

Ketotifen'in Alerji Deri Testlerine Etkisi

EFFECT OF KETOTIFEN ON SKIN PRICK TESTS

Mehmet KARAAYVAZ*, Vedat KÖSEOĞLU**, Yavuz BAYKAL***, Ali ŞENGÜL****, Nejat OZANGÜÇ*****

* Yard.Doç. Dr.GATA Alerji Hastalıkları BD,
** Yard.Doç. Dr.GATA Çocuk Sağ 11ği ve Hastalıkları ABD,
*** Yard.Doç. Dr.GATA İç Hastalıkları BD,
**** Uzm. Dr.GATA İmmünoloji BD,
***** Prof. Dr.GATA Alerji Hastalıkları BD, ANKARA

ÖZET

Bu çalışma, ketotifenin 4 hafta gibi uzun süreyle kullanılmasının allergen ve histaminle yapılan deri testlerine etkisini ve bu etkinin devam süresini araştırmak amacıyla yapılmıştır. Çift kör ve placebo kontrollü yapılan çalışma sonuçlarına göre; ketotifen'in deri testlerini 4.haftaya kadar artan bir şekilde baskıladığı ve ilacın kesilmesi ile bu baskılanmanın gittikçe azalarak, 7. günde normale döndüğü görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Ketotifen, Deri testi

T Klin Tıp Bilimleri 1995, 15: 241-243

Ketotifen, çeşitli allerjik hastalıkların tedavi ve profilaksisinde kullanılan bir ilaçtır. H1 antihistaminik etkisi yanında, mast hücre stabilizasyonu etkisi de vardır (1-7). Bu nedenle uzun süre kullanılması tavsiye edilmektedir. Nitekim uzun süre kullanıldığı zaman kümülatif faydalı etkileri olduğu bildirilmiştir (1,2,6,7). Allerjen ve histaminle yapılan deri testlerinin ketotifen tarafından baskılandığı bilinmektedir (8-12). Bu konuda yapılan çalışmaların çoğu kısa süreli olan çalışmalardır (8-10). Uzun süre kullanılmasının deri testleri üzerindeki etkileri iyi araştırılmamıştır. Çalışmamız uzun süre (4 hafta) ketotifen kullanılmasının, deri testlerine etkisini ve bu etkinin devam süresini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

MATERYEL VE METOD

Bu çalışma GATA Alerji Hastalıkları B.D.'na başvuran, allerjik rinit ve bronşial astma tanısı konulan 40 hasta üzerinde, çift kör ve placebo kontrollü olarak yapılmıştır. Hastaların immünoterapi almamış, allergen ile yapılan deri testlerinin (+++++) ve alınan bütün ilaçların bir hafta önceden kesilmiş olmasına dikkat edilmiştir.

Geliş Tarihi: 22.03.1995

Yazışma Adresi: Mehmet KARAAYVAZ
GATA Alerji Hastalıkları BD,
Etlik, ANKARA

TKlin Tıp Bilimleri 1995, 15

SUMMARY

The aim of the study was to examine the effect of a four-week ketotifen treatment on skin tests, and how long it persists. According to the result of double-blind randomized study ketotifen suppressed the skin responsiveness increasingly for 4 weeks. After the drug had discontinued, this suppression decreased and disappeared in the 7th day.

Key Words: Ketotifen, Skin prick test

T Klin J Med Sci 1995, 15: 241-243

Çalışmanın başında, bütün hastalara ilaçsız olarak duyarlı olduğu bir antijen ve histamin ile prick uygulanmıştır. Daha sonra hastalar 20'şer kişilik iki gruba ayrılarak, bir gruba ketotifen 1 mg tb (2x1), diğer gruba placebo verilmiştir. İlaç başladıktan sonra hastalara 1,2,3,5 ve 7.günlerde, sonra haftada bir olmak üzere 4 hafta süreyle test yapılmıştır. Daha sonra ilaçlar kesilerek yine 1,2,3,5,7. günlerde ve 2.haftada deri testleri tekrarlanmıştır. Deri reaksiyonları testten 10-15 dakika sonra değerlendirilmiştir. Değerlendirme deride oluşan ödem ve eritem plağının birbirine dik en küçük ve en büyük çapları ölçüldükten sonra, ortalama çap hesaplanarak yapılmıştır (8,13-15).

