

# Ranitidinin Kronik Obstrüktif Akciğer Hastaları ve Sağlıklı Kişilerin Solunum Fonksiyonları Üzerine Etkisi

## EFFECTS OF RANITIDINE ON PULMONARY FUNCTION TESTS OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND HEALTHY VOLUNTEERS

Zeki YILDIRIM\*, Adnan HASANOĞLU\*\*, Cevher ÖZCAN\*\*\*, Münire GÖKIRMAK\*, Nurhan KÖKSAL\*\*\*\*, H. Canan HASANOĞLU\*\*\*\*\*

- \* Yrd.Doç.Dr.,İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Göğüs Hastalıkları AD,  
\*\* Yrd.Doç.Dr.,İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Genel Cerrahi AD,  
\*\*\* Dr.,İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi İç Hastalıkları AD,  
\*\*\*\* Dr.,İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Göğüs Hastalıkları AD,  
\*\*\*\*\* Doç.Dr.,İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Göğüs Hastalıkları AD, MALATYA

### Ozet

Histamin hava yollarında bronkospazma yol açan allerjik reaksiyonları ortaya çıkarır. İnsan hava yollarında  $H_1$ ,  $H_2$  ve  $H_3$  reseptörleri vardır. Histaminin bronkokonstriktör etkisi  $H_1$  reseptörler aracılığıyla oluşur.  $H_2$  reseptörlerin bu etkiyi dengelediği düşünülmektedir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olanlarda peptik ülser ve gastroözofageal reflü (GÖR) tanuları normal popülasyona göre fazladır ve  $H_2$  reseptör kullanımı yaygındır. Yaptığımız araştırmalara göre,  $H_2$  reseptör antagonistlerinin KOAH'lı kişilerin solunum fonksiyonları üzerine etkileri hakkında çalışma mevcut değildir. Bu çalışmada KOAH'ı ve peptik ülser veya GÖR şikayetleri olan hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde ranitidinin ( $H_2$  reseptör antagonisti) solunum fonksiyon testleri (SFT) üzerine etkisi araştırıldı.

İntravenöz 50 mg ranitidin, 27 KOAH'lı (23 erkek, 4 kadın) ve 25 sağlıklı gönüllüye (18 erkek, 7 kadın) verildi. Hastalara ve gönüllülere ranitidin verilmenden önce ve ilacın verilmesinden 15, 30, 60 ve 120 dakika sonra solunum fonksiyon testleri uygulandı. KOAH'lılarda; Ranitidin enjeksiyonundan sonraki 30. ve 60. dakikalarda, başlangıç değerine göre FVC, FEV<sub>1</sub> ve FEF<sub>25-75</sub>'te izlenen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ). Sağlıklı kişilerin solunum fonksiyonlarında da anlamlı bir değişiklik meydana gelmedi.

Geliş Tarihi: 28.11.1998

**Yazışma Adresi:** Dr.Zeki YILDIRIM  
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Turgut Özal Tıp Merkezi  
Göğüs Hastalıkları AD, MALATYA

### Summary

Histamine, mediates pulmonary allergic reactions that include airway bronchoconstriction. Human airways are considered to have  $H_1$ ,  $H_2$  and  $H_3$  receptors. Bronchoconstrictive effect of histamine is due to  $H_1$  receptor stimulation.  $H_2$  receptors possibly balance this effect by bronchodilatation. Since the incidence of peptic ulcer and gastroesophageal reflux is more common in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) than the normal population,  $H_2$  receptor blockers are used more extensively by COPD patients. To the best of our knowledge, there is no study in literature about the effects of  $H_2$  receptor antagonists on pulmonary function tests (PFT) of the patients having COPD. This study evaluated the effects of ranitidine (an  $H_2$  receptor antagonist) on PFT of the patients having COPD with peptic ulcer or gastroesophageal reflux and of healthy volunteers.

Fifty mg. of Ranitidine was given intravenously to 27 COPD patients (23 men, 4 women) and 25 healthy volunteers (18 men, 7 women). PFT were applied before and 15, 30, 60, 120 minutes after the injection of Ranitidine. The decrements of FVC, FEV<sub>1</sub> and FEF<sub>25-75</sub> in the COPD patients that appeared 30 and 60 minutes after Ranitidine injection were statistically insignificant ( $p>0.05$ ). There were not significant changes in the PFT of the healthy volunteers. The comparison of mean differences in FVC, FEV<sub>1</sub> and FEF<sub>25-75</sub> of the healthy volunteers and COPD patients did not reveal statistical significance ( $p>0.05$ ).

