

## HİSTAMİN ve KLİNİKTEKİ YERİ

Doç. Dr. Hasan GACAR (\*)

### ÖZET :

*Histamin klinikte bazı hastalıkların teşhisinde çok faydalı bir fizyolojik amindir. Feokromositomanın, Anemi Pernisiyöz'ün, Dolaşım yetmezliğinin teşhis edilmesinde kullanılır. Nörolojide bir plejinin (felç) organik veya fonksiyonel olduğunu aydınlatmaya yarar. Cerrahide gangrenli bir bacağın amputasyon yapılacağı sınırım belirlenmesinde yardımcı olur. Allerji ile ilgili bir çok hastalıkların etiolojisinde, histamininde rolü olduğu bilinir. Klinikte histamin, tedaviden çok teşhis maksadiyle yararlanılan ve organizmada önemli etkileri olan nörofarmakolojik bir maddedir.*

Histamin denilen biolojik amin tabiatta çok yaygın olarak bulunur. Bu maddenin canlılarda önemli biolojik ve Farmakolojik etkileri mevcuttur. İnsan ve hayvanlarda histaminin normal Fizyolojik rolleri ile çeşitli hastalık hallerindeki önemli rolleri hakkında halen pekçok münakaşalar yürütülmektedir. 1907 yılında Windaus tarafından sentezi yapılmış olan bu madde daha sonraları Dale ve Laidlov tarafından Fizyolojik ve Farmakolojik etkileri incelenmiştir. Otokoid maddeler denilen bir grup önemli biolojik sübstanslar

üzerindeki eksperimental ve laboratuvar çalışmaları halen aktüel konular olarak araştırmacıları meşgul etmektedir. Bu grup maddeler hücre ve dokularda lokal dolaşımı düzenleyen maddeler olarak dikkati çekmektedirler. Bilindiği gibi organizmadaki dolaşım vücudun her noktası ile ilgili olan bir hayati fonksiyondur. Bu dolaşım fonksiyonunun dinamik esas gücünü kalp teşkil etmektedir. Organizmadaki bütün hücre ve dokuların beslenmeleri, oksijen alabilmeleri sadece kalp gücü ile temin edilemez. Hücre ve dokulardaki bütün beslenme

(\*) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Kürsüsü yöneticisi

sorunlarının heran değişebilen ihtiyaca göre ayarlanması histamininde içinde bulunduğu bu otakoit maddelere a-ittir. (4,6,10)

**Histaminin Kimyası :** Histamin bir amino asit olan histidin'in dekarboksilasyonu ile meydana gelir. Histidin asit yapıda olup geçirdiği biokimyasal reaksiyondan sonra karboksil radikalini kaybeder. Bu değişme dokularda mevcut olan bir enzimin (Histidin Dekarboksilaz) yardımı ile olur. Teşekkül eden histamin bir beta imidazol etil amindir. Ticarete fosfat veya hidroklorid tuzu şeklinde bulunur. Her iki tuzda suda kolayca eriyen, renksiz kristal hâlinde dir

**Histaminin Metabolizması :** Ağız yoluyla alındığında sindirim sisteminde emilmesi çok azdır. Barsaklarda bulunan bakteriler histamini büyük mikyasta inaktif hale getirirler. Fakat yüksek dozlar verilirse bir kısmı barsaklardan absorbe olabilir. Barsaklardan emilen histamin gene büyük bir kısmı etkisiz hale getirilir. Parenteral yolla verilen histamin daha çabuk dolaşıma karışır. Kısa zamanda enzimatik olarak etkisiz hale getirilebilir. Dolaşımda bulunan histaminin bir kısmı idrarla değişmeden vücuttan atılır. Bir kısmı okside veya metilleşerek etkisini kaybeder, gene idrar yoluyla vücudu terkeder. (1,4)

Tabiatta gerek bitkilerde gerekse hayvanlarda yaygın olarak histamin mevcuttur. İnsan ve çeşitli hayvan türlerinde en çok deri ve dış ortama açık bölgelerde bulunur. İnsan vücudunda hemen her dokuda az veya çok histamin endojen olarak sentez edilir. Bu maddenin pekçoğu aynı bölgede bulunan enzimlerle etkisiz hale getirilir. Yalnız dokularda bulunan Mast hücreleri sen-

tez ettiği histamini kendilerinde depo ederler. Mast hücreleri içinde bulunan histamin granülerinde heparinde bulunur. Mast hücrelerinin zedelenmesi veya histaminin açığa çıkmasına sebep olan hallerde heparinle birlikte Mast hücresi dışına çıkar. (3,10,19)

### **Histaminin Farmakolojik Etkileri :**

Histaminin Farmakolojik etkilerini üç grup altında toplamak mümkündür.