İstatistiksel değerlendirmede eşler arası farkın önemlilik testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya yaşları 14 ile 52 arasında 15'i (%37.5) erkek, 25'i kadın (%62.5) 40 hasta katılmıştır. Ketotifen alan grupta yaş ortalaması 25.6±7.7, kontrol grubunda ise 27.2±9.2 bulunmuştur.

Ketotifen alan grupta antijenle deri testinin 1. gününde, ödemdeki baskılanma %33 oranında bulunmuştur. Bu baskılanma gittikçe artarak 7.günde %56'ya, 4.haftada %65'e ulaşmıştır (P<0.01). İlaç ke-

Tablo 1. Ketotifen grubunda antijenle yapılan deri testlerinin sonuçları (mm)

Tedavi Öncesi	Günler		1.gün	2.gün	3.gün	5.gün	7.gün	2.hafta	3.hafta	4.hafta
Ödem-14.2±2.1	Tedavi	ödem	9.5±1.1	8.5±0.9	7.9±0.7	7.1±0.7	6.2±0.7	5.6±0.6	5.1±0.5	4.9±0.5
	sırasında	eritem	24.1±3.6	21.2±3.1	18.3±2.6	15.0±2.7	13.7±2.6	13.3±2.6	13.1±2.9	12.9±2.6
Eritem-41.7±7.6	ilaç kesildikten	ödem	6.1±0.7	9.6±0.7	10.9±0.9	12.1±1.1	14.0±1.6	14.1±1.8	-	-
	sonra	eritem	17.7±2.7	26.9±2.9	31.2±3.0	36.8±4.1	41.2±6.1	41.1±6.7	-	-

Tablo 2. Ketotifen grubunda histaminle yapılan deri testlerinin sonuçları (mm)

Tedavi Öncesi	Günler		1.gün	2.gün	3.gün	5.gün	7.gün	2.hafta	3.hafta	4.hafta
Ödem-5.3±0.6	Tedavi	ödem	2.8±0.5	2.6±0.6	2.5±0.5	2.3±0.4	2.1±0.5	2.0±0.4	1.9±0.4	1.8±0.4
	sırasında	eritem	6.4±0.8	6.0±0.7	5.6±0.6	5.2±0.7	4.8±0.6	4.7±0.5	4.6±0.6	4.5±0.6
Eritem-13.8±1.6	ilaç kesildikten	ödem	2.1±0.4	3.4±0.5	4.2±0.7	4.8±0.6	5.2±0.7	5.2±0.7	-	-
	sonra	eritem	5.9±0.7	8.9±0.8	9.8±0.9	11.2±1.2	13.5±1.6	13.6±1.5	-	-

Tablo 3. Placebo grubunda antijenle yapılan deri testlerinin sonuçları (mm)

Tedavi Öncesi	Günler		1.gün	2.gün	3.gün	5.gün	7.gün	2.hafta	3.hafta	4.hafta
Ödem-12.4±1.5	Tedavi	ödem	12.0±1.4	12.8±1.6	11.9±1.2	12.2±1.4	12.6±1.1	12.5±1.4	12.4±1.3	12.2±1.4
	sırasında	eritem	35.8±5.8	37.1±5.7	34.7±6.0	36.2±6.1	37.0±5.8	37.2±5.6	36.4±6.1	36.3±6.2
Eritem-36.5±6.3	ilaç kesildikten	ödem	12.0±1.2	12.7±1.3	12.0±1.2	12.3±1.1	12.5±1.2	12.4±1.3	-	-
	sonra	eritem	35.6±6.1	37.0±6.2	35.6±6.3	36.4±6.0	36.8±5.9	36.7±5.9	-	-

Tablo 4. Placebo grubunda histaminle yapılan deri testlerinin sonuçları (mm)

