

ASTMANIN PATOGENEZİNDE HİSTAMİN VE RESEPTÖRLERİNİN ROLÜ (x)

D1. Mecit SÜERDEM (xx)

Histaminin astma patogenezindeki rolü ilk defa 1919 yılında Dale ve Laidlaw'un çalışmaları ile anlaşıldı. Bu araştırmacılar, laboratuvar hayvanlarında int-ravenöz histamin enjeksiyonu ile respiratuar distres ve bir anafilaktik reaksiyon oluşturdular. Bundan sonraki yıllarda yapılan çalışmaların neticesinde; bir astmatik cevabın ortaya çıkışında histaminin çok önemli bir rol oynadığına ve astmada kan histamin seviyelerinin tayininin önemli olduğuna dikkat çekildi.

Akut astma nöbeti esnasında, invivo kan histamin ölçümleri hakkında değişik neticeler ortaya çıktı. Bazı araştırmacılar, kan histamin seviyesinde artış olduğunu iddia etmelerine rağmen, diğer bazı araştırmacılar bu bulguların tekrar incelenmesine yol açtılar. Bu tutarsız sonuçlar, histamin tayinlerinin hassas olmamasına bağlanmaktadır. Ancak, son yıllarda sensitif radioenzimatik metodların gelişimi ile daha tutarlı plazma histamin seviyeleri tespit edilebildi. Fakat araştırmacıların farklı radioenzimatik metodları kullanmaları nedeniyle yine zıt sonuçlar rapor edildi.

Barnes ve arkadaşları, astmatiklerde gece saatlerinde plazma epinefrini ve ekspiratuar akım hızlarında bir düşme ile birlikte plazma histamininde artış gösterdiler. Ayrıca astmatik hastalarda, nokturnal semptomların mevcudiyeti ilgi çekti ve geceleri histamine karşı sensitivite artışı olduğu gösterildi.

Artmış plazma histamin seviyesinin, mast hücre dergranülasyonunun bir indikatörü olduğu şüphelidir. Çünkü, sirküle histaminin çoğu bazofillerin içinde bulunur ve akut astmada sirküle histaminle ilişkili olan bazofil ve eozinofil miktarında artış kesin değildir. Bununla beraber, son çalışmalar; en azından egzersize bağlı astmada plazma histamininin pulmoner mast hücre degranülasyonu için iyi bir işaretçi olmadığını göstermiştir. Bütün bu çalışmalar, astmanın önlenmesinde histamin antagonistlerinin etkisini incelemek için yapılmıştır.

(x) "White, j., Eiser, N.M.: The role of histamine and its receptors in the pathogenesis of asthma. Br j Dis Chest (1983) 77,215" den kısaltılmış çeviri.

(xx) Atatürk Ün. Tıp Fak. Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı Uzmanı.

Histaminin astmanın patogenezinde rol aldığı düşünülmesi, spesifik histamin antagonistleri için çok sayıda araştırmaya yol açtı. 1940'ların başında saman nezlesi, ürtiker ve allerjik rinitin tedavisi için geliştirilen toksisitesi azaltılmış antihistaminiklerin astmada kullanılması ile pozitif neticeler elde edilemedi. Ayrıca bu ilaçların santral sinir sistemi üzerine yan etkileri de kullanımlarını sınırladı.

Bu olumsuz sonuçlara rağmen, antihistaminiklere olan ilgi, uygun dozda (effektif bronkodilatasyon sağlayabilen) paranteral antihistaminiklerin demontre edilmesi ile yeniden canlandı. Booij-Nord ve arkadaşları, 50 mg thiazinamiumu intramüsküler vermekle isoprenalinin 2 püff aerosülünden daha etkili ZVK₁ (1 saniyelik zorlu vital kapasite) artışı tespit ettiler. Popa, intravenöz chlorpheniramine vermekle 5.5 mg/kg dozunda aminofilin ile aynı derecede bronkodilatasyon oluşturdu. Fakat, yüksek orandaki uyusukluk ve uyuklama bu ilaçların klinik uygulanmasına engel oldu.

