

ASTMA BRONŞİALE PROFİLAKSİSİNDE HİSTAMİNOPEXY'NİN ETKİNLİĞİ

Dr. Sedat DEMİR x
Dr. Cernal LÜLECİ x
Dr. Mehmet ALTINIŞIK xx
Dr. Pınar EGELİ xx
Dr. Hülya GÜVENCE xxx
Dr. Emir DÖNDER x

ÖZET :

Bu çalışmada 36 astmatik hastada histamin dihidroklorid+human gama globulin komsinasyonunun profilaktik etkileri incelendi. Bütün hastalar klinik ve akciğer fonksiyon testleri kullanılarak laboratuvar metotlarla tedaviden önce ve tedaviden sonraki bir yıl boyunca takip edildiler. Faydalı koruyucu etkiler bir yıl boyunca bütün hastalarda gözlemlendi. Histamin dihidroklorid+human gama globulin kombinasyonunun uygulaması kolay, ucuz ve etkili bir profilaksi yöntemi olduğu bu çalışma ile ortaya konuldu.

GİRİŞ

Astma Bronşiale çevre şartlarının bozulmasıyla giderek daha da önem kazanan, genellikle çocuk yaşlarda olmakla birlikte her yaşta görülebilen ciddi bir sağlık problemidir. Son yıllarda teşhis ve tedavisinde önemli gelişmeler olmakla birlikte etyolojik faktörler tamamiyle anlaşılamamış olup tedavisinde de her yönüyle mükemmel bir metot geliştirilememiştir. Astmada önerilen ideal tedavi semptomları uzun süreli kontrol etmeli uygulanımı kolay ve yan etkileri minimal olmalıdır. Patogenezin ve kriz oluşmasında mediatörlerin rollerinin ve strüktürlerinin anlaşılmasıyla yeni yeni tedavi metotları bildirilmektedir. Yeni farmakolojik ajanlar özellikle bu mediatörlerin sentezini, salınımı bağlanmasını ve hedef organdaki etkeliri azaltmaya yönelik (1).

Astma Bronşialede bugüne kadar bildirilen alışılmış profilaktik metotların yanı sıra, son yıllarda Histadestel (Histamin dihidrochlorid + Human gama globulin kombinasyonu) uygulamasının kolay, uzun süreli koruyucu etkili ve ucuz bir metot bildiren yayınlar bulunmaktadır. Bizde bu kombinasyonun etkilerini incelemek amacıyla Üniversitemiz Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları ve Göğüs Hastalıkları Polikliniklerine müracaat eden astma bronşialeli

x F. Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
xx F.Ü. tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı
xxx Elazığ Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Uzmanı

hastalara Histadestel tedavisi uygulayarak bir yıl süreyle takip ettek. Bu makalede çalışma sonuçlarımız anlatılmakta, gerek bu konuda ve gerekse diğer profilaktik metotlar hakkındaki literatür gözden geçirilmektedir.

MATERYAL VE METOD:

Çalışma grubuna alınan allerjik astmalı hastalar yaş, cins ve akciğer fonksiyon bozukluğunun derecesi bakımından bir sınırlamaya tabi tutulmadan araştırma kapsamına alındı. Vakalar, yaş ortalamaları 40.64 (± 13.47) olup, 7.07 (± 6.26) yıldır Astma bronşialeli ve 9 erkek 27 kadın hastada oluşmaktaydı. Hastalar ilk müracaatlarında subjektif şikayetler, fizik muayene bulguları, akciğer fonksiyon testleri ve diğer laboratuvar tetkikleri ile tanıları konularak, 3-6 ay arasında değişen sürelerle rutin tedavilerle takip edildikten sonra Histadestel tedavisine alındı. Çalışma grubuna alınan hastalar ilacın teminininde karşılaşılan güçlükler nedeniyle özellikle diğer rutin tedavilere ve profilaktik yöntemlere cevap vermeyen hastalar arasından seçildi.

Vakalara 12 mg human gama globulin, 0.15 mg Histamin dihidrochlorid kombinasyonu (Histadestel flk.) 4 gün ara ile cilt altına 3 defa enjekte edildikten 1 ay sonra aynı doz tekrarlandı. Kürden önce kür bitiminden hemen sonra, 1 ay, 3 ay, 6 ay, 9 ay ve 12 ay sonra tüm takip parametreleri değerlendirildi. Takiplerde Akciğer Fonksiyon testleri FUKUDADENSHI firmasının SPIROSİFT 500 model bilgisayarlı elektronik spirometresi ile alındı.

