

Üremik Pruritusda Ketotifen ile Ketotifen ve Loratadin Tedavisi

KETOTIFEN VERSUS KETOTIFEN PLUS LORATADINE TREATMENT IN UREMIC PRURITUS

Osman KÖSE*, Kayser ÇAĞLAR**, Ali Rıza GÜR***, Müjdat YENİCESU****, Abdulgaffar VURAL*****

* Doç.Dr., Gülhane Askeri Tıp Akademisi Dermatoloji AD,
** Yrd.Doç.Dr., Gülhane Askeri Tıp Akademisi Nefroloji AD,
*** Prof.Dr., Gülhane Askeri Tıp Akademisi Dermatoloji AD,
**** Doç.Dr., Gülhane Askeri Tıp Akademisi Nefroloji AD,
***** Prof.Dr., Gülhane Askeri Tıp Akademisi Nefroloji AD, ANKARA

Özet

Amaç: Bu çalışmada üremik pruritusda Ketotifen ile Ketotifen + Loratadin kombinasyonunun tedavi etkinliği ve güvenirliliği saptanmaya çalışılmıştır.

Materyal ve Metod: Hemodializ ünitesine devam eden 38 erişkin hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalara 6 hafta boyunca ketotifen tablet 2 mg/gün ya da ketotifen 2 mg/gün ve loratadin 10 mg/ gün olarak verilmiştir. Hastalar pruritus şikayetlerine göre 1-6 arasında skorlanarak tedaviden önce, 3 hafta sonra ve tedavi sonunda değerlendirilmişlerdir.

Bulgular: Tedaviyi tamamlayan ketotifen alan 20 hasta ile ketotifen ve loratadin alan 18 hastanın tedavi sonuçları olarak değerlendirildiğinde her iki tedavi yönteminin oldukça başarılı olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). İki tedavi yöntemi arasında belirgin bir fark belirlenmemiştir ($p>0.05$).

Sonuç: Üremik pruritusda mast hücre stabilizasyonu önemli bir yer tutmaktadır. Bu çalışmada ketotifen ve ketotifen ile loratadin kombinasyonu oldukça başarılı bulunmuşlardır. Her iki ilaç üremik pruritusda başarılı bir şekilde kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler : Üremik pruritus, Ketotifen, Loratadin

T Klin Dermatoloji 2003, 13:1-3

Summary

Purpose: In this study , we aimed to detect the effectiveness and the safety of ketotifen versus ketotifen plus loratadin therapy in uremic pruritus.

Material and Methods: Thirty-eight adult patients were enrolled from the nephrology unit in our hospital. Patients were randomized to receive 2 mg/day ketotifen or 2 mg/day ketotifen + 10 mg/day loratadin for six weeks. Pruritic complaints of patients were given a score on an increasing scale from 1 to 6. Patients were evaluated at the baseline, 3 rd and the 6 th weeks.

Result s: We evaluated twenty patients for Ketotifen group eighteen patients for Ketotifen plus loratadin group at end of the therapy. Two treatment modalities were found to be effective ($p<0,05$). There was no statistically significant difference ($p>0,05$).

Conclusion: Mast cell stabilization has an important role in the control uremic pruritus. In this clinical study, ketotifen and ketotifen plus loratadin treatment modalities were found effective. Two drugs can be used in uremic pruritus.

Key Words: Uremic pruritus, Ketotifen, Loratadine

T Klin J Dermatol 2003, 13:1-3

Üremik pruritus hemodializ hastalarının büyük bir kısmını ilgilendiren tedavisi zor ve ciddi bir problemdir. Üremik pruritus etyolojisi için çok sayıda neden öne sürülmüş ve bu durum hastalığın tedavi seçeneklerini arttırmıştır. Bu çalışmada hastalıkta rol oynayan mast hücre stabilizasyonunun rolünü belirlemek için bir mast hücre stabilizatörü olan ketotifen tek olarak ve loratadin ile beraber kullanılmış ve tedavi etkinlikleri değerlendirilmeye çalışılmıştır.

T Klin J Dermatol 2003, 13

Materyal ve Metod

Nefroloji ünitesinden üremik pruritus şikayeti olan 18 yaş üzerindeki 45 yetişkin hasta çalışmaya alındı. 7 hasta kontrol muayenelerine gelmediği için çalışmadan çıkarıldı ve toplam 38 hasta değerlendirmeye alındı. Hastalar randomize olarak 6 hafta boyunca 2 mg/kg ketotifen (Grup I) veya 2mg/kg ketotifen ve 10 mg/kg loratadin (Grup II) aldılar. Hastalardan deri kuruluğu saptananlara topikal nemlendiriciler kullanıldı. Hastaların

pruritik şikayetleri 1 ile 6 arasında değişen bir skala ile değerlendirildi. Bu derecelendirme Tablo-1'de gösterilmiştir. Tedaviden önce ve sonra tüm hastalarda serum kalsiyum, fosfat, üre, kreatinin, parathormon, alkalin fosfataz, tam kan, sedimentasyon, albumin, globulin düzeylerine bakıldı. Hastalar 3 hafta aralıklarla kontrole çağrıldı. İstatistiksel olarak ilaçların tedavi etkinlikleri Wilcoxon test ve Mann-Whitney U test ile değerlendirildi.