Tedavi Öncesi	Günler		1.gün	2.gün	3.gün	5.gün	7.gün	2. hafta	3.hafta	4.hafta
Ödem-5.3±0.8	Tedavi	ödem	5.2±0.6	5.0±0.8	5.4±0.9	5.2±0.7	5.6±0.8	5.3±0.9	5.4±0.8	5.6±0.7
	sırasında	eritem	15.0±1.1	14.1±0.9	14.8±1.0	14.2±1.1	15.2±1.1	14.8±1.0	14.6±1.1	14.9±1.2
Eritem-14.7±1.2	ilaç kesildikten	ödem	5.3±0.8	5.5±0.8	5.1±0.7	5.6±0.9	5.3±0.7	5.4±0.8	-	-
	sonra	eritem	14.8±1.3	15.1±1.1	14.3±1.0	15.3±1.3	14.9±1.1	14.6±1.3	-	-

sildikten sonra baskılanma gittikçe hafifleyerek, 7.günde %1'e kadar azalmıştır. 7.gün ile 2.hafta sonuçları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

Eritem cevabındaki baskılanmanın biraz daha fazla olduğu görülmüştür. Birinci günde %42 olan baskılanma 7.günde %67'ye, 4.haftada %69'a ulaşmıştır (P<0.01). Yine ilaç kesildikten sonra baskılanma gittikçe azalarak 7.günde %1'e inmiştir. Ödem cevabında olduğu gibi, 7.gündeki eritem cevabı ile 2.haftadaki eritem cevabı arasında anlamlı fark görülmemiştir. 7.günde görülen baskılanmalar istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (p>0.05) (Tablo 1).

Aynı grupta histaminle yapılan deri testlerinde ödem cevabındaki baskılanma; %47'den başlayarak, 7.günde %61'e ve 4.haftada %66'ya ulaşmıştır (P<0.01). İlaç kesildikten sonra gittikçe hafifleyerek, 7.günde %2'ye inmiştir. Eritem cevabında ise tedavinin 1.gününde %53 olan baskılanma 7.günde %65'e 4.haftada %67'ye ulaşmıştır (P<0.01). Eritem de ilaç kesil-

dikten sonra gittikçe azalarak, 7.günde %2'ye düşmüştür. Her iki cevabın 7.gün ve 2.hafta sonuçları arasında fark görülmemiştir. 7.günde görülen baskılanmalar istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (P>0.05) (Tablo 2).

Placebo grubunda ise gerek antijen, gerekse histaminle yapılan deri testlerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır (Tablo 3, 4).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Ketotifen bronşial astma ve diğer allerjik hastalıkların tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Uzun süre kullanılmasıyla kümülatif etkileri görülmüştür (1,2,6,7). Çalışmamızda bu şekilde uzun süre kullanılmasının, deri testlerine olan etkileri araştırılmıştır. Çalışmamızda ketotifenin 4.haftaya kadar gittikçe artan bir inhibisyona neden olduğu görülmüştür.

Wang ve arkadaşları tarafından 2 mg tek doz ketotifenin histamin, kodein ve allerjenlerle yapılan deri testlerine etkisi araştırılmıştır. İnhibisyonun 4-24 saatte en yüksek olduğu ve 72 saatte deri cevabının normale döndüğü bildirilmiştir. Eritem cevabındaki baskılanmanın, ödeme göre daha fazla olduğu tesbit edilmiştir (9). Esau ve arkadaşlarının çalışmasında ise ketotifenin, deri testlerini clemastine eşit olarak baskıladığı bildirilmiştir (10). Saraçlar ve arkadaşlarının çalışmasında ise tedaviden önce ve 1 haftalık ketotifen tedavisinden sonra (22. saat ve 96. saat) deri testleri yapılmıştır. Eritemde %34 ve ödem plağında ise %18 oranında baskılanma görülmüştür (8).

Mansfield ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dermografizmi hastalarda, ketotifen ve klorfeniramin'in histamin ve dekstrameterfan'la yapılan deri testlerine etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada da ketotifen 4 hafta kullanılmış, fakat antijenle deri testleri yapılmamıştır. 2. haftada her iki ilacın da deri testlerini eşit şekilde etkilediği tespit edilmiştir. Fakat, daha sonra ketotifenin 4 haftaya kadar artan etkisi olduğu görülmüştür (11). Bu sonuçlar bizim çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir.

