

# Mevsimsel Allerjik Rinitte Lökotrien Reseptör Antagonisti ile Antihistaminik Tedavisinin Karşılaştırılması

M. Yarıktaş, M. Ünlü, F. Döner, Ü. Şahin

## Comparison of Leukotriene Receptor Antagonist and Antihistamine Therapy in Seasonal Allergic Rhinitis

Leukotrienes and histamine are both early and late phase mediators in allergic rhinitis. Histamine causes nasal itching, rhinorrhea and sneezing. Leukotrienes cause nasal congestion and rhinorrhea. Montelukast is a potent leukotriene receptor antagonist. Loratadine is a nonsedating antihistamine.

The purpose of this study was to determine the effect of montelukast and loratadine in patients with seasonal allergic rhinitis. In this study, 78 patients with seasonal allergic rhinitis were randomly allocated to receive 1 of the following 4 treatments for 20 days: montelukast 10 mg (1st group) (n=20), montelukast 10 mg with loratadine 10 mg (2nd group) (n=19), loratadine 10 mg (3rd group) (n=20) and placebo (4th group) (n=19). Before and after medical treatment, complaint and rhinoscopic findings of patients were compared statistically. Our results showed that concomitant loratadine and montelukast treatment was the most effective therapy among the 4 groups alone. There was no difference between the 1st group and the 3rd group. Second group may provide better relief in allergic rhinitis symptoms. Concomitant antihistamine and leukotriene receptor antagonist usage may provide additive clinical relief for allergic rhinitis.

**Key Words:** Allergic rhinitis, montelukast, loratadine.

## Özet

Lökotrienler ve histamin allerjik rinitin hem erken hem de geç faz mediatörleri arasındadır. Histamin burun kaşıntısı, rinore ve akıntıya; lökotrienler ise nazal konjesyon ve rinoreye neden olan mediatörlerdendir. Montelukast güçlü bir lökotrien reseptör antagonisti, loratadin nonsedatif etkili bir antihistaminiktir. Bu çalışmada, mevsimsel allerjik rinitli hastaların yakınmalarının düzeltilmesinde montelukast ve loratadinin etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı. Mevsimsel allerjik rinitli toplam 78 hastaya 20 gün boyunca montelukast 10 mg (1. grup) (n=20), montelukast 10 mg ile loratadin 10 mg birlikte (2. grup) (n=19), loratadin 10 mg (3. grup) (n=20) ve plasebo amaçlı kapsül (4. grup) (n=19) verildi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası yakınma ve muayene bulguları istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Buna göre, mevsimsel allerjik rinit tedavisinde 2. grup, 1. ve 3. gruptan daha etkilidir. Üçüncü grubun 1. gruba göre bir üstünlüğü yoktu. İkinci grupta allerjik rinit yakınmaları daha iyi düzelmektedir. Bu nedenle mevsimsel allerjik rinit tedavisinde antihistaminiklerle birlikte lökotrien reseptör antagonisinin birlikte kullanımını daha fazla yarar sağlayacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Allerjik rinit, montelukast, loratadin.

Türk Arch Otolaryngol, 2002; 40(4): 252-256

Türk Otolarengoloji Arşivi, 2002; 40(4): 252-256

Dr. Murat Yarıktaş, Dr. Fehmi Döner  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı  
Dr. Mehmet Ünlü, Dr. Ünal Şahin  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

## Giriş

Allerjik rinit, sık olarak görülen ve insidansı giderek artan hastalıklardan birisidir.<sup>1,2</sup> Burunda, alerjen ile karşılaşmadan 10-30 dakika sonra, mast

hücrelerinden mediatör salınımına bağlı olarak erken faz allerjik yanıt oluşur. Bu dönemdeki reaksiyonlar kendini hapşırma, burun akıntısı ve burun kaşıntısı olarak gösterir. Erken faz yanıtından 4-6 saat sonra, inflamatuvar hücrelerin burun mukozasına akışına bağlı olarak geç faz yanıtı ortaya çıkar. Klinik olarak mukozal kalınlaşma, hava akımına artmış rezistans ve burun tıkanıklığı ile kendini gösterir. Geç faz reaksiyonu, allerjik rinitte rastlanan kronik hastalık bulgularının temel nedenidir. Bu aşamada eozinofiller ve bazofiller ve daha az oranda nötrofiller mukozayı infiltre ederler. Mononükleer hücre ve mast hücrelerinde de bir artış olur. Lökotrienler ve histamin hem erken hem de geç faz mediatörleri arasındadır.<sup>3</sup>

Histamin, allerjik rinitli hastalarda burun kaşıntısı, rinore ve aksırığa; lökotrienler ise nazal konjesyon ve rinoreye neden olan önemli mediatörlerdir.<sup>4</sup> Bir çok çalışmada nazal allerjenlere maruz kalınmasıyla açığa çıkan lökotrienler ile rinit semptomları arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.<sup>5-11</sup> Güçlü bir lökotrien antagonisti olan montelukast, kronik astma tedavisinde önerilmiştir.<sup>12,13</sup> Loratadin nonsedatif etkili bir antihistaminiktir.