Sonuçlar

Çalışmaya katılan hastalardan 7 tanesi çalışma koşullarına uymadığı için çalışmadan çıkarıldı ve çalışma sonunda yaş ortalaması 45,2 (18-75) olan 38 hasta (25 erkek, 13 kadın) değerlendirildi. Hastaların tamamı haftada 3 kez olmak üzere dialize girdiler. Ketotifen alan 20 hasta ve ketotifen ve loratadin alan 18 hasta tedaviden önce, 3 hafta sonra ve tedavi sonunda klinik olarak pruritus skala değerlerine ve laboratuvar sonuçlarına göre değerlendirildiler. Bu sonuçlara göre Grup I'de $5.75 \pm 1,38$ olan skor tedavi sonunda $1,35 \pm 0,45$ 'e düşerken Grup II'de $4,71 \pm 1,35$ olan skor $2,04 \pm 1,75$ 'e gerilemiştir. Bu sonuçlar her iki ilacın da tedavide etkili olduğunu göstermektedir ($p < 0,05$ Wilcoxon Test). İlaçlar arasındaki tedavi etkinliği karşılaştırıldığında iki tedavi yöntemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir. Yine tedavi öncesi ve sonrası yapılan biokimyasal ve hematolojik testlerde farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$ Mann-Whitney U test). Hastalar ilaçların etkinliklerinin ilk hafta içinde başladığını belirtmişlerdir. Bu konuda tedavi şemaları arasında bir fark belirlenmemiştir.

Tartışma

Üremik pruritus ilk kez 1893 yılında Crocker tarafından böbrek hastalığı olan bir kişide belir-

lenmiş ancak tıbbi anlamda ilk tanımlama 1932'de Chargin ve Keil tarafından yapılmıştır (1,4). Üremik prurituslu hastaların bir bölümü hemodializli hastalar, bir bölümü ise hemodialize girmeyen renal yetmezlikli hastalardır. Üremik pruritusda neden tam olarak anlaşılamamıştır. Kutanoz sinir proliferasyonu, pruritojenik sitokinler, mast hücre proliferasyonu, sekonder hiperparatiroidizm, mikroanjiopati, bazal membran zonda kalınlaşma, venül ve arteriollerin civarında bazal laminada duplikasyon ve epidermal atrofi gözlenir. Ayrıca sebace glandlar ile ekrin glandların duktal bölümlerinde atrofi gözlenmektedir. Bu durum ise derideki lipid düzeyini ve stratum korneum su tutma kapasitesini azaltmaktadır. Bu şekilde terlemenin azalması da elektrolit, laktat, üre, aminoasit, protein, lipid gibi maddelerin eliminasyonunu azaltır (1-4). Kaşıntı genellikle yaz aylarında artar. Kaşıntı vücutta genellikle jeneralize olmakla beraber ekstremiteler ve fistülün yapıldığı yerde daha sık görülür. Üremik pruritusda mast hücreleri ve histaminin önemli bir rolünün olduğu konusunda yayınlar yapılmıştır (5-7). Yapılan bir çalışmada Öztürkcan ve ark. hemodialize bağlı üremik pruritusu bulunan hastaların deri biopsilerindeki mast hücre proliferasyonunun hemodialize bağlı olmayan prurituslu hastalara göre daha fazla olduğunu belirlemişlerdir (5). Bir diğer çalışmada üremik prurituslu hastalarda mast hücrelerinin diffüz olarak dağıldığı, sayılarının arttığı ve degranüle olduğu belirlenmiştir (2). Ancak bu konudaki çalışmalarda çelişkili durumlar söz konusudur.

Bazı araştırmacılar üremik pruritusda mast hücre sayısının artmadığını ancak tedavide kullanılan UVB fototerapisinin mast hücre sayısını % 40 oranında azaltarak kaşıntıyı belirgin olarak azalttığını belirlemişlerdir. Ayrıca plazma fosfat ve paratiroid hormon düzeylerinin istatistiksel olarak kaşıntı ve mast hücre sayısı ile ilgili olmadığı, kaşıntının plazma kalsiyum konsantrasyonu ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür (5). Francos ve ark.nın yapmış oldukları bir çalışmada 8 haftalık 2 mg/gün ketotifen tedavisinin üremik prurituslu hastalarda çok yararlı olduğu belirlenmiştir (7).

