrar ve % 45'i dışkı ile atılır (35). Gıdaların desloratadinin emilimi üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (36).

Setirizinin aktif R-enantiomer formu olan levosetirizin H₁ reseptörlerinin güçlü ve selektif bir yarışmalı antagonistidir. Oral yolla alımını takiben hızla ve büyük oranda emilir, plazma proteinlerine % 90 oranında bağlanarak plazma doruk konsantrasyonlarına $0,8 \pm 0,5$ saat sonra ulaşır (29, 37). Ortalama yarılanma ömrü $7,9 \pm 1,9$ saattir (29, 36). Emilim miktarı dozdan bağımsızdır. Emiliminin gıdalarla birlikte alındığında değişmediği ancak bu durumda plazma doruk konsantrasyonunun azaldığı ve geciktiği gösterilmiştir (36). Oral yolla alınan tek doz levosetirizinin % 14'ü karaciğerde metabolize olur ve % 85 oranında idrarla, % 13 oranında dışkı ile atılır (36, 37).

Literatürde desloratadinin öncü molekülü alan loratadin ve levosetirizinin öncü molekülü olan setirizinin deri üzerindeki etkilerinin histamin prick test yöntemi ile karşılaştırıldığı pek çok çalışma bulunmaktadır. Yapılan tüm bu çalışmaların sonunda histamin prick test yöntemi

ile oluşturulan kızarıklık ve kabarıklık yanıtlarını baskılamada setirizinin loratadinden üstün olduğu saptanmıştır (2- 4).

Purohit ve arkadaşları 18 sağlıklı gönüllüde setirizin, desloratadin ve plaseboyu karşılaştırdıkları bir çalışmalarında setirizinin kızarıklık ve kabarıklık yanıtlarını desloratadin ve plasebodan anlamlı derecede daha fazla baskıladığı, desloratadinin de plaseboya göre kızarıklık ve kabarıklık yanıtlarını anlamlı derecede daha fazla baskıladığını saptamışlardır (39).

Hindmarch ve arkadaşları setirizin, levosetirizin ve loratadinin kızarıklık ve kabarıklık yanıtlarını baskılama etkinlikleri açısından 240. dakikada yaptıkları değerlendirmelerde; levosetirizinin 5 mg ile setirizin 10 mg arasında anlamlı farklılık olmadığını ancak bu iki antihistamininin kızarıklık ve kabarıklık yanıtlarını loratadinden anlamlı derecede daha fazla baskıladığını tespit etmişlerdir (40). Devalia ve arkadaşları levosetirizin 2,5 mg ile setirizin 5 mg'ı 1., 2., 3., 4., 5., 6., 8., 12., 24. ve 32. saatlerde karşılaştırdıkları benzer bir çalışmada Hindmarch ve arkadaşlarının sonuçlarına benzer olarak kızarıklık ve kabarıklık yanıtlarını baskılama açısından iki antihistaminik arasında anlamlı farklılık olmadığını saptamışlardır (41). Yaptığımız literatür taramasında loratadin ile desloratadinin bu açıdan karşılaştırıldığı bir çalışmaya ise rastlayamadık.

Literatürde günümüzde alerjik hastalıkların tedavisinde sık kullanılan antihistaminiklerden olan desloratadin ve levosetirizinin 5 mg günlük dozlarında kullanımlarının karşılaştırıldığı az sayıdaki çalışmada histamin ile oluşturulan kızarıklık ve kabarıklık yanıtlarını baskılamada, levosetirizinin kızarıklık ve kabarıklık yanıtlarını desloratadinden anlamlı derecede daha fazla baskıladığı bildirilmiştir (8 - 10). Ancak literatürde bu iki antihistamininin pratikte sık kullanılan yüksek dozlarının birbiriyle karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu nedenle bu çift kör çalışmada desloratadin (5 mg- 10 mg tek doz) ve levosetirizinin (5 mg- 10 mg tek doz) sağlıklı gönüllülerde oral yolla verilmelerinden sonra 30., 60., 240. dakikalar ve 24. saatte histamin ile oluşturulan kızarıklık ve kabarıklık yanıtları üzerindeki etkilerini niceliksel olarak karşılaştırılması amaçlandı.

Bu amaçla 20'şer kişiden oluşan dört araştırma grubuna desloratadin 5 mg, desloratadin 10 mg, levosetirizin 5 mg, levosetirizin 10 mg oral yoldan tek doz olarak verildi. Otuzuncu, 60., 240. dakikalar ve 24. saatte gönüllülerin ön kol iç yüzlerine prick test yöntemi ile histamin uygulandı. Uygulamadan 10 dakika sonra kızarıklık ve kabarıklık yanıtları ölçülerek ilaç verilmeden önce aynı yöntemle saptanan baz değerleriyle ve diğer gruplarla elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldı.

Ölçüm yapılan ilk zaman dilimi olan 30. dakikada kızarıklık ve kabarıklık yanıtları baz değerleriyle karşılaştırıldığında; desloratadin 5 mg grubunda sırasıyla % -11.4 ve %5.4, desloratadin 10 mg grubunda %1.1 ve %1.5, levosetirizin 5 mg grubunda %-4.8 ve %0.6, levosetirizin 10 mg grubunda %8.6 ve %10.4 oranında bir baskılanma tespit edildi (Şekil 2, 4).

Gruplar 30. dakikadaki kızarıklık değerlerindeki baskılanma oranları açısından karşılaştırıldığında; desloratadin 5 mg ve levosetirizin 5 mg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Benzer şekilde levosetirizin 5 mg ve levosetirizin 10 mg grupları ile desloratadin 10 mg ve levosetirizin 10 mg grupları arasında da kızarıklık değerlerini baskılama açısından anlamlı farklılık olmadığı saptandı. Desloratadin 10 mg'ın desloratadin 5 mg'a göre kızarıklık değerlerini anlamlı derecede daha fazla baskıladığı tespit edildi. Aynı şekilde levosetirizin 10 mg'ın desloratadin 5 mg'a ve desloratadin 10 mg'ın levosetirizin 5 mg'a göre kızarıklık değerlerini anlamlı derecede daha fazla baskıladığı tespit edildi (Tablo 3, Şekil 1). Otuzuncu dakikadaki kabarıklık değerleri baz değerleri ile karşılaştırıldığında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 8, Şekil 3).