Since the minimal decreases in FEV<sub>1</sub> and FVC due to usage of  $H_2$  receptor blockers may clinically worsen COPD patients who have severe obstruction in PFT; follow-up of them by measurements of PFT is advised. However,  $H_2$  receptor

*Sağlıklı kişiler ile KOAH'lıların SFT değerlerindeki fark ortalamalarının karşılaştırılmasında da anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p>0.05$ ).*

*Solunum fonksiyon testlerinde ciddi obstrüksiyonu olan ve  $H_2$  reseptör antagonisti kullanan KOAH'lılarda  $FEV_1$  ve FVC'de oluşabilecek minimal düşüşler dahi kliniği etkileyebileceğinden bu hastaların SFT ile takipleri önerilir. Hafif ve orta derecede SFT bozukluğu gösteren KOAH'lılarda ise  $H_2$  reseptör antagonistleri emniyetle kullanılabilir.*

**Anahtar Kelimeler:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, Peptik ülser, gastroözofagial reflü,  $H_2$  reseptör antagonistleri, Ranitidine

T Klin Tıp Bilimleri 1999, 19:30-36

*blockers may be safely used by the COPD patients who have mild or moderate obstruction in PFT.*

**Key Words:** COPD, Peptic ulcer, Gastroesophageal reflux,  $H_2$  receptor antagonists, Ranitidine

T Klin J Med Sci 1999, 19:30-36

Histamin ilk bulunan otokoidlerdendir ve vasküler düz kasta, midede, miyokarda, uterusu ve bronş düz kaslarında fizyolojik etkileri izlenir. Bu etkileri  $H_1$ ,  $H_2$  ve  $H_3$  reseptörleri üzerinden gerçekleştirdiği birçok çalışmada gösterilmiştir (1). İnsan akciğerlerinde  $H_1$  reseptörleri ve fonksiyonları daha iyi belirlenmiş ve çalışılmıştır.  $H_2$  reseptörlerinin akciğerlerdeki mukus sekresyonunu ve vasküler permeabiliteyi artırıcı etkileri iyi bilinirken bronkodilatasyon etkisi kesin olarak gösterilememiştir (2). Histamin etkisi ile oluşan bronkospazmın daha çok  $H_1$  reseptörleri üzerinden olduğu ve  $H_2$  reseptörlerinin bu etkiyi azaltıcı rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (3).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan kişilerde; teofilin,  $\beta_2$  mimetikler gibi sürekli kullanılan ilaçlar, inhaler ve oral steroidlerin de katkısı ile gastroözofagial reflü (GÖR) ve peptik ülser oldukça fazla görülmektedir. Bu hastalar genellikle  $H_2$  reseptör antagonistleri ile tedavi edilmektedir (4). Yaptığımız araştırmalara göre,  $H_2$  reseptör antagonistlerinin KOAH'lı kişilerin solunum fonksiyonlarına veya klinik bulgularına olan etkileri hakkında çalışma mevcut değildir.  $H_2$  reseptör blokajı mevcut bilgilerimize göre obstrüktif hastalıklarda bronkospazmı artırıcı rol oynayarak solunum fonksiyonlarını kötü yönde etkileyebileceği gibi, mukus sekresyonu ve ödemin azalmasına yol açarak iyileşmeye de sebep olabilir.

Çalışmamız birçok KOAH'lı hastanın kullanmak zorunda kaldığı  $H_2$  reseptör antagonistlerinin solunum fonksiyon testleri üzerine akut etkisini tespit etmek amacı ile düzenlenmiştir.

## Gereç ve Yöntem

### Hasta seçimi

Genel cerrahi ve göğüs hastalıkları kliniklerinden GÖR veya peptik ülser şikayetleri olan, yaşları 34 ile 72 arasında değişen ve yaş ortalaması  $62.8\pm 9.0$  olan 27 KOAH'lı (23 erkek ve 4 kadın) ve kontrol grubu olarak yaşları 32-48 arasında değişen ve yaş ortalaması  $40.02\pm 8.5$  olan 25 sağlıklı gönüllü (18 erkek ve 7 kadın) çalışmaya alındı. Kontrol grubu herhangi bir allerjik ve sistemik hastalığı olmayan, solunum fonksiyon testleri (SFT) normal sağlıklı kişilerden seçildi. Gönüllülerin 5'i sigara içicisiydi. KOAH'lıların 16'sı sigara içicisi ve 5'i de en az 5 yıl önce sigarayı bırakmışlardı KOAH'lı hastaların 14'ünde peptik ülser ve 13'ünde GÖR şikayetleri mevcuttu. Hiçbiri daha önceden  $H_2$  reseptör antagonisti kullanmıyordu. Hasta grubunda, 5 kişide hipertansiyon (4'ü lasidipin 4 mg, 1'i lisinopril ile kontrol altında), 5 kişide arteriosklerotik kalp hastalığı (isosorbit dinitrat 20 mg 2x1, 100 mg Asetil salisilik asit kullanıyorlardı) ve 1'inde de kor pulmonale mevcuttu. Hastalardan hiçbiri inhaler ya da sistemik steroid ilaç kullanmıyorlardı. Yirmiyedi hastadan 7'si çalışmaya dahil edildiği sırada KOAH'a yönelik semptomatik tedavi almıyordu. Diğer 20 hastadan 3'ü inhaler  $\beta_2$  mimetik, 3'ü oral teofilin, 8'i inhaler  $\beta_2$  mimetik ve oral teofilin, 4'ü teofilin ve ipratropiyum bromür ve 2'si de  $\beta_2$  mimetik, teofilin ve ipratropiyum bromür'den oluşan üç ilaç kombinasyonu kullanıyorlardı. Hastaların kullandığı bronkodilatör ilaçlar çalışmanın başlamasından en az 12 saat önce, diğer ilaçlar da 24 saat önce kesildi.