1—Çizgisiz kaslar üzerine olan etkiler.

2—Kalp ve damar sistemi üzerine olan etkiler.

3—Salgi bezleri üzerine olan etkileri.

1—**Çizgisiz kaslara etkisi:** Organizmadaki çizgisiz kaslar üzerinde histaminin genellikle göstermiş olduğu farmakodinamik etki kasılma şeklinde görülür. Bu genel etki bazı hayvan türlerinde özellikler gösterir. Histamine en duyarlı hayvan türü kobaylardır. Kobayların bronş ve trakea düz kasları histamine çok hassastır. Buna karşı kedilerin duyarlığı çok azdır. Hatta gerek izole ve gerekse insitu kedi bronş düz kaslarında histaminle kasılma çok yüksek dozlarda görülebilir. İnsanların bronş ve trakea kaslarında histamine karşı duyarlıdır. Bu hal özellikle astımlı hastalarda daha fazladır. İnsanda ve diğer hayvanlarda organizmadaki diğer düz kasların histaminle kasılmaları eksperimental araştırmalarla da açık olarak gösterilebilir. Düz kastaki kasılmanın meydana geliş mekanizması açık olarak bilinmemekle beraber histamini kalsiyum iyonunun (Ca) hücre içine girmesini kolaylaştırmaktadır. Kasılmada bunun önemli rolü olduğu sanılmaktadır. (4,6)

## 2—Kalp ve damar sistemi üzerine

**Plan etkisi :** Histaminin kardiyovasküler sistem üzerindeki göze çarpan etkisi bilhassa damarlar üzerindedir. Histaminle yapılan hayvan deneylerinde görülmüştürki bu madde büyük damarlarda kuvvetli kasılma meydana getirir. Ayrıca hayvan türlerine göre damarlardaki kasılmaya bağlı semptomlar farklılıklar gösterebilir. Histaminin kedilerde pulmoner damarlarda kuvvetli vazokonstrüksiyon yaptığı ve buna ait klinik semptomlar meydana getirdiği görülür. Köpeklerde ise suprahepatik venleri kasarak karaciğeri büyüttüğü, karaciğer içi kan basıncını yükselttiği, keza Venaporta'da basınç yükselmesine sebep olduğu bilinir. (12,15)

Histamin küçük damarlarda arteriyol, kapiller ve venüllerde şiddetli vazodilatasyon yaptığı görülür. Periferde bulunan damarlarda da genişleme yaptığı için kan basıncında süratli ve önemli derecede düşme meydana getirir. Tavşanlarda histaminin damarlar üzerindeki etkisinde çoğunlukla vazokonstrüksiyon hakimdir. Bu nedenle histaminin tavşanlarda hipertansiyon yaptığı gösterilebilir. (4)

### **Damar permeabilitesine etkisi :**

Histamin genel olarak damarların permeabilitesini kuvvetle artırır. Bu etki hayvanlar üzerinde yapılan bir araştırma ile güzel bir şekilde gösterilebilir. Bir hayvana kolloideal boyalı bir solüsyon intravenöz olarak zerk edildikten kısa bir süre sonra hayvanın cildinin ve mukozalarının bu boya ile boyandığı tesbit edilir. Damar permeabilitesi artması sonucu kanın plazması büyük mikyasta damar dışına çıkar.

Histamin şoklarında bu mekanizma önemli rol oynar. (5,6)

Beyin damarlarında histaminle kuvvetli bir şekilde genişlerler. Hastada şiddetli baş ağrısının nedeni bu genişlemedir. Kalp üzerindeki etkileride laboratuvarında izole hayvan kalbi üzerinde güzel bir şekilde gösterilebilir. Histamin miyokardi sitümüle eder. Kalpte dakika atım sayısı artar, kalp kasılması şiddetlenir ve atım hacmidе yükselir. Histamin köpeklerde yüksek dozda damar içine verildiğinde santral menşeli kusmalara sebep olur.