Purohit ve arkadaşları bir çalışmalarında 18 sağlıklı gönüllüde desloratadin 5 mg, levosetirizin 5 mg ve plasebonun etkinliğini histamin prick testi yöntemiyle karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada yazarlar ilaç alımlarını takiben 30. dakika, 1., 2., 3., 4., 6., 8., 10., 12. ve 24. saatlerde histamin prick testini tekrarlayarak kızarıklık ve kabarıklık değerlerinde en kısa sürede ve en fazla baskılanmayı sağlayan ilacı tespit etmeyi amaçlamışlardır. Çalışmanın sonunda levosetirizin 5 mg ile tüm gönüllülerde kızarıklık ve kabarıklık baz değerlerinde 1.-3. saatler arasında en az % 70 düzeyinde baskılanmanın gerçekleştiği, 4. saatte baskılanmanın % 100 düzeyine çıktığı, 12. saate dek maksimum etkinliğin devam ettiği ve daha sonra azalarak 24. saate % 65 düzeylerine ulaştığını tespit etmişlerdir. Desloratadin 5 mg'ın ise; 18 gönüllüden sadece 5'inde (%28) kızarıklık ve kabarıklık değerlerinde 3.-10. saatler arasında %70 düzeyinde baskılanmaya yol açtığını ve bu etkinin 24. saate kadar devam ettiğini görmüşlerdir. Doruk etkinlik zamanını desloratadin için 3.-24. saatler levosetirizin için ise 2.-4. saatler olarak tespit etmişlerdir. Sonuç olarak yazarlar kızarıklık ve kabarıklık değerlerini baskılamada tek doz 5 mg levosetirizinin ölçüm yapılan tüm zaman birimlerinde tek doz desloratadin 5 mg'dan daha etkili olduğu sonucuna varmışlardır (42).

Dhanya ve arkadaşları benzer bir çalışmada 30 sağlıklı gönüllüde oral tek doz levosetirizin 5 mg, desloratadin 5 mg ile feksofenadin 180 mg kullanımının histamin prick

testi kabarıklık yanıtı üzerine etkilerini karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonunda 30. dakikada feksofenadin 180 mg'ın desloratadin 5 mg ve levosetirizin 5 mg'a göre kabarıklık değerlerini istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla baskıladığını tespit etmişlerdir. Birinci saatte ise üç ilacın da kabarıklık değerlerinde baskılanma sağladığını ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadığını saptamışlardır. Yazarlar 2. ve 3. saatlerde desloratadin 5 mg ile karşılaştırıldığında levosetirizin 5 mg ve feksofenadin 180 mg'ın kabarıklık değerlerini istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla baskıladığını saptamışlardır. Altıncı saat değerlendirmelerinde her üç ilacın da kabarıklık değerlerinde baskılanma yaptığını ancak sadece levosetirizin 5 mg ile elde edilen sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğunu tespit etmişlerdir. Desloratadin 5 mg'ın kabarıklık değerlerinde en yüksek orandaki baskılanmayı 24. saatte gerçekleştirdiği ancak levosetirizin 5 mg ve feksofenadin 180 mg ile arasında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür (10).

Çalışmamızda ise ölçüm yapılan ikinci zaman dilimi olan 60. dakikada kızarıklık ve kabarıklık yanıtları baz değerleriyle karşılaştırıldığında; desloratadin 5 mg grubunda sırasıyla % -7.7 ve % -3.2, desloratadin 10 mg grubunda % -5.1 ve % -0.3, levosetirizin 5 mg grubunda % 24.3 ve % 22.8, levosetirizin 10 mg grubunda ise % 24.4 ve % 27.4 oranında bir baskılanma izlendi (Şekil 2,4).

Gruplar 60. dakikadaki kızarıklık değerlerindeki baskılanma oranları açısından karşılaştırıldığında; desloratadin 5 mg ve levosetirizin 5 mg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadığı saptandı. Benzer şekilde levosetirizin 5 mg ve levosetirizin 10 mg grupları ile desloratadin 10 mg ve levosetirizin 10 mg grupları arasında da kızarıklık değerlerini baskılama açısından anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi. Aynı şekilde levosetirizin 5 mg ve desloratadin 10 mg grupları arasında da kızarıklık değerlerini baskılama açısından anlamlı farklılık olmadığı saptandı. Desloratadin 10 mg ve levosetirizin 10 mg'ın ise desloratadin 5 mg'a göre kızarıklık değerlerini anlamlı derecede daha fazla baskıladığı tespit edildi (Tablo 4).

Gruplar 60. dakikada kabarıklık baz değerlerindeki baskılanma oranları açısından karşılaştırıldığında ise desloratadin 5 mg ve desloratadin 10 mg arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı. Benzer şekilde levosetirizin 5 mg ve levosetirizin 10 mg arasında da kabarıklık değerlerini baskılama açısından anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi. Bu zaman diliminde kabarıklık değerlerini levosetirizin 5 mg'ın desloratadin 5 mg ile desloratadin 10 mg'a göre anlamlı derecede daha fazla baskıladığı saptandı. Aynı şekilde levosetirizin 10 mg'ın desloratadin 5 mg ve desloratadin 10 mg'a göre kabarıklık değerlerini daha fazla baskıladığı tespit edildi (Tablo 9).

Çalışmamızda; desloratadin 5 mg ve desloratadin 10 mg alan gruplarda ölçüm yaptığımız 30. ve 60. dakikalarda kızarıklık ve kabarıklık baz değerlerinin baskılanmadığını, hatta bu zaman dilimlerinde ölçülen kızarıklık ve kabarıklık yanıtlarının baz değerlerinden daha yüksek olduğunu saptadık. Benzer şekilde levosetirizin 5 mg alan grupta da 30. dakikada kızarıklık baz değerlerinin baskılanmadığı, hatta ölçülen kızarıklık değerlerinin baz değerlerinden daha yüksek olduğunu saptadık. Bu erken dönemlerde kızarıklık ve kabarıklık yanıtlarındaki baz değerlerine göre artışın nedenine ait bir açıklama getiremedik, literatürde de benzer bir veriye rastlamadık. Desloratadin 5 mg ve 10 mg alan gruplardan farklı olarak levosetirizin 5 mg alan grupta 30. dakikada kabarıklık baz değerlerinde baskılanmanın başladığını tespit ettik. Levosetirizin 10 mg verilen grupta ise 30. dakikadan itibaren hem kızarıklık hem de kabarıklık yanıtlarında baskılanmanın başladığını saptadık. Levosetirizin 5 mg alan grupta kızarıklık değerlerinde baskılanma başlamamışken kabarıklık değerlerinde baskılanmanın başlamasını; kabarıklık yanıtının histaminin direk etkisiyle kapiller geçirgenliğin artması ve plazma sıvısının hücreler arası boşluğa sızması sonucunda oluşurken, kızarıklık yanıtının nöropeptit salınımıyla harekete geçen akson refleksine bağlı ortaya çıkması ve oluşumunda histaminin direkt etkisinin bulunmamasına bağlı olabileceğini düşündük (43).