Bu çalışmada, mevsimsel allerjik rinitli hastaların semptomlarının giderilmesinde montelukast ve loratadinin etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

## **Gereç ve Yöntem**

Bu çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Uygulama Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı ve Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında yapıldı. Çalışmaya Ocak-Aralık 2000 tarihleri arasında, düzenli tedavi uygulayan ve kontrollere gelen mevsimsel allerjik rinitli 78 olgu alındı. Mevsimsel allerjik rinit tanısı anamnez, fizik muayene, laboratuvar ve deri testi sonuçlarına göre konuldu.

Hastalara anterior rinoskopi ve endoskopik muayene yapıldı. İleri derecede septum deviasyonu ve nazal polipi bulunan hastalar çalışma dışında tutuldu. Hastaların total IgE değerlerine bakıldı. Ev tozları (Mite), çimen, ağaç, mantar, ot ve epidermal allerjen karışımlarından oluşan epikutan deri testi Prick metoduyla Multitest® (Center Laboratories,

Port Washington, NY USA) allerjen ekstrakt solüsyonları ve plastik tek kullanımlık aplikatör kullanılarak yapıldı. Pozitif kontrol olarak histamin kullanıldı. Çalışma ve kontrol grubunu oluşturan hastalarda, çalışmadan önceki 3 hafta içerisinde astım hikayesi, akut üst solunum yolu infeksiyonu, son 1 yıl içinde nazal cerrahi öyküsü ve hamilelik yoktu. Hastalar çalışma süresince herhangi bir antibiyotik tedavisi almadı.

Olgulardan 20'sine montelukast 10 mg (1. grup), 19'una montelukast 10 mg + loratadin 10 mg (2. grup), 20'sine loratadin 10 mg (3. grup) ve 19'una da plasebo amaçlı kapsül (4. grup) 20 gün süreyle verildi. Hastalar tedavi süresince haftada bir kez anterior rinoskopik ve endoskopik olarak incelendi. Tedavi öncesinde ve sonrasında hastaların allerjik rinit yakınma ve rinolojik muayene bulguları yok "0", hafif "1", orta "2" ve şiddetli "3" şeklinde değerlendirildi<sup>2,14</sup> (Tablo 1 ve 2). Tüm gruplardaki hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki değişme değerleri Kruskal-Wallis varyans analiziyle, her bir gruptaki hastaların düzelme değerleri ise Mann Whitney U testiyle istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırma Bonferroni düzeltmesi ve Mann Whitney U testi ile hesaplandı. Çalışmamızdaki Bonferroni düzeltmesi için anlamlı değer  $p < 0.016$  ( $0.10/6 = 0.016$ ) olarak alındı.

## **Bulgular**

Hastaların 52'si kadın (%54.1) ve 44'ü erkek (%45.9) idi. Yaşları ortalama  $30.81 \pm 12.88$  yıl (12-59) olarak bulundu. Yakınmalarının süresi ortalama  $6.25 \pm 4.78$  yıl (2-20) değişmekteydi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası yakınmaları, muayene bulgularının ortalama değerleri ve düzelme farkları Tablo 3'te gösterildi. Buna göre, tüm hastaların tedavi sonrasında yakınmalarındaki düzelme anlamlıydı ( $p < 0.05$ ) (Tablo 3). Hastaların tedavi sonrası yakınmalarındaki düzelmeler, konjesyonun anlamlı düzelmediği 1. ve 4. grup dışında tüm yakınmalar için anlamlıydı. Ancak en kuvvetli anlamlılık montelukast ile loratadinin birlikte verildiği 2. grupta görüldü (Tablo 4).