### **3—Salgı bezleri üzerine olan etkileri :**

Gerek dış salgı ve gerekse iç salgı bezleri histamin etkisi ile daha fazla salgı yaparlar. Histamin bütün salgı bezleri üzerinde uyarıcı etki gösterir. Bu etkisi özellikle mide salgı bezleri üzerinde açık olarak gösterilebilir. Histamin verildikten sonra midede asit klorhidrik ve pepsin ifrazı şiddetle yükselir. Mide bezleri üzerindeki etki direkt bir etkidir. Anthistaminik ilaçlar histaminin mide salgı bezleri üzerindeki bu etkisini önleyemezler. Bütün tükürük bezleri gözyaşı ve pankreas bezide histaminin etkisi ile fazla salgı meydana getirirler. Böbreküstü bezinin medüllasında histamin etkisi ile daha fazla adrenalin ve noradrenalin salgılar. Bu bulgu klinikte Feokromositomanın teşhisine yardımcı olur. Normal insanda histamin diğer aktif biogen aminler ve aktif polipeptidlerle organların lokal dolaşımını etkiledikleri yapılan araştırmalarla gösterilmiştir. Histaminin bu etkisi üzerinde çalışmalar halen sürdürülmektedir. Lokal dolaşım şartlarındaki ani değişimler bu grup aktif

maddelerle sağlanmaktadır. Histaminin mide salgı fonksiyonunda da fizyolojik olarak aracılık yaptığı sanılmaktadır. Mide mukozasında fazla miktarda histaminin bulunmasında bunu desteklemektedir. Ayrıca patolojik hallerde de histaminin rol oynayabileceği bugün için herkes tarafından kabul edilmektedir. Allerjik reaksiyonlarla anafaktik şokta histaminin rolü herkes tarafından kabul edilmektedir. (5,10)

Vücuttaki yaygın histamin bazı ilaçlar veya ilaç olmıyan maddelerle açığa çıkabilmektedir. Bunlara histamin liberatörleri denilmektedir. Başlıca histamin liberatörleri şunlardır. Kürar, Morfin, Apomorfin, Dolantin, Anfetamin, Serotonin, Triptik enzimler, Detarianlar, Safra tuzları, Poliyinin, Pirolidon ve mevcut liberatörler içinde en güçlüsüde 48/80 maddesidir. Yukarıda adı geçen maddeler bilhassa mast hücrelerinde depolanmış histamini çıkardığı gibi ayrıca heparin, 5 HT, SRS gibi maddeleride açığa çıkarır, Fiziksel olarak çok sıcak, çoksoğuk, ultraviolet ışınları, rontgen ışınlarıda histamin liberasyonuna sebep olur. Ayrıca mekanik ezilmeler, doku parçalanmaları, yanıklar, histaminin fazla miktarda açığa çıkmasına sebep olur. (8,18)

### **Histaminin Klinikte Kullanılışı :**

Histamin klinikte teşhis maksadıyla daha çok kullanılır

#### **1—Mide ifraz fonksiyonunu değerlendirmede :**

Histaminin %001 lik solüsyonundan 0,5 ml. cilt altına enjekte edilir. Mide bezlerini salgılama fonksiyonu 20 ila 30 dakika arasında maksimuma erişir. Bu salgı 1—1.5 saat sürer. Anemi permisiöz

gibi hallerde histaminden hiç cevap alınmaz. Buna hakiki aşili denir.

#### **2—Dolaşım süratini ölçme :**

0.1 mgr. histamin intravenöz olarak zerkedildiğinde bir süre sonra yüzde kızarma görülür. Damara verilmesiyle yüzde kızarmanın görülmesi arasındaki süre normalle mukayese edilerek klinikte dolaşım yetmezliği hakkında bilgi verir.

#### **3—Cerrahide gangrenli bacakta amputasyon bölgesinin tainine yardım eder :**

Bunun için gangrenli bacakta 1/1000 lik histamin solüsyonunda değişik seviyelere intradermik olarak enjeksiyon yapılır. Yeter dolaşım olan bölgede papül teşekkül eder. Papül teşekkül etmeyen bölgede dolaşım bozulmuş olduğu anlaşılır.