Üçüncü zaman dilimi olan 240. dakikada kızarıklık ve kabarıklık yanıtları baz değerleriyle karşılaştırıldığında; desloratadin 5 mg grubunda sırasıyla % 18.9 ve % 25.5, desloratadin 10 mg grubunda % 31.2 ve % 25.1, levosetirizin 5 mg grubunda % 78.4 ve % 67.5, levosetirizin 10 mg grubunda % 82.1 ve % 72.7 oranında bir baskılanma izlendi (Şekil 2,4).

Gruplar karşılaştırma yapılan üçüncü zaman dilimi olan 240. dakikada kızarıklık değerlerindeki baskılanma oranları açısından karşılaştırıldığında; desloratadin 10 mg, levosetirizin 5 mg ve levosetirizin 10 mg'in desloratadin 5 mg'a göre kızarıklık değerlerini istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla baskıladığı tespit edildi. Benzer şekilde levosetirizin 5 mg ve levosetirizin 10 mg'in desloratadin 10 mg'a göre kızarıklık değerlerini daha fazla baskıladığı görüldü. Levosetirizin 5 mg ve levosetirizin 10 mg grupları arasında ise kızarıklık değerlerinin baskılanması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 5, Şekil 1).

Gruplar 240. dakikada kabarıklık değerlerindeki baskılanma oranları açısından karşılaştırıldığında ise; hem levosetirizin 5 mg hem de levosetirizin 10 mg'in desloratadin 5 mg ile desloratadin 10 mg'a göre kabarıklık değerlerini istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla baskıladıkları saptandı. Desloratadin 5 mg ve desloratadin 10 mg ile levosetirizin 5

mg ve levosetirizin 10 mg grupları arasında ise kabarıklık değerlerinin baskılanması açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 10, Şekil 3).

Popov ve arkadaşları bir çalışmada 24 sağlıklı erkek gönüllüde tek doz desloratadin 2.5 mg, 5 mg ve 10 mg ile levosetirizin 1.25 mg, 2.5 mg ve 5 mg'in oral alımını takiben 240. dakikadaki etkinliklerini histamin prick testi yöntemiyle plasebo kullanarak karşılaştırmışlardır. Çalışmalarında 240. dakikanın sonunda kızarıklık ve kabarıklık değerlerini sırasıyla desloratadin 2.5 mg'in %19.7 ve % 9.7, desloratadin 5 mg'in %13.2 ve % 10.1, desloratadin 10 mg'in % 31.1 ve % 18.8, levosetirizin 1.25 mg'in %56.9 ve % 31.6, levosetirizin 2.5 mg'in %61.7 ve %45.1, levosetirizin 5 mg'in %73.9 ve % 56.1 oranında baskıladığını tespit etmişlerdir. Popov ve arkadaşları çalışmanın sonunda 240. dakikada levosetirizin test edilen tüm dozlarda kızarıklık ve kabarıklık değerlerinde plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla baskılanmaya neden olduğunu ve bu baskılanmanın verilen dozla doğru orantılı olduğu bildirmişlerdir. Desloratadinin ise sadece 10 mg dozunda kızarıklık ve kabarıklık değerlerinde plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla baskılanmaya neden olduğunu saptarlarken kızarıklık ve kabarıklık değerleri üzerindeki bu etkisinin verilen dozla doğru orantılı olmadığını belirtmişlerdir. Bu zaman biriminde kızarıklık ve kabarıklık değerlerini baskılamada levosetirizin 1.25 mg'in desloratadin 10 mg'dan daha etkili olduğu bildirmişler ve her iki ilaca bağlı sedasyon gibi santral sinir sistemine ait bir yan etki gözlemlenmemişlerdir (9).

Denham ve arkadaşlarının yaptıkları benzer bir çalışmada 12 sağlıklı erkek gönüllüde desloratadin 5 mg, levosetirizin 5 mg ve plasebonun 240. dakikada histamin prick testi üzerine etkinliği karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada yazarlar kızarıklık yanıtını sınırları belirlenmiş alanları metrekare ve santimetrekare cinsinden ölçmeye yarayan bir araç olan planimetri ile kabarıklık yanıtını ise lazer doppler ile ölçmüşlerdir. Çalışmaya katılan gönüllülerde kaşıntı skorlamasını histamin prick testinden 5 dakika sonra bir görsel analog skalası kullanarak değerlendirmişlerdir. Levosetirizin grubunda karşılaştırma yapılan tüm parametrelerde daha güçlü ve istikrarlı yanıt elde edilirken desloratadin grubunda gönüllüler arasında bakılan parametrelerde belirgin farklılıklar olduğunu görmüşlerdir. Çalışmanın sonunda levosetirizin 5 mg'in kızarıklık ve kabarıklık yanıtlarını desloratadin 5 mg'dan istatistiksel olarak daha fazla baskıladığını saptamışlar ve bu durumun iki ilacın farmakokinetik farklılığından kaynaklandığını düşünmüşlerdir (8).

Biz de çalışmamızda önceki çalışma sonuçlarına paralel olarak (8, 9); 240. dakikada kızarıklık ve kabarıklık yanıtlarında en fazla baskılanmayı levosetirizin 5 mg ve levosetirizin 10 mg alan gruplarda tespit ettik. Her iki grubu birbiriyle karşılaştırdığımızda ise gruplar

arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığını gördük. Ancak bu zaman diliminde desloratadin 5 mg alan grupta kızarıklık yanıtlarının desloratadin 10 mg alan gruba göre anlamlı derecede daha az baskılandığını, kabarıklık yanıtlarının baskılanması açısından ise iki doz arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığını tespit ettik.

Ölçüm yapılan son zaman dilimi olan 24. saatte kızarıklık ve kabarıklık yanıtları baz değerleriyle karşılaştırıldığında; desloratadin 5 mg grubunda sırasıyla % 34.5 ve % 32.4, desloratadin 10 mg grubunda % 48.9 ve % 27.7, levosetirizin 5 mg grubunda % 66.4 ve % 47.1, levosetirizin 10 mg grubunda % 79.3 ve % 66.6 oranında bir baskılanma izlendi (Şekil 2,4).

Gruplar 24. saatte kızarıklık değerlerindeki baskılanma oranları açısından karşılaştırıldığında; desloratadin 10 mg, levosetirizin 5 mg ve levosetirizin 10 mg'in desloratadin 5 mg'a göre kızarıklık değerlerini istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla baskıladığı saptandı. Benzer şekilde levosetirizin 10 mg'in levosetirizin 5 mg ve desloratadin 10 mg'a göre kızarıklık değerlerini daha fazla baskıladığı tespit edildi. Levosetirizin 5 mg ve desloratadin 10 mg grupları arasında ise kızarıklık değerlerinin baskılanması açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 6, Şekil 1).