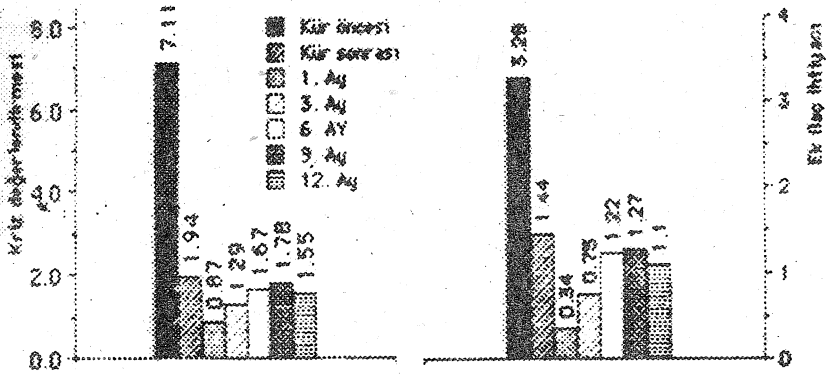
Takip açısından kolaylık sağlamak üzere hastaların kriz şiddet ve süreleri, kriz arası dispne, ökrüsük, balgam şikayetleri ve ek ilaç ihtiyaçları standardize edilerek her kontrolde aynı parametreler gözden geçirildi. Hastanın müracaatından önceki son bir ay içinde bir defa da olsa status varsa 4 puan, 2 saatten uzun süren ve ancak İ.V. bronkodilatatör veya steroid verilerek rahatlatılabilen ağır krizleri varsa 3 puan, 1-2 saat süreli oral veya inhalasyon tedavisi ile rahatalayan krizleri varsa 2 puan, 1 saatten az süren ve kendiliğinden geçen krizleri varsa 1 puan hiç kriz yoksa 0 puan verilerek son bir ay kriz skalası oluşturuldu (Şekil 1). Kriz arası dispne, öksürük, balgam şikayetleri kür öncesi ve sonrasında mevcut olup olmamasına göre pozitif veya negatif olarak değerlendirildi (Şekil 2). Ek ilaç ihtiyacı kortizon, bronkodilatatör, beta2 agonisti ve keskeptoran olmak üzere kullanılan ilaç sayısına göre belirlenerek kaydedildi (Şekil 1), kortikosteroid ihtiyacı olup olmadığı ayrıca belirtildi (Şekil 2). Her takipte akciğer fonksiyon testleri yapıldı, kür öncesi ve sonrası dönemlerde hasta kriz ile geldiğinde ACFT alınmadı ancak kriz rahatlatıldıktan sonra testler uygulandı. Bu şekilde bir standardizasyon yapılabileceği düşünüldü.

Tedavi genel olarak değerlendirildiğinde bir yıllık takipte birden fazla ek ilaca ihtiyaç, göstermeyen, kriz derecesi hafif, 5'den az krizi olanlar çok iyi cevaplı, İki ek ilaçla 5-10 arasında hafif, 5'den az orta şiddette krizi olanlar iyi cevaplı, 2'den fazla ilaçla bir yılda 5-10 orta şiddette krizi olanlar kısmen cevaplı, tedaviye ve ek ilaçlara rağmen kür öncesi duruma göre krizlerinde hiçbir değişiklik olmayanlar cevapsız olarak değerlendirildi.

Bütün sonuçlar istatistiki olarak varyans analizi metodu ile karşılaştırıldı.

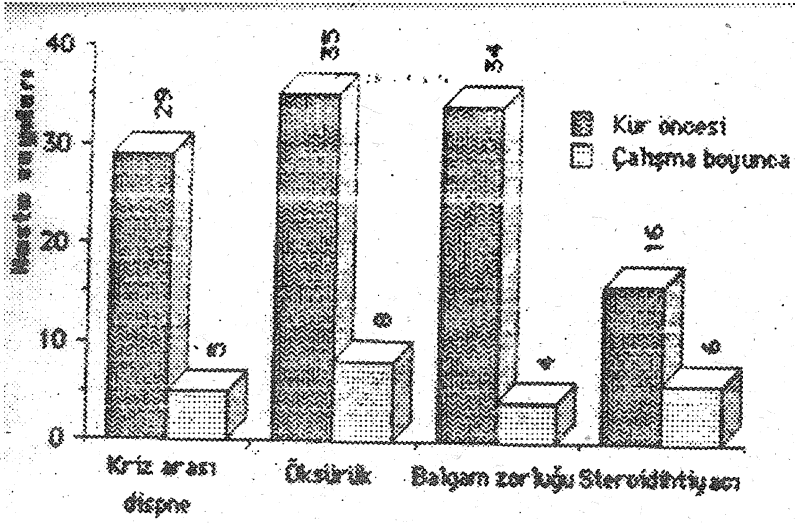
SONUÇLAR

İlk enjeksiyonu takiben 30-40 gün içerisinde hastalarda objektif ve sübjektif olarak ortaya çıkan düzelmenin ilerleyen aylarda da artarak devam ettiği ve 6. ayda en iyi noktasına geldikten sonra azalmaya başladığı (Tablo 1), ancak birinci yılın sonunda bile kür öncesi döneme göre önemli ölçüde iyilik sağlandığı gözlemlendi.



Şekil 1: Bir yıllık takipler boyunca A- Kriz durumu B- Ek ilaç ihtiyacı değerlendirilmesi

Kür başlamadan önce 7.11 ± 2.73 olan kriz durumu değeri kürün bitiminde 1.94 ± 2.43 , 6 ayda 1.67 ± 2.47 , 12. ayda 1.55 ± 2.06 iken (Şekil 1), kriz arası dispne kürden önce 29 hastada, sonra 5 hastada, öksürük kürden önce 35 hastada, sonra 8 hastada, balgam zorluğu kürden önce 34 hastada, sonra 4 hastada mevcuttu (Şekil 2).



