

KRONİK İDİOPATİK ÜRTİKERDE H₁ VE H₂ TIP RESEPTÖR BLOKÖRLERİ İLE YAPILAN TEDAVİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI (xxxxx)

Dr. Kemal Parlat (x)
Dr. Ayten Ural (xx)
Dr. Sabahat Kot (xxx)
Dr. Gönül Ergenekon (xxxx)

ÖZET:

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğinde 1 Eylül 1984-1 Mart 1985 tarihleri arasında kronik idiyopatik ürtiker tanısı konulan 42 olguda H₁ tip antihistamin olan hidrosizin pomate (Vistaril kapsül 25 mg) ile H₂ tip antihistamin olan Cimetidine (Simetin tablet 200 mg.) in kombine halde verilmesinin yalnızca H₁ tip antihistamin (hidrosizin pomade) verilmesine karşı klinik semptomların düzelme durumlarına göre tedavi programlarının etkili olup, olmadığını tesbit etmeye çalıştık.

Sonuçların istatistiki değerlendirilmesinde hem hidrosizin pomade+Cimetidine hemde Hidrosizin pomade+Cimetidine plasebo tedavi programlarının, hidrosizin pomade plasebo+Cimetidine plasebo tedavisini karşı anlamlı olduğunu saptadık. Ancak hidrosizin pomade+Cimetidin ile Hidrosizin pomade+Cimetidine plasebo tedavileri arasında istatistiki olarak bir fark olmadığını tesbit ettik.

GİRİŞ:

Ürtiker; yuvarlak, oval veya polisiklik, deriden kabarık, pembe renkte ortası soluk beyaz, sert elastik kıvamda, şiddetli kaşıntılı, ödemli papüller veya plaklar ile karakterize olup, genellikle birden bire ortaya çıkar (1).

Gerçek görülme oranını saptamak zordur. Bu konuda genel kanı, toplumdaki kişilerin yaklaşık % 20'sinin yaşamları boyunca en az bir kere ürtiker atağı geçirdiği şeklindedir (2). Ürtiker olgularının çoğu birkaç gün ile birkaç hafta arasında devam eder. Geçtikten sonra yerinde iz bırakmaz.

(x) Uz.Dr. Urfa Devlet Hastanesi.

(xx) Atatürk Üniv. Tıp Fak. Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı

(xxx) Atatürk Üniv. Tıp Fak. Dekanı

(xxxx) Atatürk Üniv. Tıp Fak. Dermatoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

(xxxxx) Tıp Fakültesi xx. yıl kuruluş Genel Tıp Kongresinde tebliğ edilmiştir.

Akut ürtiker olgularında çoğu kez etyolojik ajan saptanabilir. Bu tip urtiker genel olarak immunolojik ve nonimmunolojik olmak üzere iki tür mekanizma ile oluşur (2,3). Kronik ürtiker için genelde kabul edilen bir tanım olmamakla beraber, dört ile altı haftanın üzerinde devam ediyorsa kronik ürtiker adını alır (4,5). Kronik ürtikerde problem etyolojisinin aydınlatılması amacıyla yapılan çalışmalarda karşılaşılan güçlüklerdir. Kronik ürtikerli hastalarda geniş bir etyolojik araştırma yapmak gerekir.

Kronik ürtiker tedavisinde esas, sebebin saptanarak ortadan kaldırılması ise de çoğu kez bu mümkün olmamaktadır. Bu nedenle semptomatik olarak antihistaminler ve kortikosteroidler verilir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda insan derisinin damarlarında histamin 1'in bağlandığı H₁ reseptörlerinin yanısıra histamin 2'nin bağlandığı H₂ reseptörlerinin de bulunduğu ve bu reseptörleri bloke edebilecek H₁ ve H₂ antihistaminlerinin birlikte verilmesi ile semptomların daha başarılı olarak giderilebildiği bildirilmektedir (6,7).