Tedavi gruplarının kendi aralarında yapılan karşılaştırmada da en fazla düzelme montelukast ile lo-

**Tablo 1.** Tedavi öncesi yakınmalar (n = 78).

Grup	1				2				3				4			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Konjesyon	-	3	10	7	-	12	7	-	-	12	4	4	-	3	12	4
Rinore	-	7	9	4	-	7	-	12	-	4	12	4	-	9	7	3
Kaşıntı	-	-	6	14	-	-	4	15	-	8	4	8	-	3	12	4
Aksırık	-	7	3	10	-	-	-	19	-	-	8	12	-	-	3	16

0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: şiddetli

**Tablo 2.** Tedavi sonrası yakınmalar (n = 78).

Grup	1				2				3				4			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Konjesyon	3	4	10	3	8	11	-	-	12	14	-	4	-	9	6	4
Rinore	10	4	6	-	7	12	-	-	8	8	4	-	6	6	7	-
Kaşıntı	3	8	9	-	-	16	3	-	8	4	8	-	-	9	10	-
Aksırık	3	11	6	-	4	11	4	-	-	16	-	4	-	3	9	7

0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: şiddetli

ratadinin birlikte kullanıldığı 2. grupta saptandı. Plaseboyla karşılaştırıldığında; 1. grupta sadece kaşıntı yakınmasında, 2. grupta tüm yakınmalarda anlamlı bir şekilde düzelme sağlandı. Tek başına loratadin verilen 3. grubun tüm yakınmalarda plaseboya göre bir üstünlüğü yoktu. İkinci grup, 3. grupla

karşılaştırıldığında kaşıntı ve aksırık yakınmalarının düzelmesinde; 1. grupla karşılaştırıldığında ise sadece aksırık yakınmasında anlamlı bir düzelme sağladı. Tek başına loratadin ve montelukast tedavisi verilen grupların birbirlerine göre anlamlı üstünlüğü yoktu (Tablo 5).

**Tablo 3.** Tedavi öncesi ve sonrası yakınma ortalama değerleri.

Grup		Konjesyon	Rinore	Kaşıntı	Aksırık
1 (n=20)	Tedavi öncesi	2.20 ± 0.69	1.85 ± 0.74	2.70 ± 0.47	2.15 ± 0.93
	Tedavi sonrası	1.65 ± 0.93	0.80 ± 0.89	1.30 ± 0.73	1.15 ± 0.67
	Düzelme	0.55 ± 0.51	1.05 ± 0.83	1.40 ± 0.75	1.00 ± 0.86
2 (n=19)	Tedavi öncesi	1.36 ± 0.49	2.26 ± 0.99	2.78 ± 0.41	3.00 ± 0.00
	Tedavi sonrası	0.57 ± 0.50	0.63 ± 0.49	1.15 ± 0.37	1.00 ± 0.66
	Düzelme	0.79 ± 0.42	1.63 ± 0.50	1.63 ± 0.50	2.00 ± 0.66
3 (n=20)	Tedavi öncesi	1.60 ± 0.82	2.00 ± 0.64	2.00 ± 0.91	2.60 ± 0.50
	Tedavi sonrası	0.80 ± 1.19	0.80 ± 0.76	1.00 ± 0.91	1.40 ± 0.82
	Düzelme	0.80 ± 0.77	1.20 ± 0.77	1.00 ± 0.65	1.20 ± 0.77
4 (n=19)	Tedavi öncesi	2.05 ± 0.62	1.68 ± 0.74	2.05 ± 0.62	2.84 ± 0.37
	Tedavi sonrası	1.73 ± 0.80	1.05 ± 0.84	1.52 ± 0.51	2.21 ± 0.71
	Düzelme	0.32 ± 0.48	0.63 ± 0.76	0.53 ± 0.51	0.63 ± 0.76
Toplam (n=78)	Tedavi öncesi	1.80 ± 0.73	1.94 ± 0.80	2.38 ± 0.72	2.64 ± 0.64
	Tedavi sonrası	1.19 ± 1.02	0.82 ± 0.76	1.24 ± 0.68	1.43 ± 0.84
	Düzelme	0.62* ± 0.59	1.13*** ± 0.80	1.14*** ± 0.73	1.21*** ± 0.90

Kruskal-Wallis varyans analizi ile \*: p&lt;0.05, \*\*: p&lt;0.01, \*\*\*: p&lt;0.001

**Tablo 4.** Gruplara göre tedavi sonrası yakınmalardaki düzelme.

	Konjesyon	Rinore	Kaşıntı	Aksırık
Grup 1	0.059	0.001	0.000	0.001
Grup 2	0.000	0.000	0.000	0.000
Grup 3	0.003	0.000	0.004	0.000
Grup 4	0.155	0.041	0.011	0.002

Mann-Whitney U testi, p<0.05 anlamlı

**Tablo 5.** Tedavi sonrasında düzelme değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması.

	Konjesyon	Rinore	Kaşıntı	Aksırık
Grup 1-2	AD	AD	AD	*
Grup 1-3	AD	AD	AD	AD
Grup 1-4	AD	AD	*	AD
Grup 2-3	AD	AD	*	*
Grup 2-4	*	*	*	*
Grup 3-4	AD	AD	AD	AD

Bonferroni düzeltmesi ve Mann-Whitney U testi.