Şekil 2: Kür öncesinde ve bir yıllık takipler boyunca hastaların subjektif şikayetlerinin değerlendirilmesi

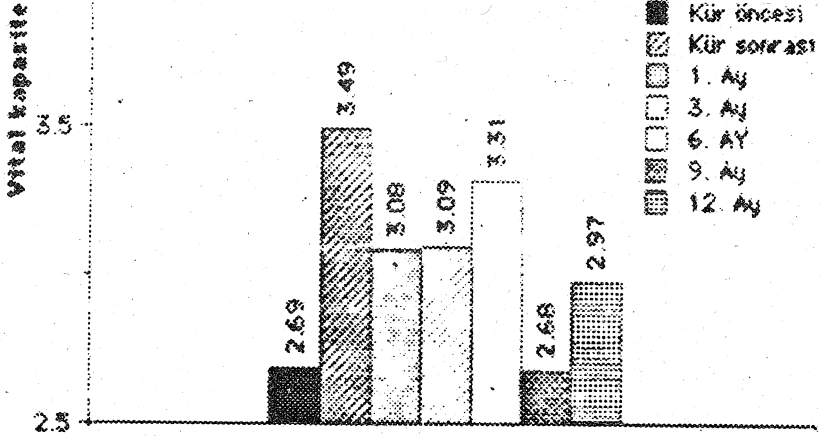
Histadestel tedavisinde önce ortalama 2.69 ± 0.81 sayıda ek ilaca ihtiyaç görülürken tedavi bitiminden hemen sonra kullanılan ek ilaç sayısının 1.44 ± 1.46 'ye 1. ayın sonunda 0.34 ± 1.22 'ye düştüğü ve bu düşüşün 6. aydan itibaren azalarak birinci yılın sonunda 1.1 ± 1.12 sınırlarında kaldığı görüldü (Şekil 1). Tedaviden önceki takiplerin herhangi bir aşamasında steroid ihtiyacı gösteren hasta sayısı 16 iken, tedaviden sonraki bir yıl içinde ne şekilde olursa olsun steroide ihtiyacı olan hasta sayısı 6'ya düşmüştü (Şekil 6).

Subjektif parametrelerin istatistiki anlamlılıkları kür öncesi ile kürden sonraki bir yıllık takiplere ait değerler arasında her parametre için ayrı ayrı olarak $p \leq 0.0001$ iken, kürden sonraki bir yıllık değerlerin kendi aralarındaki istatistiki anlamlılıkları kriz durumu ve ek ilaç ihtiyacında $p \geq 0.25$ olarak hesaplandı (Tablo 1).

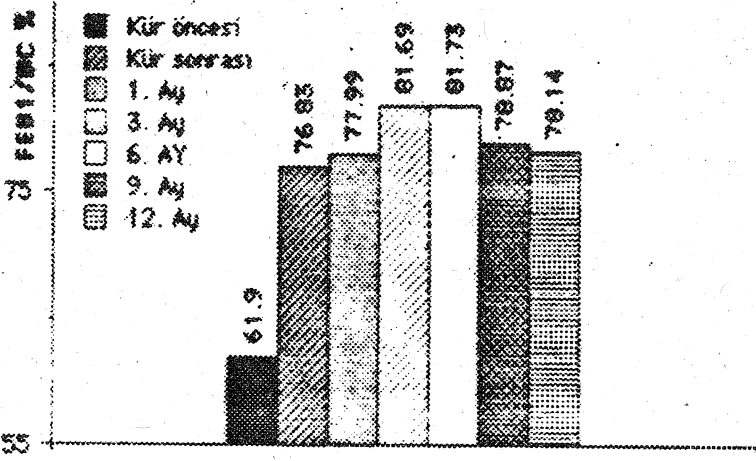
Objektif parametreler olarak kullanılan akciğer fonksiyon testlerinden vital kapasite değeri (Şekil 3) başlangıçta 2.69 ± 0.81 iken kür sonrasında 3.49 ± 0.74 , 6. ayda 3.31 ± 0.74 1. yılın sonunda 2.97 ± 0.94 olarak bulundu ($p \geq 0.010$). FEV1/VC (ŞEKİL 4) kür öncesi 61.9 ± 12.61 , sonrası 76.83 ± 10.23 , 1. ayda 77.99 ± 10.78 , 3. ayda 81.69 ± 9.85 , 6. ayda 81.73 ± 6.81 , 9. ayda 78.87 ± 15.27 ve 12. ayda 78.14 ± 11.54 olarak bulundu.