Tablo 1. Kaşıntı Skalası

Grade I	: Kaşıntı yok.
Grade II	: Kaşıntı nadir, rahatsızlık yok.
Grade III	: Kaşıntı bazen, hafif rahatsızlık var.
Grade IV	: Kaşıntı sık, dinlenme ve aktivitede yok.
Grade V	: Kaşıntı şiddetli, dinlence var, aktivitede yok.
Grade VI	: Kaşıntı çok şiddetli, dinlenme ve aktivitede var.

Çalışmamızda Loratadin ve Ketotifen kullanarak hastaların pruritus şikayetlerini azaltmayı planladık. Çalışma sonuçları göstermektedir ki her iki tedavi yöntemi aynı derecede kaşıntıyı engellemekte ve birbirlerine karşı bir üstünlük göstermemektedir. Bu nedenle tedavide tek başına Ketotifen kullanmak pruritus şikayetlerinin azalmadığı durumlarda tedaviye Loratadini eklemek daha uygun görülmektedir. Her iki ilaç hastalar tarafından iyi tolere edilmiş ve tedavi etkinliklerinin ilk hafta içinde başladığı saptanmıştır. İki tedavi şemasının bu konuda birbirlerine üstünlükleri belirlenmemiştir.

Üremik pruritus tedavisinde çok sayıda tedavi yöntemi belirlenmiştir. Bunlar arasında UVA, UVB, PUVA, antihistaminler, kolestramin, oral aktif kömür, talidomid, intravenöz heparin, topikal capsaisin, topikal gama linoleic asit, krotamiton, topikal steroid, magnezyumdan yoksun dializ, opioid antagonist naltrexone, serotonin antagonistleri, dopamin reseptör blokerleri, eritropoietin, ondansetron sayılabilir (8-12). Deri kuruluşunun artması da oldukça önemli bir etyolojik faktördür. Biz çalışmamızda deri kuruluşu olan hastalara uyguladığımız topikal nemlendiricilerin oldukça faydalı olduğu gözlemledik. Sonuç olarak üremik prurituslu hastalarda oral mast hücre stabilizatörlerini yalnız olarak ya da non-sedatif uzun etkili oral antihistaminiklerle beraber kullandığımızda tedavi boyunca pruritusun çok belirgin derecede azaldığını saptadık. Sağlanan bu iyilik durumu hastanın diğer tedavilere uyumunu artırmakta ve yaşam kalitesini iyileştirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ponticelli C, Bencini PL. Uremic pruritus : A review. *Nephron* 1992; 60: 1-5.
2. Dimkovic N, Djukavic A. Uremic pruritus and skin mast cells. *Nephron* 1992;61:5-9.
3. Francos GC, Kauh YC, Gittlen SD, Schulman ES. Elevated plasma histamine in chronic uremia. *Int J Dermatol* 1991; 30:884-9.
4. Szepletowski JC, Schwartz RA. Uremic pruritus. *Int J Dermatol* 1998;37:247-53.
5. Scharz I, Iaina A. Management of uremic pruritus. *Semin in Dial* 2000;13:3:177-80.
6. Öztürkcan S, Topçu S, Koptagel E, Akıncı S. Hemodialize bağımlı prurituslu hastalarda kütanöz mast hücre proliferasyonu. *Türk Derm* 1993; 27: 245-8.
7. Francos GC, Kauh YC, Gittlen SD, Schulman ES. Elevated plasma histamine in chronic uremia. *Int J Dermatol* 1991;30:884-9.
8. Tamimi NA, Mikhail AI, Stevens PE. Role of gamma linolenic acid in uraemic pruritus. *Nephron* 1999;83:170-1.
9. Balaskas EV, Bamihis GI, Karamouzis M, et al. Histamine and serotonin in uremic pruritus : effect of ondansetron in CAPD - pruritic patients. *Nephron* 1998;78:395-402.
10. Tan JK, Hasberman F, Coldman AJ. Identifying effective treatments for uremic pruritus. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25:11-8.
11. Peer G, Kivity S, Agami O, Fireman E. Randomised crossover trial of naltrexone in uraemic pruritus. *Lancet* 1996; 348: 1552-4.
12. Ashmore SD, Jones CH, Newstead CG. Ondansetron therapy for uremic pruritus in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2000;35:5:827-31.

Geliş Tarihi: 08.01.2001

Yazışma Adresi: Dr. Osman KÖSE
GATA Dermatoloji AD,
06018 Etlik, ANKARA