Gruplar kabarıklık değerlerindeki baskılanma oranları açısından karşılaştırıldığında ise; levosetirizin 10 mg' in desloratadin 5 mg, desloratadin 10 mg mg'a göre kabarıklık değerlerini istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla baskıladığı saptandı. Benzer şekilde levosetirizin 10 mg'in levosetirizin 5 mg'a göre kabarıklık değerlerini daha fazla baskıladığı tespit edildi Desloratadin 5 mg ve desloratadin 10 mg grupları arasında ise kabarıklık değerlerinin baskılanması açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 11, Şekil 3).

Purohit ve arkadaşları ile Dhanya ve arkadaşlarının yaptıkları iki farklı çalışmada da bizim çalışmamızdaki sonuçlara benzer olarak 24. saatte tek doz 5 mg levosetirizinin kızarıklık ve kabarıklık değerlerini baskılamada tek doz desloratadin 5 mg'dan daha etkili olduğu tespit edilmiştir (10, 43).

Her iki ilaç standart dozları olan günlük 5 mg dozlarında birbiriyle karşılaştırdığımızda; kızarıklık yanıtlarını baskılama özellikleri açısından 30. ve 60. dakikalarda her 2 ilacın birbirine eşit olduğunu, 240. dakika ve 24. saatte ise levosetirizin 5 mg'ın desloratadin 5 mg'dan daha üstün olduğunu gördük. Kabarıklık yanıtlarını baskılama özellikleri açısından ise 30. dakikada her 2 ilaç arasında farklılık olmadığını ancak 60., 240. dakikalar ve 24. saatte levosetirizin 5 mg'ın desloratadin 5 mg'dan daha üstün olduğunu tespit ettik.

Çalışmamızda desloratadin 5 mg ve desloratadin 10 mg alan grupları kızarıklık değerlerini baskılama açısından karşılaştırdığımızda; tüm zaman dilimlerinde desloratadin 10 mg'ın desloratadin 5 mg'a göre kızarıklık yanıtlarını istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla baskıladığını, kabarıklık değerlerini baskılama açısından ise iki ilaç arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadığını tespit ettik.

Levosetirizin 5 mg ve levosetirizin 10 mg alan grupları karşılaştırdığımızda ise; kızarıklık ve kabarıklık değerlerini baskılamada iki grup arasında 30., 60., 240. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit etmedik. Sadece 24. saatte levosetirizin 10 mg'ın kızarıklık ve kabarıklık değerlerini levosetirizin 5 mg'dan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla baskıladığını tespit ettik.

Her iki ilacı tek doz olarak kullandığımız 10 mg dozunda kızarıklık ve kabarıklık yanıtlarını baskılama özellikleri açısından birbiriyle karşılaştırdığımızda ise; standart dozları olan 5 mg dozlarına benzer oranlar saptadık. İki ilacın kızarıklık yanıtlarını baskılamada 30. ve 60. dakikalarda birbirine eşit olduğunu, 240. dakika ve 24. saatte ise levosetirizin 10 mg'ın desloratadin 10 mg'dan daha üstün olduğunu gördük. Kabarıklık yanıtlarını baskılama özellikleri açısından tek doz olarak kullanılan 10 mg'ın standart dozdakine benzer olarak; her iki ilaç açısından da 30. dakikada farklılık yaratmadığını ancak 60. dakika ve diğer zaman dilimlerinde levosetirizin 10 mg'ın kabarıklık yanıtlarını desloratadin 10 mg'dan daha fazla baskıladığını tespit ettik.

Standart doz desloratadin (5 mg) ve yüksek doz desloratadin (10 mg) alan grupların her ikisinde de kızarıklık ve kabarıklık yanıtlarında anlamlı baskılanmanın 240. dakikadan itibaren başladığını ve en fazla baskılanmanın 24. saatte gerçekleştiğini tespit ettik.

Standart doz levosetirizin (5 mg) ile yüksek doz levosetirizin (10 mg) alan gruplar arasında ise; kızarıklık ve kabarıklık yanıtlarının baskılanması açısından ölçüm yaptığımız zaman dilimlerinde bazı farklılıklar saptadık.

Levosetirizin 5 mg ve 10 mg alan gruplarda kızarıklık ve kabarıklık değerlerinde en fazla baskılanmanın desloratadin alan gruplarda olduğu gibi 240. dakikada gerçekleştiğini ancak desloratadin gruplarına göre baskılanmanın daha fazla olduğunu saptadık. Her iki grupta da 24. saatte kızarıklık ve kabarıklık değerlerindeki baskılanmanın bir miktar azalmakta olduğunu ancak yine de aynı zaman diliminde desloratadin 5 mg ve 10 mg alan gruplarda ölçülen baskılanmadan daha fazla olduğunu saptadık. Desloratadin gruplarından farklı olarak yüksek doz levosetirizin (10mg) alan grupta 24. saatteki kızarıklık ve kabarıklık değerlerindeki baskılanma standart doz levosetirizin (5mg) grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Diğer bir deyişle desloratadinin standart dozu olan 5 mg ve günde tek doz oral yolla alınan 10 mg dozunun histamin deri testi ile elde edilen kabarıklık değerlerinde baskılanma yanıtları arasında ölçüm yaptığımız tüm zaman dilimlerinde farklılık bulunmadığını saptadık. Ancak oral yolla günde tek doz alınan levosetirizin 10 mg standart doz olan 5 mg ile karşılaştırıldığında 24. saatte levosetirizin 10 mg'ın levosetirizin 5 mg'a göre kızarıklık ve kabarıklık değerlerini daha fazla baskıladığı; diğer zaman dilimlerinde ise her iki doz arasında kızarıklık ve kabarıklık değerlerini baskılama açısından farklılık olmadığı görüldü. Bu nedenle levosetirizin 5mg ile istenen klinik etkinliğin elde edilemediği histaminle ilişkili deri hastalıklarında dozun 10mg/gün'e çıkarılması tedavi başarısını arttırabilir diye düşündük.

Desloratadin ve levosetirizinin histamin prick test yöntemiyle elde edilen kızarıklık ve kabarıklık yanıtlarını baskılamalarındaki bu farklılıkların nedeni; iki ilacın H₁ reseptörlerine bağlanma affiniteleri, insan vücudunda dağılım hacimleri, ekstrasellüler bölgedeki konsantrasyonları, plazma proteinlerine bağlanma oranları gibi farmakolojik özelliklerinden kaynaklanıyor olabilir (44, 45) .