	Kür öncesi	Kür sonrası	1. Ay	3. Ay	6. Ay	9. Ay	12. Ay
Kriz Durumu	7.11±2.73	1.94±2.43	0.87±2.07	1.29±1.91	1.67±2.47	1.78±2.12	1.55±2.06
				p≤0.0001			
				p≥0.25			
Kriz arası Dispne	29 hasta			5 hasta			
				p≤0.001			
Öksürük	35 hasta			8 hasta			
				p≤0.001			
Balgam zorluğu	34 hasta			4 hasta			
				p≤0.0001			
Ek ilaç ihtiyacı	3.28±0.78	1.44±1.46	0.34±1.22	0.75±1.27	1.22±1.23	1.27±1.32	1.1±1.12
				p≤0.0001			
				p≤0.25			
Steroid ihtiyacı	16 hasta			6 hasta			
				p≤0.0001			
Vital kapasite	2.69±0.81	3.49±0.74	3.08±0.82	3.09±0.69	3.31±0.74	2.68±0.37	2.97±0.94
				p≥0.01			
FEV1/VC	61.9±12.6	76.8±10.2	77.9±10.7	81.6±9.8	81.7±6.8	8.8±15.2	78.1±11.5
				p≤0.0001			
				p≥0.25			
FEF 25-75	1.32±0.69	1.96±1.01	1.99±1.01	2.04±0.81	2.54±0.96	2.11±1.04	2.20±1.18
				p≤0.0001			
				0.10≤p≤0.25			
PEF	2.54±0.87	3.47±1.19	3.49±1.19	3.78±1.10	3.97±1.33	3.67±0.95	3.75±1.32
				p≤0.0001			
				p≥0.25			
MEF 50	1.58±0.74	2.29±1.19	2.38±1.16	2.60±0.91	2.91±1.15	2.64±1.20	2.71±1.38
				p≤0.0005			
				p≥0.25			
MEF 25	0.82±0.51	1.15±1.16	1.23±0.82	1.43±0.59	1.61±0.86	1.47±0.86	1.31±0.7
				p≤0.0005			
				p≥0.25			

Tablo 1: Hastaların kür öncesi ve bir yıllık takipleri boyunca elde edilen ortalama değerleri; İstatistiki sonuçlar varyans analiz metodu ile çıkarılmıştır.

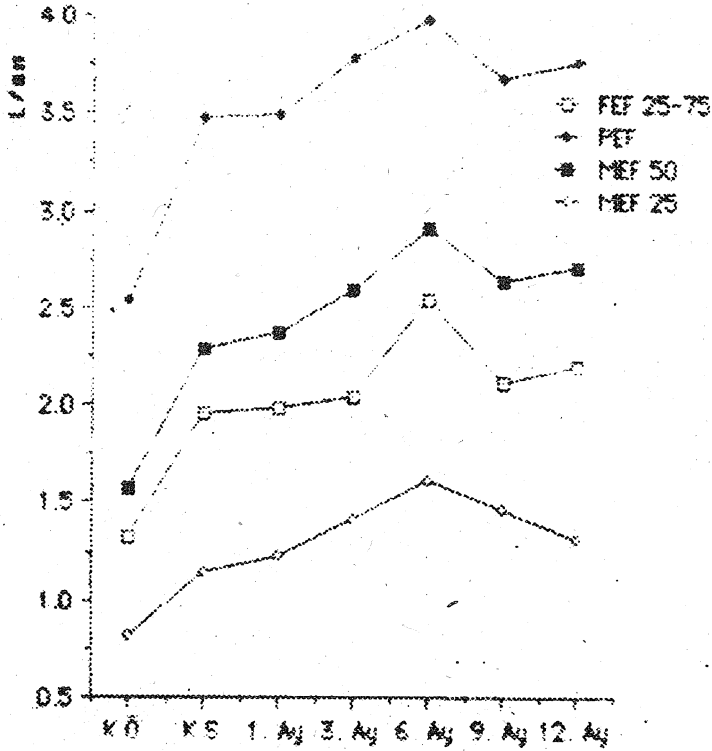


Şekil : 3 Hastaların çalışma boyunca vital kapasite değerleri



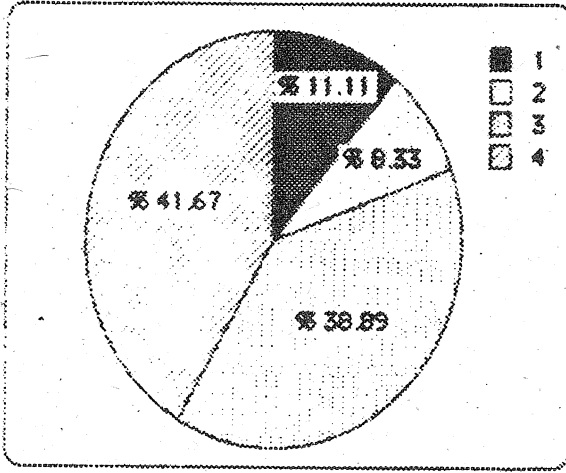
Şekil : 4 Hastaların çalışma boyunca FEV1/VC değerleri

Kür öncesi ile daha sonraki takip değerleri arasındaki istatistiki anlamlılık $p \leq 0.0001$ iken tedavi sonrası değerlerin kendi arasındaki istatistiki anlamlılığı $p \geq 0.25$ idi. Kriter olarak kullanılan diğer akciğer fonksiyon testleri FEF 25-75, PEF, MEF 50 ve MEF 25 değerlerindeki değişiklikler tablo 1 ve şekil 5'de özetlenmiş olup kürün bitimiyle birlikte elde edilen iyileşmenin bir yıl boyunca korunduğu görülmektedir. Bu değerlerin istatistiki anlamlılıkları ise kür öncesi ile sonrası değerler arasında $P \leq 0.005-0.0001$ arasında değişmekte olup kür sonrası değerlerin kendileri arasında istatistiki bir anlamlılık bulunamamıştır ($P \geq 0.25$).