İnhale antihistaminikler ise, irritan olmaları ve bu nedenle bronkospazma yol açmaları nedeniyle ümit verici olmadılar. Sadece clemastine ile salbutamole benzer bir bronkodilatatör etki gösterildi. Ancak etkinin başlangıcı yavaş ve maksimum cevaba geç ulaşıyordu.

Değişik çalışmalar, deneysel olarak oluşturulan bronkospazmın üzerine antihistaminiklerin koruyucu etkisini göstermişlerdir. İntravenöz chlorpheniraminin normal ve astmatiklerde histamine bağlı, atopik astmatiklerde ise antijene bağlı bronkospazmı önlediği gösterilmiştir. Keza inhale edilen diphenhydramine, chlorpheniramine ve clemastinin bronşları histaminin salınımının etkisine karşı koruduğu gösterilmiştir. Bunlara ilaveten, inhale clemastine ve intravenöz chlorpheniramine ile egzersize bağlı astmaya karşı bir takım koruyucu etkiler elde edilmiştir. Böylece değişik yollarla verilen antihistaminiklerin farklı astmatik hastalarda etkili olması, histaminin önemli bir mediatör olduğunu göstermektedir.

1966'da Ash ve Schild, histaminin kobay ileum ve bronkusunda mepyramine ile inhibe edilebilen etkisi yanında, mepyramine ile inhibe edilmeyen gastrik sekresyonun artışını ve tavşan uterusunun inhibisyonunun stimülasyonunu elde ettikleri zaman, histamin araştırmalarında heyecan verici bir gelişme ortaya çıktı. Böylece bu araştırmacılar, histaminin iki farklı tip reseptörü etkilediğini ileri sürdüler. Bu reseptörleri, mepyramine sensitif H₁ reseptörleri ve mepyramine rezistan H₂ reseptörleri olarak isimlendirdiler.

H₂ reseptörlere etki eden spesifik antagonistler sentez edilerek, peptik ülserde histaminin stimüle ettiği gastrik asit üretimini inhibe etmek için yaygın olarak kullanılmışlardır. H₂ reseptörlerin, bazı hayvan örneklerinde trakeobronşial ağaçta tespit edilmesi ve genelde bu reseptörlerin bronkodilatasyona aracılık ettiklerinin öğrenilmesi, H₂ reseptör antagonistlerinin astmatik hastalarda bronkospazm oluşturmaları tehlikesini ortaya çıkardı.

İnsan hava yollarında bronkodilatatör H_2 reseptörlerin mevcudiyeti ilk defa 1977'de Dunlop ve Smith'in invitro çalışmaları ile gösterildi. Buna ilaveten, H_2 reseptörleri vasıtası ile bir negatif feedback mekanizması sayesinde, insan lökositlerinden histaminin IgE aracılığına bağlı salınımının, ekzojen histamin ile inhibe edilebileceği bilinmektedir. Eğer insan akciğerindeki mast hücrelerinde H_2 reseptörler mevcut olsa; H_2 reseptör antagonistleri, bronşlarda antijen-antikor reaksiyonu esnasında histaminin salınımını artırarak bronkospazmı kolaylaştırabilirdi. Fakat Kaliner, insan bronşlarında mast hücreleri üzerinde H_2 reseptör gösteremedi.

İnvivo birçok çalışmada, H_2 reseptör antagonisti cimetidinin normal ve astmatiklerde bronşial tonüsü değiştirmediği gözlendi. Bununla beraber, bronkospazm üzerine cimetidinin etkisi hakkında zık görüşler de vardır.

İnsanlarda histaminin, H_2 reseptör yolu ile pulmoner vazodilatasyona ve bronşial müküs sekresyonda artışa sebep olduğu invitro çalışmlarla tespit edilmiştir. Böylece H_2 reseptör antagonizmi bronşial kalibre ölçümlerini indirekt olarak etkileyebilir.

Netice olarak; invivo çalışmlar, ekzojen histaminin hem cyclic AMP hem de cyclic GMP'de bir artış meydana getirdiğini ve H_1 reseptör antagonistlerinin cGMP'nin yapımını, H_2 reseptör antagonistlerinin ise cAMP'nin üretimini inhibe ettiğini gösterdi.