**Tablo 1 . KOAH'lılar ile kontrol grubunun özellikleri ve ortalama SFT değerleri**

	KOAH n = 27	KONTROL n = 25	P Değeri
Yaş	62.08 ± 9.0	40.02 ± 8.5	<0.05
Cinsiyet (E / K)	23/4	18/7	>0.05
Sigara İçen / İçmeyen	16/11	5/20	< 0.05
FVC ±SD (Lt)	1.82 ± 0.75	3.66 ± 0.75	< 0.05
% ±SD	55.69 ± 19.94	80.50 ± 12.09	
FEV <sub>1</sub> ±SD (Lt)	1.45 ± 0.54	3.45 ± 0.75	<0.05
% ±SD	55.07 ± 18.62	89.74 ± 16.79	
FEF <sub>25-75</sub> ±SD (Lt)	1.68 ± 0.87	4.50 ± 1.37	<0.05
% ±SD	65.77 ± 34.25	105.26 ± 27.22	

FEV<sub>1</sub>: Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde atılan volüm, FVC: Zorlu vital kapasite,

FEF<sub>25-75</sub>: Maksimum ekspirasyon ortası akım hızı, SD: Standart sapma.

### Solunum Fonksiyon Testleri

Ranitidin enjeksiyonundan önce, KOAH'lılara ve kontrol grubundaki sağlıklı gönüllülere SFT uygulandı. 50 mg ranitidin intravenöz yolla verildikten sonra 15., 30., 60. ve 120. dakikalarda tekrar SFT ölçümleri yapıldı. SFT Microspiro HI-601 marka kuru spirometre cihazı ile Amerikan Toraks Derneğinin kurallarına uygun olarak ölçüldü. Solunum fonksiyon testleri parametrelerinden FEV<sub>1</sub> (Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde atılan volüm), FVC (Zorlu vital kapasite) ve FEF<sub>25-75</sub> (Maksimum ekspirasyon ortası akım hızı) çalışmada değerlendirilmeye alındı.

### İstatistik analizi

SFT sonuçları ortalama±standart sapma olarak verildi. Her iki grupta ranitidin verilmeden önce ve sonraki FVC, FEV<sub>1</sub> ve FEF<sub>25-75</sub> değerlerinin farklı olup olmadıkları tekrarlayan ölçümler için varyans analizi ile test edildi. Her iki grupta sigara içenler ve içmeyenlerin FVC, FEV<sub>1</sub> ve FEF<sub>25-75</sub> değerleri de tekrarlayan ölçümler için varyans analiziyle değerlendirildi. Kontrol grubu ile KOAH grubunun ranitidin verilmeden önce ve sonraki SFT değerlerindeki fark ortalamalarının istatistiksel karşılaştırılması Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Gruplar arası yaş ortalamaları da Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. İstatistik analizlerinde SPSS paket programı kullanıldı. P<0.05 değeri istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

### Sonuçlar

Hastalar ve kontrol grubunun bazı özellikleri ve istatistik değerlendirmeleri Tablo 1'de

görülmektedir. KOAH'lı hastaların yaş ortalamaları ile sağlıklı kişilerden oluşan grubun yaş ortalamaları istatistiksel olarak farklıydı (p<0.05). KOAH'lı hastalarla aynı yaş grubunda sağlıklı ve SFT'leri normal gönüllü bulma zorluğu nedeni ile kontrol grubundaki kişiler daha gençler.