Şekil 5: Çalışma boyunca FEF 25-75, PEF, MEF 50 ve MEF (L/sn) değerleri
(K.Ö: kür öncesi, K.S: Kür sonrası)

Çalışmamızda elde edilen akciğer fonksiyon testi değerleri çalışma grubumuzdaki hastaların yaş ortalamalarına göre normal kabul edilen akciğer fonksiyon testi değerleri ile karşılaştırıldığında tedavi öncesi değerlerin normallerden anlamlı olarak farklı olduğu ($p \leq 0.05$), tedavi sonrası değerler ile normal değerler arasında ise anlamlı bir farklılık olmadığı ($p \geq 0.375$) görüldü.



Şekil 6: Tedavinin genel değerlendirilmesi

- 1: Tedaviye cevap vermeyen 2: Tedaviye kısmen cevap veren
3: Tedaviye iyi cevap veren 4: Tedaviye çok iyi cevap veren

Sonuçlar genel olarak değerlendirildiğinde (Şekil 6) 15 hastanın tedaviye çok iyi cevap verdiği (% 41.67), 14 hastanın iyi cevap verdiği (% 38.89), 4 hastanın kısmen yararlandığı (% 11.11), 3 hastanın ise hiç etkilenmediği görüldü (% 8.33). Bu sonuçlar literatürde az miktarda yapılan diğer çalışmalarla da uygunluk göstermektedir.

Objektif ve subjektif değerlendirmelerin istatistiki sonuçları tüm olarak ele alındığında hastalarda tedavi bitimini takiben ortaya çıkan iyileşmenin bir yıl boyunca koruna bildiği anlaşıldı.

TARTIŞMA

Astma Bronşialede etyolojik faktörler tam olarak bilinmemesine rağmen, ekstresek grupta atakları provoke edenler polenler, ev tozları, çeşitli gıdalar gibi çevresel allerjenler, intrinsek grupta ise daha çok üst solunum yollarının virütik enfeksiyonları olmak üzere çeşitli enfeksiyonlar gibi içsel nedenlerdir. Astmatiklerin çok az bir kısmında dispne epizodları analjezik alımı eksersiz veya stresle de provoke edilebilir, ancak faktör ne olursa olsun temel patogenetik mekanizma bütün krizlerde aynı aşamalarda gerçekleşir. Krizin oluşmasında ilk aşama daha önce antijenle duyar hale gelmiş mast hücreleri ve bazofillerin yüzeyinde bulunan IgE reseptörlerinin spesifik antijenle birleşmesi, bunun sonucunda hücrelerden kimyasal mediatörlerin salınmasıdır. Bazı görüşlere göre bu mediatör ajanlar direkt olarak bronş düz kaslarına etki etmekte ve lokal cevapları ortaya çıkarmakta, diğer bazılarına göre ise kimyasal mediatörler adrenerjik ve vagal uyarılara

duyarlılığı değiştirerek bronkospazmı ortaya çıkarmaktadır. İnsanlarda ve çeşitli hayvan modellerinde yapılan çalışmalar kimyasal mediatörlerin esas kaynağının mast hücreleri ve dolaşan bazofiller olduğunu göstermektedir. En başta histamin olmak üzere serotonin, SRS-A (slow reacting substans of aneflaksy), platelet aktive eden faktör (PAF), anaflaksinin eozinofil kemotaktik faktörü (ELF-A) primer mediatörler olarak bilinmektedir. Prostoglandinler ve bradiknin ise sekonder mediatörler olarak rol oynamaktadırlar. Bir prostoglandin substati olan SRS-A daha çok mukosilyer aktivite, ödem ve endotelial permeabilite bozukluklarından sorumludur. Bronşlarda ortaya çıkan patoloji esas olarak düz adale spazmı, mukoza ve submukozada ödem, aşırı miktarda visküöz mukus salgılanmasıdır (1,2,3,4,5).

Astma blonşialede önerilen değişik profilaktik tedavi metotları yukarıda kısaca izah edilen mekânzmaları çeşitli noktalarda kırmak düşüncesine dayanmaktadır. bugün için bilinen en önemli profilaktik yöntemler immünoterapi, sodyum kromoglikat (kromolin) ve ketotifen gibi çeşitli antihistaminik ilaçların kullanılması olup son yıllarda antikolinerjik ilaçlar ve kalsiyum antagonistlerinin de etkili olabileceğinden bahsedilmektedir (2,3,6,7,8,9,10).

Kromolin lipofilik yapıda olduğunda gastrointestinal emilimi oldukça sınırlı bir madde olup esas etkisi mast hücrelerinden mediatörlerin salınımını engellemesidir. İnflamatuvar efektör hücrelerin özellikle eozinofillerin sayısında azalmaya yol açar IgE'ye bağlı lokal immün cevapları baskılar, bronşial lokal immün cevapları inhibe eder. Hem akut hemde kronik etki etkilere sahiptir. ELF-A üzerine baskılayıcı etkisi olduğ gibi akut hasarla meydana gelen mukosilyer transport mekanizmasının bozulmasını engeller, refleks ve ekzersizin ortaya çıkardığı krizlerde de etkilidir. Ancak gastrointestinal emilimin kısıtlı olması, taşiflaksi gelişebilmesi. bronkodilatatörlerle ve özellikle aminofilin grubu ile birlikte verildiğinde her iki ilaca ait yan etkilerinde artması kullanımındaki başlıca zorlukları içerir (7,9).