Bu verilerin ışığı altında kliniğimizde saptamış olduğumuz kronik idyopatik ürtikerli hastaların tedavisinde H₁ (Hidroksizin pomade) ve H₂ (Cimetidine) antihistaminiklerin kombine tedavisinin yalnızca H₁ antihistaminlerin kullanılmalardan daha etkili olup, olmadığını tesbit etmek amacı ile bir çalışma yapmayı uygun bulduk.

MATERYAL VE METOD

Materyalimizi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniğine 1 Eylül 1984-1 Mart 1985 tarihleri arasında baş vuran kronik idyopatik ürtiker tanısı konan 42 hasta oluşturmaktadır.

Çalışmamızda uyguladığımız metodlar şunlardır:

- 1- Anemnez ve fizik muayene
- 2- Rutin mikrobiyolojik, hematolojik ve biyokimyasal incelemeler
- 3- H₁ ve H₂ tip reseptör blokörleri ile placeboların uygulanması:

a) H₁ tip reseptör blokörü olarak Hidroksizin pomade (vistaril kapsül 25 mg.)

b) H₂ tip reseptör blokörü olarak Cimetidine (Simetin tablet 200 mg.) beyaz film kapsüllerde

c) Placebo tedaviler için içerisinde nişasta tozu yerleştirilen beyaz filmle kaplı kapsüller kullanıldı.

Tedavi rejimi şu şekilde düzenlendi:

İlk iki hafta süresince simetin placebo tabletler ve vistaril placebo tabletler günde dört defa verildi.

İkinci iki haftalık sürede, vistaril kapsül 25 mg. günde dört defa ve simetin plasebo tabletler günde dört defa verildi.

Üçüncü iki haftalık sürede, vistaril kapsül 25 mg. günde dört defa ve simetin tablet 200 mg. beyaz filmlere yerleştirilmiş kapsüller şeklinde günde dört defa verildi. İlaçların yemeklerden hemen sonra ve yatarken alınmaları önerildi. Hastalar iki haftalık aralıklarla ayaktan takip edilerek değerlendirildi.

BULGULAR

Vak'aların 19 (% 45,23) u erkek, 23 (% 54,76) ü kadın idi. Erkeklerin en küçüğü 14, en büyüğü 45 yaşında olup, yaş ortalaması 23,63 olarak bulundu. Kadınların en küçüğü 18, en büyüğü 58 yaşında olup, yaş ortalaması 25,91 idi. Bütün olguların yaş ortalaması 27,77 olarak bulundu. 20-40 yaş grubunda 31 (% 73, 80) olgu vardı (Tablo-1).

Kronik idiopatik urtikerli olguların hastalık süresi 14 (% 33,33) ü kadın 18 (% 42,85) i erkek olmak üzere 32 (% 76,19) olguda bir yıldan daha azdı.

Araştırmamızdaki olgularda lezyonların genellikle ilk başlangıç yeri 26 (% 61, 91) olguda gövdede, 6 (% 14, 29) olguda yüz ve boyunda, 10 (% 23,80) olguda kollar ve bacaklarda idi. Üç olguda pozitif aile hikayesi vardı. Kronik urtiker'e ilaveten beş (% 11,90) saman nezlesi, üç (% 7,14) olguda kontakt dermatitis tesbit edildi. 39 (% 92,85) hasta mevcut hastalığı nedeni ile daha önceden Benadrly, Antistine, İncidal ve Lonjifen gibi ilaçlar almışlardı.

Aktif tedavi programına almış olduğumuz hastaların tedavileri esnasında dokuz (% 21,42) unda ilaçlara ait hafif yan etkiler gözlemlendi. Bu yan etkiler beş (11,90) inde uykusuzluk, iki (% 4,76) sinde bulantı, bir (% 2,38) inde baş ağrısı ve bir (% 2,38) in de ağız kuruluğu şeklinde idi.