Gillard ve arkadaşları desloratadin ve levosetirizinin oral alımlarını takip eden 4. saatte H₁ reseptörlerine bağlanma yüzdelerini desloratadin için %70, levosetirizin için %90 olarak hesaplamışlardır (45). Ancak desloratadinin plazma yarılanma ömrü ve H₁ reseptörlerine bağlı kalma süresi ise levosetirizinden daha uzundur (44, 45). Öte yandan desloratadinin H₁ reseptörlerine bağlanma afinitesi levosetirizinden 10 kat daha fazladır. Bir ilacın etkinliğini belirleyen bir diğer temel özellik de ilacın insan vücudundaki dağılım hacmidir ve ilacın etkinliği ile dağılım hacmi arasında ters orantı mevcuttur. Bir diğer deyişle bir ilacın dağılım hacmi ne kadar az ise etkinliği de o kadar fazladır (46). Desloratadin ile levosetirizinin dağılım hacimleri birbiri ile karşılaştırıldığında levosetirizinin insan vücudundaki dağılımının desloratadinden daha az olduğu gösterilmiştir (37). Tüm bu farmokinetik özellikler levosetirizinin tüm zaman dilimlerinde kızarıklık-kabarıklık değerlerini baskılamada desloratadinden daha etkili olmasını açıklayabilmektedir.

Standart veya yüksek dozlarda tek doz olarak kullanıldıklarında levosetirizinin etkisi desloratadine göre daha hızlı başlayıp daha yüksek etkinlik gösterebilir; bu durum da levosetirizinin akut alerjik olayların tedavisinde tercih nedeni olmasına yol açabilir. Ancak kronik alerjik hastalıklar gibi uzun süreli tedavi gereken durumlarda ilaçların etkinliğini değerlendirirken desloratadinin plazma yarılanma ömrünün ve H₁ reseptörlerine bağlı kalma süresinin daha uzun olması gibi diğer farmokinetik özelliklerin göz ardı edilmemesi gerektiği vurgulanmaktadır (8).

Çalışmamızın sonuçlarını genel olarak değerlendirdiğimizde; daha önceden yapılmış diğer çalışmaları (1, 8 - 10, 34, 42) destekler şekilde, ölçüm yaptığımız zaman dilimlerinden 30. dakikada elde edilen kızarıklık yanıtları üzerindeki değişiklikler dışında levosetirizin 5 mg ve 10 mg gruplarında elde edilen kızarıklık ve kabarıklık baskılanma oranları desloratadin gruplarına eşit ya da üstün olarak bulundu. Kızarıklık değerlerindeki baskılanma oranları tüm gruplarda 30. dakikadan itibaren, kabarıklık değerlerindeki baskılanma oranları ise 60. dakikadan itibaren istatistiksel olarak anlamlı idi. Test ettiğimiz dört grupta da kızarıklık ve kabarıklık değerlerinde en fazla baskılanmayı 240. dakika ve 24. saatlerde gözlemledik.

Alerjik inflamatuvar süreçlerde görev alan temel medyatörlerden biri olan histamin ile yapılan deri prick testi antihistaminiklerin deri üzerindeki etkinliklerinin araştırıldığı ve birbirleriyle karşılaştırıldığı farmakodinamik çalışmalarda sık kullanılan güvenilir bir yöntemdir. Bundan sonraki aşamada bu çalışmaların alerjen ile indüklenen kızarıklık ve kabarıklık yanıtlarının değerlendirildiği klinik çalışmalarla desteklenmesi daha değerli sonuçlar verecektir diye düşünüyoruz.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Desloratadin 5 mg-10 mg ve levosetirizin 5 mg-10 mg'ın histamin prick test yöntemi ile oluşturulan kızarıklık ve kabarıklık yanıtlarını baskılama özellikleri karşılaştırıldığında:

1. Otuzuncu dakikadaki kızarıklık yanıtlarını baskılama açısından; desloratadin 5 mg-levosetirizin 5 mg, levosetirizin 5 mg - levosetirizin 10 mg, desloratadin 10 mg - levosetirizin 10 mg grupları arasında anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi. Desloratadin 5 mg'ın desloratadin 10 mg ile levosetirizin 10 mg'a göre ve levosetirizin 5 mg'ın desloratadin 10 mg'a göre kızarıklık yanıtlarını anlamlı olarak daha az baskıladığı saptandı.

2. Otuzuncu dakikadaki kabarıklık yanıtlarını baskılama açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

3. Altmışınıcı dakikadaki kızarıklık yanıtlarını baskılama açısından; desloratadin 5 mg - levosetirizin 5 mg, levosetirizin 5 mg - levosetirizin10 mg, desloratadin 10 mg - levosetirizin 10 mg grupları arasında anlamlı farklılık olmadığı, desloratadin 5 mg'ın desloratadin 10 mg ile levosetirizin 10 mg'a göre kızarıklık yanıtlarını anlamlı olarak daha az baskıladığı saptandı.

4. Altmışınıcı dakikadaki kabarıklık yanıtlarını baskılama açısından; desloratadin 5 mg - desloratadin 10 mg, levosetirizin 5 mg - levosetirizin 10 mg grupları arasında anlamlı farklılık olmadığı, desloratadin 5 mg'ın levosetirizin 5 mg ve levosetirizin 10 mg'a göre kabarıklık yanıtlarını anlamlı olarak daha az baskıladığı görüldü. Benzer şekilde desloratadin 10 mg'ın levosetirizin 10 mg'a göre kabarıklık yanıtlarını anlamlı olarak daha az baskılarken, levosetirizin 5 mg'ın desloratadin 10 mg'a göre kabarıklık yanıtlarını anlamlı olarak daha fazla baskıladığı saptandı.

5. Antihistaminikler 240. dakikada kızarıklık yanıtlarını baskılama açısından karşılaştırıldığında; desloratadin 5 mg'ın desloratadin 10 mg, levosetirizin 5 mg ile levosetirizin 10 mg'a göre kızarıklık yanıtlarını anlamlı olarak daha az baskıladığı, levosetirizin 5 mg ve levosetirizin 10 mg arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Desloratadin 10 mg levosetirizin 10 mg'a göre kızarıklık yanıtlarını anlamlı olarak daha az baskılarken levosetirizin 5 mg'ın desloratadin 10 mg'a göre kızarıklık yanıtlarını anlamlı olarak daha fazla baskıladığı tespit edildi.

6. Antihistaminikler 240. dakikada kabarıklık yanıtlarını baskılama açısından karşılaştırıldığında ise; desloratadin 5 mg'ın levosetirizin 5 mg ve levosetirizin 10 mg'a göre kabarıklık yanıtlarını anlamlı olarak daha az baskıladığı saptandı. Bu zaman diliminde

desloratadin 5 mg - desloratadin 10 mg ve levosetirizin 5 mg - levosetirizin 10 mg arasında anlamlı fark olmadığı görülürken desloratadin 10 mg'ın levosetirizin 5 mg ile levosetirizin 10 mg'a göre kabarıklık yanıtlarını anlamlı olarak daha az baskıladığı tespit edildi.