Ketotifen astma ve diğer allerjik hastalıkların profilaksisinde kullanılabilen benzooyoloheptathiopehene yapısında bir preparat olup oral ve parenteral verilebilir, ancak akut krizde etkisi yoktur. İnsanlarda antijene bağlı (antigen-induced) anafaktik cevapları (tip II) baskılar, atopik hastalarda reaginic tipteki bronşial, nöral gastrik ve dermal reaksiyonları inhibe etmektedir. Ketotifenin mast hücrelerinden ve eozinofillerden mediatör salınımını inhibe edici etkisi birçok insan ve hayvan modellerinde gösterilmiş olup ayrıca serum nötrofil kemotaktik faktöründe azaltmaktadır ancak tam izah edilemeyen bir sebeple antijenle uyarılmadan sonra bu faktörde oluşan artmaya etkisi yoktur. Ketotifenin antiastmetik etkisi sadece mediatör salınımının inhibisyonundan değil, mediator antagonezması etkisinden ve target organdaki mediatörlerin etkisinin inhibisyonundadır. Antikolinerjik ve antiserotoninik etkileride olup bu etkilerin ortaya çıkması için gerekli doz antihistaminik dozun yaklaşık 100 katı kadardır. Ketotifen β_2 agonistlerinin uzun süreli kullanımına bağlı olarak gelişen taşiflaksi üzerinede azaltıcı etkiye sahiptir. Hem intrensek hem ekstrensek astmada kullanılabilir ancak çocuklarda ve gençlerdeki etkisi orta ve ileri yaştakilere göre daha belirgindir (2,6,11).

İmmünoterapi, immünolojik kökenli hastalıkların tedavisinde bilinen antijen-

lere karşı organizmanın duyarlılığının azaltılması esasına dayanan birmetodur. Bu terapide küçük miktardaki antijeni yavaş artan dozlarda aylar boyunca vererek buna karşı toleransın artırılması sağlanır. Bu olay spesifik IgE veya allerjene karşı antikorların verilmesi olan gerçek desensitizasyonun hemen hemen zıddıdır (10).

İmmünoterapide öncelikle allerjen maddenin tespit edilmesi gerekir ki buda şüphelenilen antijenik materyelin küçük miktarlarda cilt altı, cilt içi gibi yollarla verilerek cilt testi ile veya radyoallergosorbant testi ile yapılır. Bazı vakalarda antijenin lokal verilmesi ürtiker, ocüler ve nazal semptomlarla tedavi veya hipotansiyon gibi sistemik cevaplarda yol açabilir ve bu açıdan immünoterapi bir noktada riskli bir tedavi şeklidir. Artan dozlarda allerjenin uzun süreli enjeksiyonu gözle görülür immünolojik değişikliklerle birlikte olup bu değişiklikler ekseriya klinik düzelme ile birlikte gider (3,7,10).

Cook ve arkadaşları tarafından yapılan ilk çalışmalar allerjen immünoterapisinde serumda ısıya dayanıklı bir faktörün oluştuğunu gösterdi, bu faktörün daha sonra IgE yapısında olduğu, antijeni bağladığı anlaşıldı ve blokan antikor olarak adlandırıldı. İmmünoterapide spesifik IgE antikorlarının miktarları tedaviden yıllar sonra düşmekte ancak bu antikordaki anamnestic reaksiyon mevsimsel stimülasyonlarla her yıl tekrarlamaktadır bu sebeple tedavinin her yıl tekrar ettirilmesi gerekmektedir. İmmünoterapiden sonra mast hücreleri ve bazofillerin antijene karşı oluşturduğu cevaplarda azalma olmakta aynı miktarda antijenle daha az mediatör açığa çıkmaktadır, bu aynı zamanda hücrelerin sayısal olarak azalmaları ile birlikte (10).

Allerjen immünoterapisi polenler, ev tozları gibi bazı tür antijenlerle yapılabilirdiği halde gıda ve ilaç allerjileri ile bazı hayvansal ürünlerde etkilidir ve semptomlarla immünolojik bulgular arasında korelasyon yoksa kontrendikedir (10).