Tablo-1: Kronik idiopatik urtikerli olguların yaş grupları ve cinsiyetlerine göre dağılımları

Yaş grupları	Cinsiyet				Toplam	
	Erkek		Kadın			
	Olgu sayısı	%	Olgu sayısı	%	Olgu sayısı	%
10—19	5	11.90	2	4.76	7	16.66
20—29	10	23.81	15	35.71	25	59.52
30—39	2	4.76	4	9.53	6	14.29
40—49	2	4.76	1	2.38	3	7.14
50—59	—	—	1	2.38	1	2.38
Toplam	19	45.23	23	54.76	42	99.99

42 olguda kabarıklık sayısı, kaşıntı süresi ve şiddeti yönünden hidrosizin pomate + Cimetidine ile Hidrosizin pomate plasebo + Cimetidine plasebo karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bir düzelme tesbit edildi (Tablo 2).

Tabla- 2: Tedavi Sonuçları

Tedavi şekli	Düzelme		Değişmeme		Toplam	
	Olgu sayısı	%	Olgu sayısı	%	Olgu sayısı	%
H ₁ aktif+H ₂ aktif	24(12)	57.14	18 (30)	42.86	42	100.0
H ₁ plasebo+H ₂ plasebo	—(12)	—	42 (30)	100.0	42	100.0
Toplam	24		60		84	

X²= 22.6 SD=1 p < 0.01

Olgularımızda kabarıklık sayısı, kaşıntı süresi ve şiddeti yönünden hitrosizin pimete + Cimetidine plasebo ile Hidrosizin pomade plasebo + cimetidine plasebo karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bir düzelme tesbit edildi (Tablo 3).

Tablo- 3: Tedavi sonuçları

Tedavi şekli	Düzelme		Değişmeme		Toplam	
	Olgu sayısı	%	Olgu sayısı	%	Olgu sayısı	%
H ₁ aktif+H ₂ plasebo	22 (11)	52.39	20 (31)	47.61	42	100.0
H ₁ plasebo+H ₂ plasebo	— (11)	—	42 (31)	100.0	42	100.0
Toplam	22		62		84	

X²= 29.8 SD= 1 P < 0.01

Olguların kabarıklık sayısı, kaşıntı süresi ve şiddeti ile tarafımızdan yapılan genel klinik değerlendirmede hidrosizin pomate + Cimetidine ile hidrosizin pomade + Cimetidine plasebo karşılaştırıldığında iki program arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark olmadığı tesbit edildi. (Tablo 4).

Tablo- 4: Tedavi sonuçları.

Tedavi şekli	Düzelme		Değişmeme		Toplam	
	Olgu sayısı	%	Olgu sayısı	%	Olgu sayısı	%
H ₁ aktif+H ₂ aktif	24 (23)	57.14	18 (19)	42.86	42	100.0
H ₁ aktif+H ₂ plasebo	22 (23)	52.39	20 (19)	47.61	42	100.0
Toplam	46		38		84	

X²= 0.19 SD= 1 P > 0.01

Hastalara yapılan diğ er biyokimyasal, mikrobiyolojik ve hemotolojik tetkik-lerin tümü normal sınırlar içerisindeydi.

TARTIŞMA

Dermatolojide tedaviye büyük direnç gösteren hastalıklardan biri olan kronik idiyopatik ürtiker, hem hastayı hemde hekimi uğraştıran bir problemdir. Ürtiker küçük kutanöz kan damarlarında sıvı transudasyonu ve lokalize vazodilatasyon neticesi oluşur. Birbirinden farklı bir çok mediatör vasküler permabilitiyi artırarak kabarıklara neden oldukları ürtikeryal reaksiyonlarda etyolojik faktörler sayılamıyacak kadar fazladır.

Dünyanın her yerinde görüldüğünün bildirilmesini karşın, genel popülasyon- da görülme sıklığı konusunda kesin bir bilgi yoktur. Günümüze kadar yayınlanan bildirilerde hastalığın kadınlarda erkeklere oranla daha sık görüldüğü, ancak bu oranların birbirine yakınlık gösterdiği bildirilmektedir (8,9).