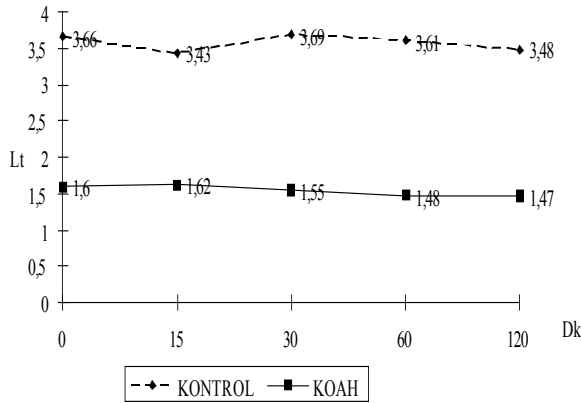
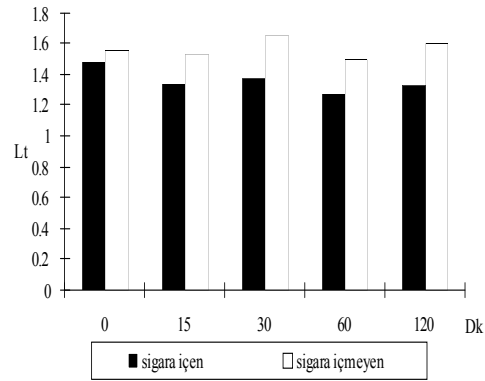
Tablo 2'de KOAH ve kontrol grubunun, ranitidin verilmeden önce ve ranitidin verildikten 15, 30, 60 ve 120 dakika sonraki FEV<sub>1</sub>, FVC ve FEF<sub>25-75</sub> değerleri litre ve yüzde olarak görülmektedir. KOAH'lı hastalara ranitidin verilmesinden sonraki 30. ve 60. dakikalarda FVC, FEV<sub>1</sub>, FEF<sub>25-75</sub> değerlerinde bir miktar düşme olmakla beraber, bu düşüşler istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Kontrol grubunda, intravenöz ranitidin enjeksiyonundan 15 dakika sonra FEV<sub>1</sub> ve FVC değerlerinde ortaya çıkan azalma istatistiksel olarak anlamsızdı (p>0.05). KOAH'lı ve sağlıklı kişilerde ranitidin'den önceki ve sonraki FVC, FEV<sub>1</sub>, FEF<sub>25-75</sub> değerleri Şekil 1, 2, 3'de grafiklerle gösterilmiştir. Ranitidin enjeksiyonundan önceki ve 15, 30, 60, 120 dakika sonraki FVC, FEV<sub>1</sub>, FEF<sub>25-75</sub> değerlerinin fark ortalamalarının KOAH ve kontrol grubu karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamsız bulundu (p>0.05).

Grupların kendi içinde sigara içenlerle içmeyenlerin SFT'leri karşılaştırıldığında, ranitidin sigara içen ve içmeyen kişilerin SFT'leri üzerinde farklı bir etki oluşturmadığı görüldü (p>0.05). Şekil 4, 5, 6'da sigara içen ve içmeyen KOAH'lı hastaların ranitidin verilmeden önce ve sonraki FVC, FEV<sub>1</sub>, FEF<sub>25-75</sub> değerlerinin ortalamaları görülmektedir.

**Tablo 2.** KOAH'lı hastalar ve sağlıklı kişilerde ranitidin enjeksiyonundan önce ve 15, 30, 60, 120 dakika sonra ölçülen FVC, FEV<sub>1</sub> ve FEF<sub>25-75</sub> değerlerinin ortalamaları

		RÖ	RS 15. dk	RS 30. dk	RS 60. dk	RS 120. dk
K	FVC ± SD (Lt)	1.60 ± 0.51	1.62 ± 0.63	1.55 ± 0.60	1.48 ± 0.60	1.47 ± 0.53
O	% ± SD	49.61 ± 12.12	50.66 ± 17.00	47.74 ± 16.12	45.97 ± 15.75	44.90 ± 13.06
A	FEV <sub>1</sub> ± SD (Lt)	1.31 ± 0.41	1.25 ± 0.45	1.27 ± 0.44	1.20 ± 0.44	1.45 ± 0.72
H	% ± SD	51.23 ± 15.97	49.47 ± 19.05	48.86 ± 16.96	47.07 ± 17.12	46.66 ± 15.58
n = 27	FEF <sub>25-75</sub> ± SD (Lt)	1.52 ± 0.74	1.42 ± 0.87	1.50 ± 0.95	1.37 ± 0.66	1.45 ± 0.72
	% ± SD	61.89 ± 32.84	57.71 ± 35.32	59.11 ± 37.39	54.46 ± 26.55	55.58 ± 26.54
K	FVC ± SD (Lt)	3.66 ± 0.75	3.43 ± 0.98	3.69 ± 0.87	3.61 ± 0.88	3.48 ± 0.94
O	% ± SD	80.50 ± 12.09	83.87 ± 19.08	92.31 ± 21.00	88.61 ± 17.68	84.53 ± 22.35
N	FEV <sub>1</sub> ± SD (Lt)	3.45 ± 0.75	3.26 ± 0.93	3.38 ± 0.76	3.39 ± 0.84	3.26 ± 0.98
T	% ± SD	89.74 ± 16.79	83.87 ± 19.08	92.31 ± 21.00	88.68 ± 17.63	84.53 ± 22.35
R	FEF <sub>25-75</sub> ± SD (Lt)	4.50 ± 1.37	4.64 ± 1.36	4.56 ± 1.17	4.61 ± 1.34	4.55 ± 1.46
L	% ± SD	105.26 ± 27.22	108.91 ± 31.57	107.65 ± 24.96	106.79 ± 24.94	105.16 ± 28.37