1952'de Parot, Uguie ve Lasorde serumda histamini bağlayan proteinler olduğunu bildirdiler, daha sonraları diğer mediatörlerin de proteine bağlandığı ve bu proteinlerin immünoglobulin yapısında olduğu anlaşıldı. Parot ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kobay ileumunun 1µgr/ml histamindihidrochlorid+% 5 normal insan serumu ihtiva eden bir solusyona koyduklarında histaminin barsak segmenti üzerindeki etkilerinin % 30 civarında azaldığını gördüler, normal serum fizyolojik içinde aynı testi tekrarlandıklarında histamin etkilerinde hiçbir azalma bulunmadı. İnsan serumunun histamin etkilerini bu şekilde azaltması olayına histaminopexy denildi. Aynı yazarlarda daha sonraları yaptıkları çalışmalarda allerjik kişilerin serumlarını aynı yolla test ettiklerinde histaminin etkilerinde herhangi azalma görmediler, basit serum fizyolojiğe döndüğünde histaminin etkileri tekrar ortaya çıkarılabildiğinden histaminopexy olayının bir enzimatik yıkılma olmadığı histaminin serumda bir faktöre bağlandığı düşünüldü. 1967'de Further histaminopexy'nin düz adale kontraksiyonunu inhibe etmediğini hadisenin histamin bağlanmasından dolayı oluştuğunu destekleyen çalışmalar yaptılar. 1967'de

Guirgis serumda albüminle birlikte α ve β globulinleri ihtiva eden histamin bağlayan bir fraksiyon olduğunu gösterdi. Bu bulgular daha sonra bir çok araştırmacı tarafından da desteklendi ve serum histaminopexy olayı değişik farmakolojik metotlarla insan üzerinde de ölçüldü. Normalve astmatik şahıslardaki serum histaminopexy değerlerinin aynı olmadığı astmatiklerde serum histaminopexy değerinin normallerden belirgin olarak azalmış olduğu belirlendi. Daha sonra çeşitli klinisyenler tarafından yapılan çalışmalar astmatiklerde bozulmuş olan histaminopexy olayının düzeltilebilmesi için 1952'de Parrot'un yaptığı experimental çalışmadakine benzer bir teknikle Human globulin+histamin dihidrochlorid verilerek organizmanın bozulmuş olan serumda histamin bağlayabilme yeteneğinin yeniden kazandırılabilmesine yöneldi. Bu kombinasyonun uygun dozlarda ve aralıklarla verilmesiyle hastalarda klinik olarak belirgin bir düzelme ile birlikte serum histaminopexy olayının düzeldiği birkaç araştırmacı tarafından gösterildi. Burada verilen human μ globulin serumda histamini bağlamakta histamindihidrochlorid ise antijenik özellik göstererek yeni histamin bağlayan antikorlar oluşmasına yol açmaktadır. Böylece fizyolojik mekanizmaya en yakın bir tedavi şekli oluşmaktadır ki literatürde hastaların bir kısmında bir süre sonra organizmanın yeniden histamin bağlayan antikorlar yapma yeteneğini kazanmasıyla tam iyileşme olduğu bildirilmektedir (12,13,14,15,16,17,18,19,20,-21,22).

Ancak literatürde bildirilen yayınlar çok az sayıdadır ve ebu konuda daha klinik araştırmaların ve serum IgE düzeyleri, diğer mediatörlere olan etkilerin ölçülmesine yönelik immünobiyojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamız da bir klinik çalışma olup immünobiyojik yöntemlerle desteklenmemiştir. Sonuçlarımız literatürle belirgin bir uygunluk göstermektedir ancak önemli bir fark daha önceki çalışmacılar hasta grubu olarak çocuk yaş grubunu seçtikleri halde bizim hasta grubumuz 40.64 gibi oldukça ileri bir yaş grubunu kapsamaktadır ki bu yaş grubunda astma dışında çeşitli çevresel faktörlerin akciğer fonksiyonlarında zaten belli ölçülerde bozukluk yaptığı, tedavi ne kadar etkin olursa olsun akciğer fonksiyonlarının oluşan fibrotik değişikliklerden dolayı tam normale gelmeyeceği düşünülebilir. Ayrıca bu yaş grubu astmasının gerek kriz tedavisi gerekse profilaksiye çok iyi cevap vermediği bilinmektedir. Buna rağmen bir yıllık akciğer fonksiyon testi değerlerimiz göz önüne alındığında elde edilen değerlerin normallerden anlamlı olarak farklı olmadığı görülmektedir ki buda yöntemimizin değerini açıklıkla ortaya koymaktadır.

Histadestel tedavisi diğer profilaktik metotlarla karşılaştırıldığında onlara göre uygulanımı daha kolay olduğu görülmektedir. Öncelikle hastayı hergün ilaç almak külfetinden kurtarmakta, 2 defa yapılan kür tedavisi ile 1-2 yıl gibi uzun süre rahat ettirmekte ayrıca bir kısmında tam şifa sağlamaktadır. Hiçbir ilaçla etkileşimi olmadığı bu tedavi ile hemen bütün ilaçlar birlikte kullanılabilir. Önemli bir yan etkisi yoktur, çalışmamızda 2 vakada geçici oligomenore dışında yan etki görülmemiş 2. ve 3. enjeksiyonlarda normal olarak ortaya çıkan hafif dispne genellikle kendiliğinden kısa sürede geçmiş 7 vakada İV bronkodilatatör zerki gerekmiştir. Bu krizi rahatlatmak amacıyla hiçbir vakaya steroid uygulanmamıştır. Herhangibir hastalıkta kontrendikasyonu bulunmamaktadır. Ancak akut kriz

anında uygulandığında tedavi etkili olmamaktadır, nitekim bizim başarılı olmadığımız hastaların büyük kısmında kür kriz anında uygulanmıştı. Vücudun zaten var olan bir fizyolojik mekanizmasını harekete geçirmesi yönüyle fizyolojiye en yakın bir tedavi metodu olarak görülmelidir. Ekonomik olarak ele alındığında ise hem başkaca profilaktik metoda ihtiyaç, olmaması hemde kullanılan ek ilaç sayısını önemli ölçüde azaltması dolayısıyla tavsiye edilebilir niteliktedir.