Çalışmamızda tedaviden önce, tedavi sırasında ve tedaviden sonra deri testleri yapılmıştır. Ayrıca, test uygulamaları diğer çalışmalarda intradermal yapıldığı halde, bizde prick test uygulanmıştır. Prick test en sık kullanılan metod olduğu için tercih edilmiştir.

Sonuçlarımıza göre, gerek ödem, gerekse eritem cevabında 4.haftaya kadar artan bir baskılanma görülmüştür. Diğer çalışmalarda olduğu gibi eritem cevabında baskılanma daha fazla bulunmuştur. Histaminle yapılan deri testleri diğer çalışmalarda olduğu gibi biraz daha fazla baskılanmış! ilaç kesildikten sonraki sonuçlarımızdan ilk 24 saatteki baskılanmanın, Saraçlar ve arkadaşlarının sonuçlarına göre daha fazla olması, bizim ilacı uzun süre kullanmamızın etkisi olarak yorumlanmıştır.

Testlerdeki baskılanma 7.güne kadar azalarak, önemsenmeyecek seviyelere inmiştir. 7.gün ve 2.hafta sonuçları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

Sonuç olarak ketotifenin deri testlerini 4. haftaya kadar artan bir şekilde baskıladığı ve tedavinin kesilmesi ile 7.günde sonuçların normale döndüğü görülmüştür. Bu nedenle ketotifenin uzun süreli kullanılmasının daha faydalı olacağı ve deri testlerinden 7 gün önce kesilmesi gerektiği kaşınına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Grand SM, Goa KL, Fitton A, Sorokin EM. Ketotifen. *Drugs* 1990; 49(3):412-48.
2. Craps L. Immunologic and therapeutic aspects of ketotifen. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76:389.
3. Beumer M. Bronchial reactivity in asthma to inhaled histamine drug prevented with ketotifen. *Respiration* 1979; 37:271-5.
4. Wuetrich B, Padielovucz P, Debelic M. The protective effect of a new oral antihistaminic agent (Ketotifen 20-511) against experimentally induced bronchospasm (5 different models) *Int J Clin Pharmacol Res* 1978; 16:424-9.
5. Szczeklik A et al. Inhibition by ketotifen of idiosyncratic reaction to aspirin. *Allergy* 1980; 35:421.
6. Gobel P. Efficacy and tolerability of ketotifen in the long term prophylactic treatment of bronchial asthma in children. *Pharmacotherapeutics* 1979; 2/3:153-7.
7. Podieski WK, Zelenak MT, Schmidt JL. Long term trial of ketotifen in bronchial asthma. *Ann Allergy* 1984; 52:406-10.
8. Saraçlar Y, Tuncer A, Adalıoğlu G, Doğançcı T, Tomaç N. Bronşial astmalı çocuklarda ketotifenin deri testlerine etkisi. *Çocuk Sağ ve Hast Dergisi* 1989; 32:187-92.
9. Wang SSM et al. Suppressive effects of oral ketotifen on skin responses to histamine, codeine, and allergen skin tests. *Ann Allergy* 1985; 55:57-61.
10. Esau S, Carpio J, Martin JG. A comparison of the effects of ketotifen and clemastine on cutaneous and airway reactivity to histamine and allergen in atopic asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74:270-4.
11. Mansfield LE et al. Inhibition of dermatographia, histamine, and dextromethorphan skin tests by ketotifen. A possible effect on cutaneous vascular response to mediators. *Ann Allergy* 63:201-6.
12. Okayama Y, Church MK. Comparison of the modulatory effect of ketotifen, sodium cromoglycate, procaterol and salbutamol in human skin, Lung and Tonsil mast cells. *Int Arch Allergy* 1992; 97:216-25.
13. Tuncer A, Saraçlar Y, Özkaragöz K, Adalıoğlu G. Cromolyn Sodium'un atopik bünyeli çocuklarda deri testlerine etkisi. *Çocuk Sağ ve Hast Dergisi* 1976; 19:215-20.
14. Cook TJ et al. Degree and duration of skin test suppression and side effects with antihistamines. *J Allergy Clin Immunol* 1973;51:71-7.
15. Galant SP, Bullock J, Wang D, Maibach HI. The inhibitory effect of antiallergy drugs on allergen and histamine induced wheal and flare response. *J Allergy Clin Immunol* 1973; 51:11-21.