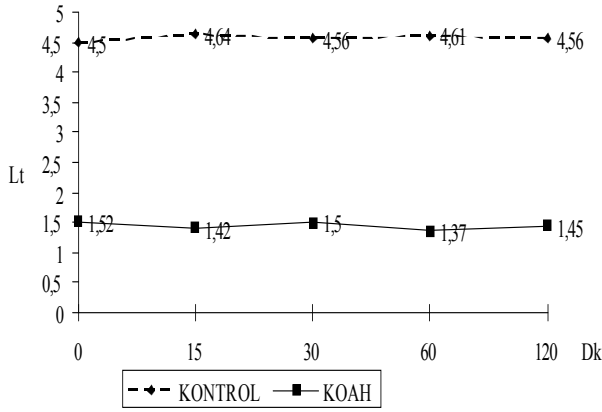
FEV<sub>1</sub>: Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde atılan volüm, FVC: Zorlu vital kapasite, FEF<sub>25-75</sub>: Maksimum ekspirasyon ortası 25-75 dakam hızı.  
 RÖ: Ranitidin verilmeden önce, RS15.dk: Ranitidin verildikten sonra 15. dakika, RS30.dk: Ranitidin verildikten sonra 30. dakika,  
 RS60.dk: Ranitidin verildikten sonra 60. dakika, RS120.dk: Ranitidin verildikten sonra 120. dakika, SD: Standart sapma

**Şekil 1.** KOAH'lılarda ve kontrol grubunda inravenöz ranitidin uygulamasından önce ve 15., 30., 60. ve 120. dakikalarda ölçülen ortalama FVC değerleri.**Şekil 2.** KOAH'lılarda ve kontrol grubunda inravenöz ranitidin uygulamasından önce ve 15., 30., 60. ve 120. dakikalarda ölçülen ortalama FEV<sub>1</sub> değerleri.

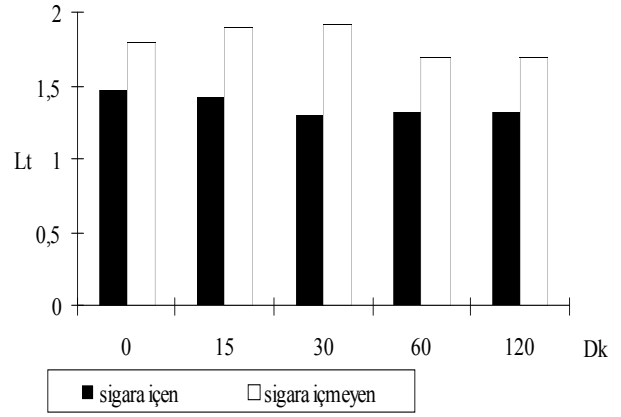
## Tartışma

Kronik obstrüktif akciğer hastalıkları ile gastrointestinal bazı hastalıkların birlikte görülmesi dikkat çekicidir. KOAH'lı hastalarda duodenal ülser genel popülasyona göre 2 veya 3 kat fazla görülmektedir (5). KOAH'lı hastalarda peptik ülserin sık görülmesinin nedenleri arasında, her iki hasta grubunda da sigara alışkanlığının olması

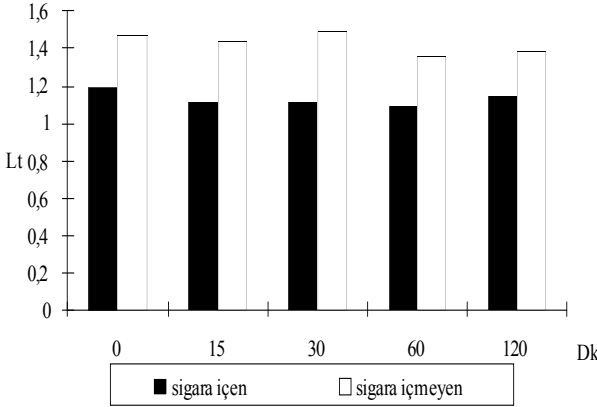
sayılabilir (6). Ayrıca deneysel olarak sıçanlarda hipoksinin gastrik hasar oluşturduğu gösterilmiştir (7). Sağlıklı kişilerde yapılan bir çalışmada ise hiperkapninin gastrik sıvı asiditesini artırdığı bildirilmiştir (8). Yine teofilin türevlerinin ve steroidlerin gastrointestinal sistem üzerinde ülser oluşumunu artırıcı etkileri bilinmektedir (9,10). GÖR de KOAH'lı hastalarda sık görülmekte; ayrı-