7. Test edilen antihistaminikler 24. saatte kızarıklık yanıtlarını baskılama açısından karşılaştırıldığında; desloratadin 5 mg'ın desloratadin 10 mg, levosetirizin 5 mg ve levosetirizin 10 mg'a göre kızarıklık yanıtlarını anlamlı olarak daha az baskıladığı saptandı. Levosetirizin 5 mg'ın levosetirizin 10 mg'a, desloratadin 10 mg'ın ise levosetirizin 10 mg'a göre kızarıklık yanıtlarını anlamlı olarak daha az baskıladığı görülürken levosetirizin 5 mg ve desloratadin 10 mg arasında anlamlı fark olmadığı tespit edildi.

8. Desloratadin ve levosetirizin 24. saatte kabarıklık yanıtlarını baskılanma açısından karşılaştırıldığında ise; desloratadin 5 mg'ın, levosetirizin 5 mg ve levosetirizin 10 mg'a göre kabarıklık değerlerini anlamlı derecede daha az baskıladığı saptandı. Benzer şekilde levosetirizin 5 mg'ın levosetirizin 10 mg'a göre kabarıklık değerlerini daha az baskıladığı tespit edildi. Desloratadin 5 mg ve desloratadin 10 mg grupları arasında ise kabarıklık yanıtlarının baskılanması açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

9. Desloratadin 5 mg ve 10 mg alan gruplar kızarıklık yanıtlarını baskılama açısından karşılaştırıldığında; değerlendirme yapılan tüm zaman dilimlerinde desloratadin 10 mg'ın kızarıklık yanıtlarını desloratadin 5 mg'dan anlamlı olarak daha fazla baskıladığı tespit edildi. Ancak kabarıklık yanıtlarını baskılama açısından bu ilacın 5 mg ile 10 mg dozları arasında anlamlı fark olmadığı saptandı. Kabarıklık yanıtının oluşmasında histaminin direk rolünün kızarıklık yanıtında ise nöropeptit salınımıyla harekete geçen akson refleksinin rol alması nedeniyle kabarıklık yanıtlarının daha özgül olduğunu düşündük. Buna göre standart doz (5 mg/gün) ve yüksek doz (10 mg/gün) desloratadin dozları arasında etkinlik açısından farklılık bulunmadığını düşündük.

10. Levosetirizin 5 mg ve 10 mg alan gruplarda hem kızarıklık hem de kabarıklık yanıtlarını baskılama açısından karşılaştırıldığında; 30., 60., 240. dakikalarda 5 mg ile 10 mg arasında anlamlı fark olmadığı, 24. saatte ise levosetirizin 10 mg'ın levosetirizin 5 mg'a göre bu yanıtları anlamlı olarak daha fazla baskıladığı saptandı. Bu nedenle standart doz (5 mg/gün) levosetirizin ile istenen klinik etkinliğin elde edilemediği kronik durumlarda dozun 10mg/gün'e çıkarılması tedavi başarısını arttırabilir diye düşündük.

11. Desloratadin ve levosetirizin standart dozları olan günlük 5 mg dozlarında kızarıklık yanıtlarını baskılama açısından birbiriyle karşılaştırıldığında; 30. ve 60. dakikalarda her 2 ilaç arasında anlamlı fark olmadığı, 240. dakika ve 24. saatte ise levosetirizin 5 mg'ın desloratadin 5 mg'a göre kızarıklık yanıtlarını anlamlı olarak daha fazla baskıladığı saptandı.

- 12.** Desloratadin ve levosetirizin standart dozları olan günlük 5 mg dozlarında kabarıklık yanıtlarını baskılama açısından karşılaştırıldığında ise; test edilen ilk zaman dilimi olan 30. dakikada her 2 ilaç arasında anlamlı farklılık olmadığı ancak 60., 240. dakikalar ve 24. saatte levosetirizin 5 mg'ın desloratadin 5 mg'a göre kabarıklık yanıtlarını daha fazla baskıladığı tespit edildi.
- 13.** Her iki ilaç tek doz olarak kullanıldıkları 10 mg dozunda kızarıklık yanıtlarını baskılama açısından karşılaştırıldığında ise; standart dozları olan 5 mg ile tespit edilen verilere benzer bulgular izlendi. İki ilacın kızarıklık yanıtlarını baskılamada 30. ve 60. dakikalarda birbirine eşit olduğu, 240. dakika ve 24. saatte ise levosetirizin 10 mg'ın desloratadin 10 mg'dan daha üstün olduğunu tespit edildi.
- 14.** Antihistaminikler tek doz olarak kullanıldıkları 10 mg dozunda kabarıklık yanıtlarını baskılama açısından karşılaştırıldığında da standart dozları olan 5 mg ile elde edilen sonuçlara benzer bulgular saptandı. Her iki ilaç arasında 30. dakikada kabarıklık yanıtlarını baskılamada anlamlı fark olmadığı ancak diğer zaman dilimlerinde levosetirizin 10 mg'ın kabarıklık yanıtlarını desloratadin 10 mg'dan daha fazla baskıladığını saptandı.
- 15.** Desloratadin ve levosetirizin histamin prick test yöntemiyle elde edilen kızarıklık ve kabarıklık yanıtlarını baskılamalarındaki bu farklılıkların nedeni; iki ilacın H₁ reseptörlerine bağlanma affiniteleri, insan vücudunda dağılım hacimleri, ekstrasellüler bölgedeki konsantrasyonları, plazma proteinlerine bağlanma oranları gibi farmakolojik özelliklerinden kaynaklanıyor olabilir.
- 16.** Standart veya yüksek dozlarda tek doz olarak kullanıldıklarında levosetirizin etkisi desloratadine göre daha hızlı başlayıp daha yüksek etkinlik elde edilebilir; bu durum da levosetirizin akut alerjik olayların tedavisinde tercih nedeni olmasına yol açabilir. Ancak kronik alerjik hastalıklar gibi uzun süreli antihistaminik tedavisi gereken durumlarda, ilaçların etkinliklerini değerlendirirken desloratadinin plazma yarılanma ömrünün ve H₁ reseptörlerine bağlı kalma süresinin levosetirizinden daha uzun olması gibi diğer farmakokinetik özelliklerini dikkate almak gerekir.
- 17.** Grupların hiçbirisinde değerlendirme yapılan 30., 60., 240. dakikalar ve 24. saatte kaşıntı hissinin subjektif değerlendirilmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi.

7. ÖZET

SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLERDE ORAL UYGULANAN LEVOSETİRİZİN VE DESLORATADİNİN STANDART VE YÜKSEK DOZLARDA HİSTAMİNE BAĞLI ORTAYA ÇIKAN DERİ REAKSİYONLARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Sağlıklı gönüllülerde antihistaminiklerin histamin ile oluşturulan kızarıklık-kabarıklık yanıtlarını baskılama özelliklerinin değerlendirilmesi, H₁ reseptör antagonistlerinin farmakolojik özelliklerinin ortaya konması ve karşılaştırılmasında basit ve güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmektedir.