#### **4—Bazı felçlerin organikmi yoksa fonksiyonelmi olduğunu anlamada yardımcı olur :**

Organik felçlerde akson refleksine bağlı kırmızılık meydana gelmez.

#### **5—Feokromositomannın teşhisinde yararlanır :**

Çok küçük dozda histamin damar içine yapıldığında şayet arter basıncında 20 mm'den daha fazla yükselme olursa bu bulgu feokromositomannın varlığını düşündürür.

Nörolojide histerik felçlerin ve histerik anestezilerin aydınlatılmasına yardım eder :

Histamin klinikte tedavi sahasında çok az kullanılmaktadır. Bazı allerjik hastalıklarda vücudun fazla duyarlılığının giderilmesi için aralıklarla küçük

dozlarda histamin verilir. Elde edilen desansibilizasyon sonuçları bazı klinik-çilerce şüphe ile karşılanmaktadır. Bu gün için histamin klinikte bazı hastalıkların teşhisinde çok yararlı olduğu, buna karşılık tedavi endikasyonunun az olduğu bilinir.

### Histaminin ticarete bulunan Şekli :

Histamin ençok fosfat tuzu şeklinde kullanılır. Histamin fosfat suda kolay eriyen renksiz, kokusuz kristaller halinde bir tozdur.

### K A Y N A K L A R

- 1—Adam, H.M.: Excretion of histamine in human urine, Quart. J. Exper. Physiol. 35 : 281, 1950.
- 2—Claus, E.P. — Tyler. E.V. : Pharmacognosy 6 th. Edition 1970
- 3—Copenhaver, J.H., Nagler. M.E., : The intrecelluler distribution of histamine. J. Pharmacol. — Exper. Therap. 109: 401, 1953.
- 4—Dipalma, J. R.: Drill's Pharmacology in Medicine. 4 th Edition 1971. 995 — 1003 .
- 5—Dragstedt. C.A.: the role of histamine and other metabolites in anaphylaxis. Ann. New York Acad. Sc. 50: 1039 , 1950.
- 6—Von Euler. U.S.: Histamine and nerves. In Ciba Foundation Symposium on histamine. Boston 1956, Little, Brown.— Co., pp. 235—241.
- 7—Feldberg. W., and Loeser. A.A.: Histamine content of human skin in different clinical disorder. J. Physiol. 126 : 286 . 1954 .
- 8—Feldberg. W., and Talesnik., J.: Reduction of tissue histamine by compound 48/80. J. Physiol. 120: 550. 1953.
- 9—Goldstein. A.— Aranow. L.: Principles of drug action: 148, 199, 430, 491: 1969.
- 10—Goodman. L.S. — Gilman. A.: The pharmacological basis of therapeutics 4. th. edition. 621—634: 1970.
- 11—Goth. A.: Medical Pharmacology 4. th. edition. 164 — 176 : 1968.
- 12—Haddy. F. Effect of histamine on small and large vessel pressures in the dog foreleg. Am. J. Physiol. 198: 161. 1960.
- 13—Horton. B.T., Use of histamine in the treatment of spectific types of headache. JA. M.A. 116: 377, 1941
- 14—Kaymakçalan. Ş. — Kayaalp. O. : Tibbi Farmakoloji. 200—212: 1971.
- 15—Krantz. J.C.—Carr. C.J.: The Pharmacologic of medical praccal medical practice: 7 th. Edition. 422—426: 1969.
- 16—Laurence. d. R.: Clinical Pharmacology 3 th. Edition. Histamine 475 — 477 : 1966.
- 17—Musser. R.—Neil J. Pharmacology and therapeutics 4 th edition. Histamine 887 — 889 1969.
- 18—Paton. W.D.M.: Histamine release by compound of simple chemical structure, Pharmacol Rev. 9: 269. 1957.
- 19—Riley. J. F.: Pharmacology and functions of the mast cells, Pharmacol. Rev. 7: 267. 1955.
- 20—Sollmann. T.: Pharmacology. 8 th. Edition. Histamine: 538—545: 1964.
- 21—Tavat. S.—Akçasu. A. Farmakoloji ve tedavide Tatbiki. Histamine: 290 — 296 . 1961.