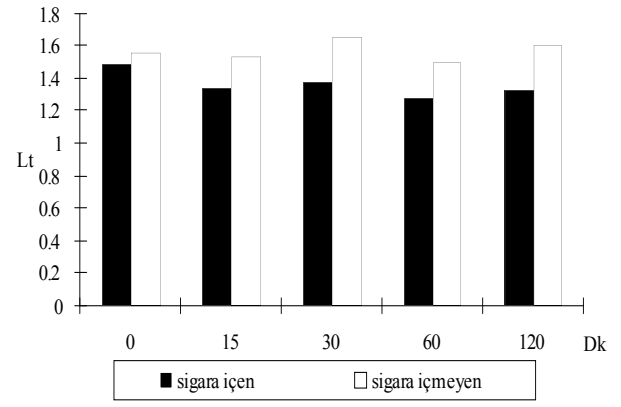
**Şekil 3.** KOAH'lılarda ve kontrol grubunda intravenöz ranitidin uygulamasından önce ve 15., 30., 60. ve 120. dakikalarda ölçülen ortalama  $FEF_{25-75}$  değerleri



**Şekil 4.** Sigara içen ve içmeyen KOAH'lılarda ranitidin FVC üzerine etkisinin karşılaştırılması.



**Şekil 5.** Sigara içen ve içmeyen KOAH'lılarda ranitidin  $FEV_1$  üzerine etkisinin karşılaştırılması



**Şekil 6.** Sigara içen ve içmeyen KOAH'lılarda ranitidin  $FEF_{25-75}$  üzerine etkisinin karşılaştırılması.

ca kendisi de bronkospazm veya öksürük nöbetlerini provoke edebilmektedir. Kronik respiratuvar semptomları olan kişilerde yapılan bir çalışmada %40-50 oranında GÖR tespit edilmiştir (11). Özofagial reflü ve solunum sistemi etkileşimi genellikle 2 mekanizma ile açıklanmaktadır. Birincisi gastrik içeriğin akciğerlere aspirasyonu sonucu aside bağlı hasar ve enfeksiyon oluşumudur. İkinci mekanizma; gastrik reflünün özofagus submukozasındaki iritan reseptörlerin uyarımı ile vagal refleksi tetikleyerek bronkospazma yol açmasıdır (12,13). Ayrıca KOAH'lı hastaların kullandığı teofilin türevlerinin ve  $\beta_2$  mimetik ilaçların alt özofagus sfinkter basıncını inhibe ettiği bilinmektedir, bu da reflüyü ve semptomları kötüleştirir (14-16). Bütün bu nedenlerden dolayı

KOAH'lı birçok kişide  $H_2$  reseptör antagonistleri ile tedavi gerekmektedir.

$H_2$  reseptör antagonistlerinin başlıcaları Ranitidin, Cimetidin, Ebrotidin, Famotidin, Nizatidin ve Roxatidin asetat'dır. Çalışmamızda kullandığımız Ranitidin; aminoalkilfuran türevidir ve histaminin  $H_2$  reseptör üzerinden olan etkisini kompetitif reversibl olarak inhibe eder. Tüm vücuttaki  $H_2$  reseptörlerine etkilidir. GIS emilimi %50'dir, %70 renal yolla atılır ve yarılanma ömrü 2-2.5 saattir. Oral yolla alındığında kan pik seviyesine 45 dakikada ulaşır (17). Ranitidin solunum fonksiyonları üzerine akut etkilerini değerlendirdiğimiz çalışmamızda intravenöz formu kullanıldığı için 15, 30, 60 ve 120. dakikalarda ölçümler yapıldı.

H<sub>2</sub> reseptör antagonistlerinin etkileri astımlarda kısmen gösterilmişse de, KOAH'lı hastalardaki etkileri ile ilgili çalışmalara rastlanmamıştır. Nathan ve arkadaşları oral 300 mg. cimetidine uygulanmasının astmatik kişilerde histamin cevabını arttırdığını bildirmişlerdir (18). Bu bulgular Tashkin ve arkadaşlarının çalışmasında da doğrulanmıştır (19). Diğer bir çalışmada aynı dozdaki cimetidin astmatiklerde histamine cevabı artırdığı fakat normal kişileri etkilemediği tespit edilmiştir (20). Ranitidin enjeksiyonundan önceki ve 15, 30, 60, 120 dakika sonraki FVC, FEV<sub>1</sub>, FEF<sub>25-75</sub> değerlerinin fark ortalamalarının KOAH ve kontrol grubu karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (p>0.05).