Bizim çalışmamızda yaş ortalaması 27.77 olup, olgularımızın % 54.76 sı kadın % 45.23 ü erkekti. Olgularımızın % 59.52 si 20-29 yaş grubunda idi. Daha önce kliniğimizde yapılan bir araştırmada ürtikerin 20-29 yaş grubunda ve cinsine göre dağılımında sıklığın kadınlarda olduğu satanmıştı (10). İsveçte yapılan bir çalışmada (4) beş coğrafik bölgeden 34.475 hasta arasında ürtiker prevalansı erkekler için % 0.11, kadınlar için % 0.14 olarak tesbit edilmiştir. Olgularımızın hastalık süresini % 76.19 vak'ada bir yıldan daha az saptadık. William ve arkadaşları (2) hastalık süresini % 69 vak'ada bir yıldan az olarak tesbit etmişlerdir.

Hastalarımıza uyguladığımız tedaviler sırasında dokuz (% 21.42) olguda ilaçlara aid hafif yan etki görüldü. Tedavide değişiklik yapılmadı. Monroe ve arkadaşları (7) 18 olguluk serilerinde uyguladıkları H₁, H₂ antihistamin tedavi neticesinde yan etki tesbit etmemişlerdir.

Histamin reseptörlerinin iki tipi mevcut olup, ilki (H₁ tip reseptörler) histaminin sebep olduğu artmış vasodilatasyon ve düz kas kontraksiyonunun kontrol eder. H₁ tip reseptörler standart antihistaminler tarafından inhibe edilirler. İkinci tipi (H₂ tip reseptörler) gastrik sekresyonunu atriyal kontraksiyon ve uterus kontraksiyonunu gibi standart antihistaminler tarafından bloke edilmeyen cevaplarda aracılık yaparlar (11). H₂ tip reseptörler Cimetidine, Bromamide, methiamide ve Ranitine tarafından inhibe edilirler. Son yıllardaki çalışmalar ile Cimetidine, histamine cevaben meydana gelen hem kabarıklığı, hemde eritemi anlamlı ölçüde süprese ettiği gösterildi (7). Hutchoroft ve arkadaşları (11) maymunlarda intradermal histamin verilerek meydana gelen cevapta H₁ ve H₂ tip antihistaminlerin etkilerini araştırarak kombine halde verilmesinin daha etkili olduğunu gösterdiler. Commens ve Greavens (12) kronik idiyopatik ürtikerli 19 hastada yaptıkları çalışmada Chlorferinamin ve Cimetidine kombinasyonu ile yalnız Chlorferamin vermenin herhangi bir avantajını tesbit edemediler. Cook ve Shuster (13) kronik ür-

tikerli 15 olguluk bir çalışmalarıyla H₁ ve H₂ antihistamin kombine tedavisinin ilave bir fayda sağlamadığını gösterdiler. Matthews ve arkadaşları (14) 10 dermografizm şeklinde kronik ürtikerli olguda H₁ ve H₂ antihistamin kombinasyonunun yalnızca H₁ antihistamin tedavisine oranla istatistiki olarak daha etkili olduğunu gösterdiler.

Araştırmamızda hidroksizin pomade (H₁ antihistamin)+Cimetidine (H₂ antihistamin) plasebo tedavisi ve Hidroksizin pomade (H₁ antihistamin)+Cimetidine (H₂ antihistamin) kombinasyonu şeklinde ki her iki tedavi programlarıyla da günlük olarak ürtikeryal kabarıklık sayısında, kaşıntı süresi ve şiddetinde belirgin bir düzelme sağlanmıştır.

Hidroksizin pomade+Cimetidine tedavisi plasebo ile karşılaştırıldığında kabarıklık sayısında, kaşıntı süre ve şiddetinde istatistiki olarak anlamlı bir düzelme saptandı (P<0.01).

Hidroksizin pomade+Cimetidine plasebo tedavisi plasebo ile karşılaştırıldığında yine aynı şekilde kabarıklık sayısında, kaşıntı süre ve şiddetin de istatistiki olarak anlamlı bir düzelme tesbit edildi (P<0.01).