AD: Anlamlı değil p>0.016, \*: Anlamlı p<0.016

## Tartışma

Allerjenle karşılaşma sonucunda, burun mukozasında birçok mediatörle birlikte lökotrienler ve histamin ortaya çıkar. Lökotrienler vasküler permeabilite, mukus sekresyonu artışı ve burunda ödem gelişmesine neden olurlar.<sup>4,15</sup> Mevsimsel allerjik rinit tedavisinde lökotrien reseptör antagonistlerinin tedavide etkili olduğu saptanmıştır.<sup>2,16-19</sup> Lökotrien reseptör antagonistlerinin, allerjik reaksiyonun erken fazında inhibisyon yaparak hastaları koruduğu bildirilmiştir.<sup>18</sup>

Donelly ve ark.<sup>16</sup> lökotrien reseptör antagonisti verdikleri mevsimsel allerjik rinitli hastaların semptomlarında, oral kullanımından sonra 2 saat içinde azalma olduğunu ve hiçbir yan etki ile karşılaşmadıklarını saptamışlardır. Grossman ve ark. da<sup>17</sup> lökotrien reseptör antagonisti ile mevsimsel allerjik rinitli hastaların semptomlarında anlamlı rahatlamayı sağladığını bildirmiştir. Kaliner ve ark.<sup>19</sup> allerjik rinitli hastalarda, oral lökotrien reseptör antagonisti tedavisiyle yakınmaların %30 ile %50'sinde klinik düzelme olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da, tek başına montelukast verdiğimiz hastaların yakınmalarında tedavi sonrasında konjesyon dışında

anlamlı bir düzelme sağlandı (p<0.05). Ancak bu düzelme, tek başına loratadin verilen grupla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık yoktu. Konjesyon yakınmasındaysa plaseboya göre daha fazla düzelme sağlanmasına rağmen anlamlı değildi (p=0.059) (Tablo 4 ve 5). Çalışmamızda plasebo grubunda da yakınmalarda düzelme görülmesi, mevsimsel allerjik rinitin polenlere bağlı olarak zamanla düzelmesine bağlanabilir.

Lökotrien reseptör antagonisti ile loratadinin birlikte kullanıldığı hastalarda ise hem erken hem de geç faz reaksiyonların belirgin olarak durdurulduğu bildirilmiştir. Meltzer ve ark.<sup>2</sup> allerjik rinit tedavisinde güçlü bir lökotrien reseptör antagonisti olan montelukastın loratadin ile birlikte verilmesi durumunda, plasebo tedavisi verilen ve her ilacın yalnız olarak kullanıldığı hastalara göre semptomlarda daha fazla rahatlamayı sağladığını bildirmişlerdir. Kronik astmalı hastalarda montelukastın loratadin ile birlikte kullanılmasıyla elde edilen etkinin, tek başına montelukast verilen hastalara göre daha fazla olduğu rapor edilmiştir.<sup>20</sup> Zafirlukast ve loratadinin birlikte kullanılmaları kronik astmalı hastalarda allerjen nedenli erken ve geç faz bronkokonstriksiyonu her birinin yalnız kullanımına göre daha fazla azalttığı bildirilmiştir.<sup>21</sup> Dahlen<sup>18</sup> lökotrien reseptör antagonisti ile loratadinin birlikte kullanıldığı allerjik rinitli hastalarda allerjen ile temastan sonra hem erken faz hem de geç faz reaksiyonlarında azalma olduğunu saptamıştır. Bu çalışmada da hastaların tedavi sonrası yakınmalarındaki en fazla düzelme montelukastın loratadin ile birlikte verildiği grupta saptandı. Bu gruptaki düzelmeler, plaseboya göre tüm yakınmalarda, 1. gruba göre aksırık yakınmasında, 3. gruba göre kaşıntı ve aksırık yakınmalarında anlamlı derecede üstündü.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, mevsimsel allerjik rinit tedavisinde loratadinin montelukast ile birlikte kullanımı, ilaçların tek başına kullanımından daha etkilidir. Tek başına loratadin tedavisinin tek başına montelukast tedavisine göre bir üstünlüğü yoktur. Montelukast ile loratadinin birlikte kullanılmasıyla allerjik rinit yakınmaları daha iyi düzelmektedir. Lökotrien antagonistleri, henüz allerjik rinit tedavisinde rutin olarak kullanılmamakla birlik-

te, mevsimsel allerjik rinitin tedavisinde antihistaminiklerle birlikte kullanımı semptomların düzeltilmesinde daha fazla yarar sağlayabilir. Bu konuda yapılacak ayrıntılı çalışmalar, lökotrien antagonistlerinin allerjik rinit tedavisindeki yeri konusunda daha fazla bilgi verecektir.