Histamin, aminoasit histidin dekarboksilasyonu ile oluşur ve çoğunlukla mast hücreleri ile bazofillerde sitoplazmik granüller içinde preform halde depolanır. İnsanlarda mast hücreleri tüm konjektif dokularda özellikle damar, sinir ve lenfatiklerin etrafında bulunurlar. En yoğun buldukları organlar ise deri, üst ve alt solunum yolları, gastrointestinal ve üretim sistemi mukozalarıdır (2). Bir kez uyarım olup salınıncı histamin hızla dokuda yayılır ve dakikalar içinde kan seviyesi yükselir. Histaminin akciğerlerdeki etkileri özellikle astımlı hastalarda daha iyi ortaya konmuştur. Astımlı kişilerde oluşan bronkospazm, vasküler permeabilite ve mukus sekresyon artışı, hava yolu inflamasyonu kısmen histaminin etkilerine bağlanabilir. Histaminin bronkospazm oluşturucu etkisi; H<sub>1</sub> reseptörleri üzerinden prostaglandin F<sub>2</sub> alfa (PGF<sub>2α</sub>), tromboksan A<sub>2</sub> sentez ve salınımını artırarak ve kolinerjik sinir sistemi üzerinden iritan reseptörleri uyararak, substance P salınımına yol açarak ve alfa adrenerjik cevabı artırarak gerçekleşmektedir (21-24). Histaminin mukus sekresyonunu ve vasküler permeabiliteyi artırıcı etkilerini ise H<sub>2</sub> reseptörleri üzerinden gerçekleştirdiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (25,26). H<sub>3</sub> reseptörlerinin ise kolinerjik ve sensör sinirlerin modülasyonundan ve mast hücrelerinden histamin salınımının inhibisyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir (1). Histaminin H<sub>2</sub> reseptörleri üzerinden siklik AMP'de artış ve bronkodilatasyon oluşturduğunu düşündüren çalışmalar varsa da H<sub>2</sub> agonistlerinin bronkodilatasyon etkisi maymun, kedi, sıçan ve koyunda gösterilmiş fakat insanda tam olarak gös-

terilememiştir (27-30). Sonuç olarak H<sub>2</sub> reseptörlerinin PGE<sub>1</sub>'de artışa yol açarak H<sub>1</sub> uyarımı sonucu gelişen bronkospazmın etkisini azalttığı düşünülmektedir (3). Çalışmamızdaki KOAH'lı hastaların FEV<sub>1</sub>, FVC ve FEF<sub>25-75</sub> değerlerinde, Ranitidin enjeksiyonundan sonra özellikle 30. ve 60. dakikalarda ortaya çıkan düşüşler her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı değilse de, H<sub>2</sub> reseptörlerinin bu etkisinin bloke olmasına bağlanabilir. Bronkospazm etkisinin karşımıza daha şiddetli çıkmasının nedeninin ise; histaminin H<sub>2</sub> reseptörleri üzerinden gerçekleşen mukus sekresyonu ve permeabilite artışının Ranitidin (H<sub>2</sub> reseptör blokeri) ile önlenmesi olduğu düşünülmüştür. Solunum fonksiyon testlerinde Ranitidin verilmesinden sonra ortaya çıkan bu düşüşler normal kişilerde ve solunum fonksiyonları orta derecede bozukluk gösteren KOAH'lılarda sorun oluşturmayabilir. Fakat ileri derecede solunum fonksiyon bozukluğu olanlarda klinik kötüleşmeye de sebep olabilir.

Çalışmamızın sonuçları KOAH'lı hastalarda ve normal kişilerde Ranitidin'in solunum fonksiyon testlerini çok az etkilediğini göstermiştir. KOAH'lı hastaların birçoğunda normal popülasyona göre daha sık görülen peptik ülser ve GÖR nedeniyle H<sub>2</sub> reseptör antagonist kullanımı da gerekli olmaktadır. SFT'leri ileri derecede bozukluk gösteren KOAH'lı hastalarda, FEV<sub>1</sub> ve FVC'deki az düşüşler bile hastanın kliniğini kötü yönde etkileyebileceğinden, bu gibi hastaların H<sub>2</sub> reseptör antagonisti kullanırlarken SFT ile takiplerinin uygun olacağı; hafif-orta derecede SFT bozukluğu olan KOAH'lı hastalarda ise H<sub>2</sub> reseptör antagonistlerinin emniyetle kullanılabilceği sonucuna varılmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Barnes PJ. General pharmacologic principles. In: Muray N, ed. Textbook of Respiratory Medicine volume I. Second edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1994:275.
2. White MV, Slater JE, Kaliner MA. Histamine and asthma. Am Rev Respir Dis 1987;135:1165-76.
3. Jackson PJ, Manning PJ, O'byrne PM. A new role for histamine H<sub>2</sub>-receptor in asthmatic airways. Am Rev Respir Dis 1988;138:784-88.
4. Ettinger NA, Senior RM. The lungs and abdominal diseases. In: Muray N, ed. Textbook of Respiratory Medicine volume II. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1994:2424.
5. Bumin O. Sindirim sistemi cerrahisi. 7. baskı. Ankara: Ayyıldız Matbası, 1987:135.