Ancak araştırmamızda hidroksizin pomade+Cimetidine tedavisi, Hidroksizin pomade+Cimetidine plasebo verilerek elde edilen tedavi sonuçları ile karşılaştırıldığında iki aktif tedavi programı arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark olmadığı tesbit edildi. (X²=0.19 SD=1 P>0.01).

Böylece bizim sonuçlarımız kronik idiyopatik bazı olgularda semptomların rahatlaması yönünden hidroksizin pomade (H₁ tip antihistamin)nin etkinliğini doğrular. Fakat bu hastaların tedavisinde Cimetidine (H₂ antihistamin) ile birlikte kombine olarak verilmesinin daha etkili olduğunu gösteremedik.

Kronik idiyopatik ürtikerin tedavisinde kesin bir söz söyleme olanaksız olup, geniş kapsamlı laboratuvar tetkiklerinin yapılabileceği yeni çalışmalara gereksinim duyulacağı kanısındayız.

SUMMARY

Comparison of combined and single H₁ and H₂ blockers in treatment Chronic Idiopathic Urticaria

In this study we have examined from 1 September, 1984, to 1 March 1985, the effects of H₁ (25 mg. Vistaril cap.) and H₂ (200 mg. Simetin tab.) histamin antagonists on 42 chronic idiopathic urticaria, in Dermatology department of Atatürk University Medical School.

The results obtained by examination of 42 patients comparison of combined and single H₁ and H₂ blockers therapy were very good but were not statistically significant. When the comparison of the effects of H₁ and H₂ histamine antagonists and plasebo therapies were statistically significant.

YARARLANILAN KAYNAKLAR

- 1- Tat. A.L. ve arkadaşları: Deri ve Zührevi Hastalıkları. Ankara, Yargıcıoğlu mad. 1977, 224, 226.
- 2- William, A. et al: Diagnosis of chronic urticaria. *Int. J. Derm.* 17/8, 616-127, 1978.
- 3- Fitzpatrick, T.B. et al.: *Dermatology in General Medicine*, Second Ed. New York Mc Graw-Hill Book Company, 1979, pp. 532-541.
- 4- Juhlin, L.: Recurrens Urticaria. *Int. J. Derm.* 15: 271-275, 1980.
- 5- Majraic, W. et al.: Laboratory test in chronic urticaria. *JAMA*, 243: 1644-1646 1980.
- 6- Phanuphak, P., and Kohler, P.F.: Treatment of chronic idiopathic urticaria with combined H₁ bloklers. *Excerpta Medica Dermatology and Venerdlogy*. 13 (36. 10). Abst. 80: 1982.
- 7- Monroe, EW et al.: Combine H₁ antihistamine therapy in chronic urticaria. *Arch. Derm.* 117: 404-407, 1981.
- 8- Tunalı, Ş., Lav, . Murat, A. Ürtiker ve intra epidermik testlerden elde edilen sonuçlar. 5 Ulusal Dermatoloji kongresi, Ankara 1974, 201-211.
- 9- Monroe, EW et al.: Urticaria. *Arch. Dermatol.* 113: 80-89, 1977.
- 10- Ural, A., Güngör, K.: Ürtiker oluşumunda rolü bulunan etkenlerin araştırılması, Atatürk Üniv. Tıp Bülteni 15/2: 141-145, 1983.
- 11- Hutchorott, BJ. et al.: The effects of H₁ and H₂ receptor antagonism on the response of monkey skin to intra-dermal histamin, revers type anaphylaxis and passive cutaneous anaphylaxis. *J. All. Clin. İmmunol.* 63: 376-382, 1979.
- 12- Commens, CA., and Greaves, MW: Cimetidine in chronic idiopathic urticaria: a randomized double-blind study. *Br. J. Derm.* 99: 675-679, 1978.
- 13- Cook, J. and Shuster, S.: Lack of effect of H₂ bloker in chronic urticaria. *Br. J. Derm.* 101: 21-22, 1979.
- 14- Matthews, C., Bose, JW., Warin, RP., and Storari, F.: The effect of H₁ and H₂ histamine antagonists on symptomatic dermoğrafizm, *Br. J. Derm.* 101: 57-61, 1979.