#### Kaynaklar

1. **Meltzer EO.** The prevalence and medical and economic impact of allergic rhinitis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99(6 Pt 2): S805-28.
2. **Meltzer EO, Malmstrom K, Lu S ve ark.** Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(5): 917-22.
3. **Kalaycı CÖ.** Allerjik rinit patogenezi. Rinitler'de. Ed. Önerci M. Ankara, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz-Baş Boyun Cerrahisi Kliniği, 1999; 29-41.
4. **Knapp HR, Muray JJ.** Leukotrienes as mediators of nasal inflammation. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res* 1994; 22: 279-88.
5. **Bousquet J, Vignola AM, Campbell AM, Michel FB.** Pathophysiology of allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 110(3): 207-18.
6. **Lewis RA, Austen KF, Soberman RJ.** Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway. Biochemistry and relation to pathobiology in human diseases. *N Engl J Med* 1990; 323(10): 645-55.
7. **Marom Z, Shelhamer JH, Bach MK, Morton DR, Kaliner M.** Slow-reacting substances, leukotrienes C4 and D4, increase the release of mucus from human airways in vitro. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126(3): 449-51.
8. **Okuda M, Watase T, Mezawa A, Liu CM.** The role of leukotriene D4 in allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1998; 60(6): 537-40.
9. **Naclerio RM, Baroody FM, Togias AG.** The role of leukotrienes in allergic rhinitis: a review. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143(5 Pt 2): S91-5.
10. **Hay DW, Torphy TJ, Undem BJ.** Cysteinyl leukotrienes in asthma: old mediators up to new tricks. *Trends Pharmacol Sci* 1995; 16(9): 304-9.
11. **Busse WW.** The role of leukotrienes in asthma and allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1996; 26(8): 868-79.
12. **Jones TR, Labelle M, Belley M ve ark.** Pharmacology of montelukast sodium (Singulair), a potent and selective leukotriene D4 receptor antagonist. *Can J Physiol Pharmacol* 1995; 73(2): 191-201.
13. **Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg B, Edwards TB.** Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double-blind trial. Montelukast Clinical Research Study Group. *Arch Intern Med* 1998; 158(11): 1213-20.
14. **Jeal W, Faulds D.** Triamcinolone acetonide. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of allergic rhinitis. *Drugs* 1997; 53(2): 257-80.
15. **Bronsky EA, Dockhorn RJ, Meltzer EO ve ark.** Fluticasone propionate aqueous nasal spray compared with terfenadine tablets in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97(4): 915-21.
16. **Donnelly AL, Glass M, Minkwitz MC ve ark.** The leukotriene D4- receptor antagonist, ICI204,209, relieves symptoms of acute seasonal allergic rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(6): 1734-9.
17. **Grossman J, Ratner PH, Nathan R ve ark.** Pranlukast, an oral leukotriene receptor antagonist, relieves symptoms in patients with seasonal allergic rhinitis (SAR). *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 1799.
18. **Dahlen SE.** Leukotrienes: new concepts and targets. 54th Annual Meeting of the American Academy of Allergy, Asthma Immunology. Washington, DC, March, 1998: 13-8.
19. **Kaliner M.** The role of ipitropium and leukotriene modifiers in the treatment of rhinitis. Western Society of Allergy and Immunology 36th Annual Scientific Session. Maui, Hawaii, Jan, 1998: 18-22.
20. **Reicin A, White R, Weinstein SF ve ark.** Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in combination with loratadine, a histamine receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma. *Arch Intern Med* 2000; 160(16): 2481-8.
21. **Roquet A, Dahlen B, Kumlin M ve ark.** Combined antagonism of leukotrienes and histamine produces predominant inhibition of allergen-induced early and late phase airway obstruction in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(6): 1856-63.

İletişim Adresi: Dr. Murat Yarıktaş  
Yayla Mah. 1604 Sok. 5/3  
32100 ISPARTA  
Tel: (0533) 341 70 80  
e-posta: myariktas@botmail.com