Sonuç olarak değişik açılardan bakıldığında histadestal tedavisinin kolay, ucuz, emin, güvenilir ve diğer metotlara göre daha uzun süreli bir profilaksi yöntemi olduğu söylenebilir.

SUMMARY

EFFECTIVENESS OF HYSTAMINOPEXY IN THE RPROFILACTIA OF ASTHMA BRONCHIALE

In this study we evaluated that, profilactic effect of histamin dihydrochlorid+human gama globulin combination on the 36 asthmatic patients All the patients were evaluated clinic and laboratory methods using lung function tests before and after therapy along 1 year Usefull therapeatic effects was seen in this patiens over 1 year. We contributed that profilactia with combination of Histamin dihydrochlorid+human gama globulin is easy, inexpence and effective method.

KAYNAKLAR

- 1- Synopsis of Diseases of the Chest. Edit: Peter P., Robert G., WB Sounlders Company 1985
- 2- Speitser F.E. Epidemiological aspects of asthma Abthma series Collected edition. A Sandoz puplication Switserland, 1982
- 3- Stephen I., Wasserman M.D.: Future pharmacologic agents and maneuvers in asthma therapy. J. Allergy Clin. Immunol. August 1985
- 4- Sheldon G., Sigel M.D., Garry S., Rachelefsky M.D.: Asthma in infants and children: J. Allergy and Clin. Immunol. 76-1, 1985.
- 5- Bronniman S., Burrows B.: A Prospective study of the hystory of asthma. Remission and relapse rates: Chest 90-4 1986
- 6- Sidelnikov VM., Pashun TV., Pomytkina LR.: Comparative evaluation of the effectiveness of different methods of prophylactic treatment for children with bronchial asthma. Peditriia Apr 1985, 4
- 7- Gerardy J., Canny MD., Levison M.D.: Management of osthma A Canadian Perspective. Chest 90/5 Suppl. 1986

- 8- Christopler H., Fanta M.D.: Calcium Channel blockkrs in prophylaxis and treatment of asthma. *Am J Cardiol* 1985; 55: 202B-209B.
- 9- Leonard I.: Cromolyn sodium in the treatment of asthma: Coming of age in the United Satets. *J Allergy Clin immunol* 76, 2-2, 1985
- 10- Jordan N, Fink M.D.: Immunotherapy of asthma. *J. Allergy clin Immunol* Augus 1985.
- 11- Craps L.: Immunologic and Therapeutic aspects of Ketotifen. *Clin. Immunol.* 76: 2:2, August 1985
- 12- Porter J.F., Smith S.: The histamine binding power (histaminopexy) of serum from healty and asthmatic children. *Acta Allerygologica XXIV*, 1969
- 13- Liebhart J.- Najmark T., Lolepszy J., Nadobna G: Changes of hystaminopexy in patients with bronchial asthma and chronic urticaria after histaglobin administration. *Arch. Immunol. Ther Exp.* 34 p: 385-9, 1986
- 14- Chachaj W., Lolepazy M., J., Bartecka Z., Liebhart J., Liebhart E.: Histamine binding proteins in allergic diseasi. *arch Immunol Ther exp.* 1980 (6), p: 859-62
- 15- Berardi G., Fornaci M., Rossi R.: Our experience in the treatment of asthmatic syndromes in children with intradermal histaglobin and gamma globulin. *Minerva pediatri.* Mar 24 1970 22.
- 16- Porter J. F., Simth S.: The histamin binding power (histaminopexy) of serum from healty and asthmatic children. *Acta Allergol Nov 1969, 24 (4)*
- 17- Harune H., Takashima H., Kono M., Mayakawa H., Kobayashi N.: Studies on histaminopexy and serotonin opexy in normal and asthmatic children. *Alrerugi Nov 1968; 17 (11) p8 74-82*
- 18- Giusan AO., Kaprov VP.: Complex histaglobin and allergoid therapy of beasonal allergic diseases of the upper respiratory tract. *Vestn Otorinolaringol* Mar-apr 1983.
- 19- Rapaport Zh, Shvetskia A, Zinov'eva L.: Use of histaglobin in the treatment of bronchial asthma *Sov Med Jul 1973, 36 (7).*
- 20- Folina TV, Sokolova TS., Ziabkina AG., Kashtanova MG.: Effect of injections of hiztaglobin on serum antigammaglobulin levels in children with allergic disease. *Pediatria May 1970, 49 (5) p 33-7*
- 21- Berardi G., Fornacci M., Rossi R.: La nostra esperiensa nel trattamento con istaglobina e gamma globuline intradermica delle sindromi astmatiche del bambina. *Minerva pediatrica May 1969*

22- Sillatsu H., Hering 1.: Significance of histaminopexy in pulmonary tuberculosis. Scand J. respir Dis. 1968 p Suppl 65: 215