Loratadinin aktif metaboliti olan desloratadin ve setirizinin aktif enantiomeri olan levosetirizin son zamanlarda sıkça kullanılan yeni kuşak antihistaminiklerdir. Her iki antihistaminik de histaminin rol oynadığı hastalıkların tedavisinde hem standart dozları olan 5 mg/gün dozlarında, hem de bulguların bu dozda kontrol altına alınmaması durumunda daha yüksek dozlarda kullanılmaktadırlar. Bu çalışmada, 80 sağlıklı gönüllü üzerinde, desloratadin ve levosetirizinin oral tek doz olarak verilen 5 mg ve 10 mg dozlarındaki etkinlikleri histamin ile oluşturulan kızarıklık- kabarıklık yanıtları üzerindeki etkileri ile karşılaştırıldı.

Kızarıklık-kabarıklık yanıtları prick test yöntemiyle %1'lik histamin solüsyonu kullanılarak oluşturuldu. Ölçümler antihistaminiklerin tek doz olarak verilmesinden önce (baz değeri), 30, 60, 240 dakika ve 24 saat sonra gerçekleştirildi. Her histamin uygulamasından 10 dakika sonra oluşan eritem ve ödem yanıtlarının her biri için en uzun çap ve ona dik olan çap mm cinsinden ölçüldü. Bu iki değer aritmetik ortalamaları hesaplanarak kızarıklık-kabarıklık yanıtları tespit edildi. Sonuçların baz değerleri ile karşılaştırılmasıyla “% baskılanma oranları” bulundu ve sonuçlar birbiriyle karşılaştırıldı.

Çalışmanın sonunda; levosetirizin 5 mg ve 10 mg alan gruplarda desloratadin 5 mg ve 10 mg alan gruplara göre 30. dakikada elde edilen kızarıklık yanıtlarındaki değişiklikler dışında, kızarıklık ve kabarıklık yanıtlarında daha fazla baskılanma saptandı. Desloratadin 5 mg ve 10 mg alan gruplar kendi aralarında kızarıklık yanıtlarını baskılama açısından karşılaştırıldığında; desloratadin 10 mg'ın tüm zaman dilimlerinde kızarıklık yanıtlarını desloratadin 5 mg'dan anlamlı olarak daha fazla baskıladığı, kabarıklık değerlerini baskılama açısından ise iki doz arasında anlamlı fark olmadığı saptandı. Levosetirizin 5 mg ve 10 mg

alan gruplar karşılaştırıldığında ise; sadece 24. saatte levosetirizin 10 mg'ın kızarıklık ve kabarıklık yanıtlarını levosetirizin 5 mg'dan anlamlı olarak daha fazla baskıladığı görüldü.

Anahtar kelimeler: Desloratadin, levosetirizin, histamin prick testi, kızarıklık yanıtı, kabarıklık yanıtı

8. ABSTRACT

COMPARISON OF EFFECTS OF STANDARD AND HIGH DOSAGES OF ORAL DESLORATADINE AND LEVOCETIRIZINE ON HISTAMINE-INDUCED WHEEL AND FLARE REACTIONS IN HEALTHY VOLUNTEERS

It is accepted that the studies evaluating histamine-induced wheal and flare reactions in the skin of healthy human volunteers represent a simple and reliable method for the demonstration and comparison of pharmacological features of H₁ receptor antagonists.

Nowadays, desloratadine, active metabolite of loratadine and levocetirizine, the active enantiomer of cetirizine, are widely used new generation antihistamines. They are used both in standard dosages which are 5 mg/day and in higher dosages if the symptoms can not be taken under control in the treatment of diseases in which histamine has a role. In this study, the efficacy of single oral dosages of 5 mg and 10 mg desloratadine and levocetirizine given to 80 healthy volunteers were compared by using histamine-induced wheal and flare reactions.

The wheal and flare responses were produced by prick test with 1% histamine solution. The measurements were performed before the ingestion of antihistamines (baseline) and afterwards at 30, 60, 240 minutes and 24 hours after a single dosage of antihistamines. Wheal and flare areas were traced at 10 minutes after each histamine application by measuring the largest diameter and its perpendicular diameter. The wheal and flare responses were determined by calculating the mean of these two values. Afterward, the values obtained for each dosage of antihistamines were compared with the baseline and “% suppression ratio” was obtained.

At the end of the study; it was found that, except the flare reactions calculated at 30th minutes, levocetirizine 5 mg and 10 mg suppressed histamine-induced wheal and flare reactions more than desloratadine 5 mg and 10 mg. When the groups which took desloratadine 5 mg and 10 mg were compared to each other, it was found that desloratadine 10 mg suppressed histamine-induced flare reactions significantly more than desloratadine 5 mg at all periods of time whereas in terms of wheal reactions it was established that there was no significant difference between these two groups. When the groups that took levocetirizine 5 mg and 10 mg were compared, it was seen that levocetirizine 10 mg suppressed histamine-

induced wheal and flare reactions significantly more than levocetirizine 5 mg only at 24th hour.

Key words: Desloratadine, levocetirizine, histamine prick test, wheal response, flare response

9. KAYNAKLAR

1. O'Donoghue M, Tharp MD. Antihistamines and their role as antipruritics. *Dermatol Ther* 2005; **18**: 333– 40.
2. Simons FE, McMillan JL, Simons KJ. A double-blind, single-dose, crossover comparison of cetirizine, terfenadine, loratadine, astemizole, and chlorpheniramine versus placebo: suppressive effects on histamine-induced wheals and flares during 24 hours in normal subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1990; **86**: 540- 7.
3. Kontou-Fili K, Paleologos G, Herakleous M. Supression of histamine-induced skin reactions by loratadine and cetirizine diHCl. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; **36**: 617- 9.
4. Bayramgürler D, Bilen N, Apaydın R, Altıntaş L, Sal G, Dökmeci Ş, Utkan T. Effects of acrivastine, loratadine and cetirizine on histamine-induced wheal and flare responses. *Clin Exp Dermatol* 1999; **24**: 407- 11.
5. Lawrence DuBuske. Desloratadine for chronic idiopathic urticaria. *Am J Clin Dermatol* 2007; **8**: 271- 83.
6. Henz BM. The pharmacologic profile of desloratadine: a review. *Allergy* 2001; **56**: 7- 13.
7. Kapp A, Wedi B. Chronic urticaria: clinical aspects and focus on a new antihistamine, levocetirizine. *J Drugs Dermatol* 2004; **3**: 632- 9.
8. Denham KJ, Boutsiouki P, Clough GF, Church MK. Comparison of effects of desloratadine and levocetirizine on histamine-induced wheal, flare and itch in human skin. *Inflamm Res* 2003; **52**: 424- 7.
9. Popov TA, Dumitrascu D, Bachvarova A, Bocsan C, Dimitrov V, Church MK. A comparison of levocetirizine and desloratadine in the histamine-induced wheal and flare response in human skin in vivo. *Inflamm Res* 2006; **55**: 241– 4.
10. Dhanya NB, Thasleem Z, Rai R, Srinivas CR. Comparative efficacy of levocetirizine, desloratadin and fexofenadine by histamine wheal supression test. *Indian J Dermatol Venerol Leprol* 2008; **74**: 361-3.
11. İnal A, Altıntaş DU. Histamin reseptörleri. *Astım Alerji İmmünoloji* 2005; **3**: 138- 47.
12. Kayaalp SO. *Tıbbi Farmakoloji* 7. baskı Ankara: Feryal Matbaacılık, 1997; 2736- 72.
13. Garrison JC. Histamine, bradykinin, 5-hydroxytryptamine and their antagonists. In: *Goodman Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York: Mc Graw-Hill, 1996; 581-600.