6. Schiller LR. Peptik ulcer: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. In: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC, eds. Cecil Textbook of the medicine. 19th edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992:656.
7. Nakazawa S, Segawa K, Imai K, Aichi M, Tsukamoto YA. A new method for experimental study on gastric mucosal damage--changes in gastric mucosa of rat in hypoxemia. *Gastroenterol Jpn* 1980;15:173-6.
8. Dolinsky A. The effect of inhalation hypercapnia in healthy subjects on the acidity of gastric juice. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1976;12:243-9.
9. Lazzaroni M, Grossi E, Porro GB. The effect of intravenous doxofylline or aminophylline on gastric secretion in duodenal ulcer patients. *Aliment Pharmacol Ther* 1990;4:643-9.
10. Barnes PJ. Airway pharmacology. In Muray N ed. *Textbook of Respiratory Medicine volume I*. Second edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1994:299.
11. Shapiro MS, Dobbins JW, Matthay RA. Pulmonary manifestations of gastrointestinal disease. *Clin Chest Med* 1989;10:617-43.
12. Barish CF, Wu WC, Castell DO. Respiratory complications of gastroesophageal reflux. *Arch Intern Med* 1985;145:1882-8.
13. Crausaz FM, Favez G. Aspiration of solid food particles into lungs of patients with gastroesophageal reflux and chronic bronchial disease. *Chest* 1988;93:376-8.
14. Berquist WE, Rachelefsky GS, Kadden M, Siegel SC, Katz RM, Mickey MR, Ament ME. Effect of theophylline on gastroesophageal reflux in normal adults. *J Allergy Clin Immunol* 1981;67:407-11.
15. Stein MR, Towner TG, Weber RW, Mansfield LE, Jacobson KW, McDonnell JT, Nelson HS. The effect of theophylline on the lower esophageal sphincter pressure. *Ann Allergy* 1980;45:238-41.
16. Schindlbeck NE, Heinrich C, Huber RM, Muller-Lissner SA. Effects of albuterol (salbutamol) on esophageal motility and gastroesophageal reflux in healthy volunteers. *JAMA* 1988;260:3156-8.
17. Manning PJ, Watson R, O'Byrne PM. The effects of H2-receptor antagonists on exercise refractoriness in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:125-6.
18. Nathan RA, Segall N, Schocket AL. A comparison of the actions of H1 and H2 antihistamines on histamine-induced bronchoconstriction and cutaneous wheal response in asthmatic patients. *Allergy Clin Immunol* 1981;67:171-7.
19. Tashkin DR, Ungeter R, Wolfe R, Mendoza G, Calvarese B. Effect of orally administered cimetidine on histamine- and antigen-induced bronchospasm in subjects with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1982;125:691-95.
20. Schachter EN, Brown S, Lach E, Gerstenhaber B. Histamine blocking agents in healthy and asthmatic subjects. *Chest* 1982 ;82:143-7.
21. Dixon M, Jackson DM, Richards IM. The effects of H1- and H2-receptor agonists and antagonists on total lung resistance, dynamic lung compliance and irritant receptor discharge in the anaesthetized dog. *Br J Pharmacol* 1979;66:203-9.
22. Loring SH, Drazen JM, Snapper JR, Ingram RH Jr. Vagal and aerosol histamine interactions on airway responses in dogs. *Appl Physiol* 1978;45:40-4.
23. Karczewski W, Widdicombe JG. The role of the vagus nerves in the respiratory and circulatory reactions to anaphylaxis in rabbits. *J Physiol (Lond)* 1969;201:293-304.
24. Lundberg JM, Martling CR, Saria A. Substance P and capsaicin-induced contraction of human bronchi. *Acta Physiol Scand* 1983;119:49-53.
25. Long WM, Sprung CL, Fawal HE, Yerger LD, Eyre P, Abraham WM, Wanner A. Effects of histamine on bronchial artery blood flow and bronchomotor tone. *J Appl Physiol* 1985;59:254-61
26. Braude S, Royston D, Coe C, Barnes PJ. Histamine increases lung permeability by an H2 - receptor mechanism. *Lancet* 1984;18:372-74.
27. Thomson NC, Kerr JW. Effect of inhaled H1 and H2 receptor antagonist in normal and asthmatic subjects. *Thorax* 1980;35:428-34.
28. Eiser NM, Mills J, Snashall PD, Guz A. The role of histamine receptors in asthma. *Clin Sci* 1981;60:363-70.
29. Nogrady SG, Bevan C. H2 receptor blockade and bronchial hyperreactivity to histamine in asthma. *Thorax* 1981;36:268-71.
30. Eiser NM. Hyper-reactivity--its relationship to histamine receptors. *Eur J Respir Dis Suppl* 1983;131:99-114.