14. Limb SL, Wood RA. Antihistamines. In: *Fitzpatrick Dermatology In General Medicine* 7th edition New York: Mc Graw-Hill, 2008; 2186- 91.
15. Simons FE. H1- Antihistamines: more relivant than ever in the treatment of allergic disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2003; **112**: 42-52.
16. MacGlashan DJr. Histamine: a mediator of inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2003; **112**: 53-9.
17. Poonawalla T, Kelly B. Urticaria: a review. *Am J Clin Dermatol* 2009; **10**: 9-21.
18. Petersen LJ, Church MK, Skov PS. Histamine is released in the wheal but not the flare following challenge of human skin in vivo: a microdialysis study. *Clin Exp Allergy* 1997; **27**: 284- 95.
19. Leurs R, Watanabe T, Timmerman H. Histamine receptors are finally “coming out”. *Trends Pharmacol Sci* 2001; **22**: 337-9.
20. Sabroe RA, Greaves MW: The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol* 1997; **133**: 1003- 8.
21. Hellstrand K. Differential effects of histamine receptor antagonists on human natural killer cell activity. *Int Archs Allergy Appl Immun* 1987; **84**: 247-55.
22. Jutel M, Akdis M, Akdis CA. Histamine, histamine receptors and their role in immune pathology. *Clin Exp Allergy* 2009; **39**: 1786-1800.
23. Jutel M, Watanabe T, Akdis M, Blaser K, Akdis CA. Immune regulation by histamine opinion. *Curr Opin Immunol* 2002; **14**: 735- 40.
24. Schwartz LB. Mast cell and their role in urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1991; **25**: 190-204.
25. Mazzoni A, Young HA, Spitzer JH, Visintin A, Segal DM. Histamine regulates cytokine production in maturing dendritic cells, resulting in altered T cell polarization. *J Clin Invest* 2001; **108**: 1865- 73.
26. Harvey RA, Champe PC, Mycek MJ, Gertner SB, Perper MM. *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*. Philadelphia, JB Lippincott Company, 1992: 379- 96.
27. Simons FER. H1 Receptor antagonists: Clinical pharmacology and therapeutics. *J Allergy Clin Immunol* 1989; **84**: 845- 61.
28. Camelo-Nunes IC. New antihistamines: a critical view. *J Pediatr* 2006; **82**: 173- 80.
29. Simons FER. Comparative pharmacology of H1 antihistamines: clinical relevance. [Am J Med](#) 2002; **113**: 38-46.

30. Black AK, Greaves MW. Antihistamines in urticaria and angioedema. *Clin Allergy Immunol* 2002; **17**: 249–86.
31. Simons FER. Non-cardiac adverse effects of antihistamines (H1-receptor antagonists). *Clin Exp Allergy* 1999; **29**: 125– 32.
32. Handley AD, Magnetti A, Higgins AJ. Therapeutic advantages of third generation antihistamines. *Exp Opin Invest Drugs* 1998; **7**: 1045- 54.
33. Tillement JP. A low distribution volume as a determinant of efficacy and safety for histamine (H1) antagonists. *Allergy* 1995; **50**: 12- 6.
34. Frossard N, Strolin-Benedetti M, Purohit A, Pauli G. Inhibition of allergen-induced wheal and flare reactions by levocetirizine and desloratadine. *Br J Clin Pharmacol* 2007; **65**: 172- 9.
35. Murdoch D, Goa KL, Keam SJ. Desloratadine an update of its efficacy in the management of allergic disorders. *Drugs* 2003; **63**: 2051- 77.
36. RxMediaPharma 2010 interaktif ilaç bilgi kaynağı, www. Rxmediapharma.com.
37. Molimarda M, Diquetb B, Benedettic MS. Comparison of pharmacokinetics and metabolism of desloratadine, fexofenadine, levocetirizine and mizolastine in humans. *Fundam Clin Pharmacol* 2004; **18**: 399–411.
38. Berger WE. The safety and efficacy of desloratadine for the management of allergic disease. *Drug Safety* 2005; **28**: 1101- 18.
39. Purohit A, Melac M, Pauli G, Frossard N. Comparitive activity of cetirizine and desloratadine on histamine-induced wheal-and-flare responses during 24 hours. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; **93**: 562- 7.
40. Hindmarch I, Johnson S, Meadows R, Kirkpatrick T, Shamsi Z. The acute and sub-chronic effects of levocetirizine, cetirizine, loratadine, promethazine and placebo on cognitive function, psychomotor performance, and weal and flare. *Curr Med Res Opin* 2001; **17**: 241- 55.
41. [Devalia JL](#), [De Vos C](#), [Hanotte F](#), [Baltes E](#). A randomized, double-blind, crossover comparison among cetirizine, levocetirizine, and ucb 28557 on histamine-induced cutaneous responses in healthy adult volunteers. *Allergy* 2001; **56**: 50- 7.
42. Purohit A, Melac M, Pauli G, Frossard N. Twenty-four-hour activity and consistency of activity of levocetirizine and desloratadine in the skin *Br J Clin Pharmacol* 2003; **56**: 388– 94.

43. Petersen LJ, Church MK, Skov PS. Histamine is released in the wheal but not the flare following challenge of human skin in vivo: a microdialysis study. *Clin Exp Allergy* 1997; **27**: 284- 95.
44. Gillard M, Van der PC, Massingham R, Chatelain P. Binding characteristics of levocetirizine to cloned human H1-histamine receptors expressed in CHO cells. *Inflamm Res* 2002; **51**: 77– 8.
45. Gillard M, Christophe B, Wels B, Peck MJ, Massingham R, Chatelain P. H1-antagonists: receptor affinity versus selectivity. *Inflamm Res* 2003; **52**: 49–50.
46. Harvey RA, Champe PC, Mycek MJ, Gertner SB, Perper MM. *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*. Philadelphia, JB Lippincott Company, 1992: 23- 35.