MİKROBİYOLOJİ BÜLTENİ

ÖZGÜN ÇALIŞMALAR

(Mikrobiyol Bült 1985; 19 : 1 - 8)

CİMETİDİNE'İN KIZAMIK SEYRİNE ETKİSİ

EFFECT OF CIMETIDINE ON THE COURSE OF MEASLES

A Murat TUNCER* İlhan TECZAN* Elif DAĞLI* Erol KINIK*

Özet : Cimetidine H_2 reseptör antagonisti olarak peptik ülser tedavisinde kullanılmaktadır. Son yıllarda immünomodülatör etkisi ile herpes viruslarına antiviral etki gösterdiği de saptanmıştır. Kızamıkta ilk kez tarafımızdan denenmiş ve belirtilerini hafiflettiği görülmüştür. Oral olarak günde 3 × 300 mg verdiğimiz ve 7 gün devam ettiğimiz hastalarımızda herhangibir yan etki oluşmadı. Gözlemlerimiz cimetidine'in kızamıkta da kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Summary : Cimetidine as an antagonist to histamine-2-(H_2) receptor or an H_2 blocker has been used in acid peptic ulser. Its immunomodulatory effect on cell mediated immunity has recently been found. Cimetidine was also tried in herpes virus infections because its possible antiviral effect. But until now there has been no report on the use of cimetidine in measles. This study shows that cimetidine provides a sooner recovery from the symptoms of measles. Seven patints who received cimetidine had a dramatic improvement and no side effect of the drug was observed. Measles is still a serious problem in our country for undernourished infants and our try suggests that cimetidine can be used in this viral disease to shorten the course.

(*) Hacettepe Tıp Fakültesi Pediatri Bilim Dalı.

GİRİŞ

Özellikle immun yetmezlikli hastalarda dikkatleri çeken interferon ve acyclovir gibi antiviral ajanlar artık başarıyla kullanılmaktadır(1, 2, 3, 4). Bugüne kadarki en yaygın uygulama herpes zoster ve varicella da olmuştur (5, 6, 7, 8, 9, 10). İnterferon, vidarabin ve özellikle DNA viruslerinde etkili acyclovir yüzgüldürücü etkilerine karşın uygulama biçimleri ve maliyetleri açısından ülkemizde yaygın kullaonım imkânı bulamamışlardır.

Son yıllarda H_2 reseptör antagonisti olarak özellikle peptik ülserli hastalarda başarıyla kullanılan cimetidine'in antiviral etkisi üzerinde durulmaya başlanmıştır (11). Cimetidine'in antiviral etkisi üzerinde durulmaya başlanmıştır (11). Cimetidine'in bu etkisi onun süressör T hücrelerini inhibe ederek yaptığı immunorestoratif etkisinden ileri gelmektedir (3, 11, 12, 13, 16).

Sensitize olmuş lenfosit kültürüne in vitro olarak histamin ilâvesi antijene bağlı migrasyon inhibitör faktörünün (MIF) yapımını inhibe etmektedir (15). Son çalışmalar histamin tip 2 reseptörleri taşıyan lenfositlerin immunoregülatör sistemde önemli görevler yaptığını, hücresel immunitede rol oynadığını göstermektedir (15, 16). Histaminin MIF süprese edici, proliferasyonu önleyici etkisi H_2 reseptörleri taşıyan hücreler tarafından (özellikle süpressör T lenfositleri) düzenlenmektedir (15, 17). İmmunize ve nonimmunize hayvanlardan alınan lenf nodlarından histaminin hücre kültüründe yaptığına benzer etki gösteren histamine bağlı süpressör faktör (HSF) denen bir faktör elde edilmiştir (15). Bu etki H_2 reseptör antagonistleri ile inhibe edilerek MIF yapımını, lenfosit proliferasyonu ve makrofaj fonksiyonlarında düzelme elde edilebilmiştir. Bu amaçla cimetidine immuno - süppressif durumdaki birkaç hastadaki varicella ve herpes - zoster enfeksiyonlarında kullanılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır (3, 4).

Kızamıkta hücresel immunitenin ileri derecede bozulduğu gecikmiş aşırı duyarlılığın baskılandığı bilindiğinden (18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25), cimetidine'in immunomodülatör etkisinden kızamıkta faydalanmak son derecede faydalı olacaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 1984 - Nisan 1984 tarihleri arasında hastaneye başvuran, bronkopnömonilerinin ağırlığı veya ateşlerinin çok yüksek olup mutlak hastane gözlemi ve bakımı gerektiren yaşları 5 ay ile 13 ay arasında değişen 4 erkek, 10 kızdan oluşan 14 kızamıklı çocuk alındı. Bu 14 hasta yatış sıralarına göre ikiye ayrıldı. Yatış numaraları tek olanlar deney grubu, çift olanlar kontrol grubu olarak alındı. Hastaların tümü ağırlıklarına göre birinci dereceden malnütrisyon göstermekteydi.

Kızamık tanısı yakınlarında kızamık öyküsünün bulunması, prodromal belirtiler, Koplik lekesinin ve tipik kızamık döküntüsünün görülmesi ile kondu. Tüm hastalara semptomatik tedavi olarak oksijen, buhar, ateşleri yükseldiğinde soğutma uygulandı Antipiretik verilmekten kaçınıldı. Tüm hastalardan beş tanesi takipleri sırasında yetmezliği geliştiği için dijitalize edilmek zorunda kalındı.

Deney grubuna hastalığın tanısının kesinleştiği yani Koplik lekesini görüldüğü gün (ortalama 2.5 gün) cimetidine (Tagament) 3×300 mg p.o. olarak başlandı. Bu dozda 7 gün devam edilip sonra kesildi. Kontrol grubuna ise cimetidine verilmedi.

Ateşleri, döküntüleri, öksürükleri yakın takip edilen bu hastalar ateşleri düşüp, öksürükleri geçince taburcu edildiler. Her iki grubun klinik özellikleri ve hastanede yatış süreleri belirlendi.

Hastaların daha sonraki kontrollarında kızamığa bağlı erken bir komplikasyon gelişmediği belirlendi.

Sonuçlar Mann - Whitney U testine göre istatistiksel açıdan değerlendirildi.

BULGULAR

A. Cimetidine alan grupta ateşin ortalama 4.7 günde, kontrol grubunda 7.4 günde 37°C nin altına düştüğü gözlendi. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulunmuştur ($p<0.05$).

B. Döküntünün süresi üzerine de cimetidine'in etkisi anlamlıydı. Cimetidine alan grupta döküntü hastalığın ortalama 5.1 inci gününde, kaybolurken, kontrol grubunda 8.3 üncü gününde kay-

boldu. İlginç olan bir gözlem de cimetidine alan hastaların kızamık döküntülerinin pigmentasyon bırakmaksızın kaybolmasıdır ($p<0.05$).

C. Öksürük cimetidine alan grupta hastalık başladıktan 5.7 gün, kontrol grubunda ise 1.6 gün sonra kayboldu ($p<0.05$).

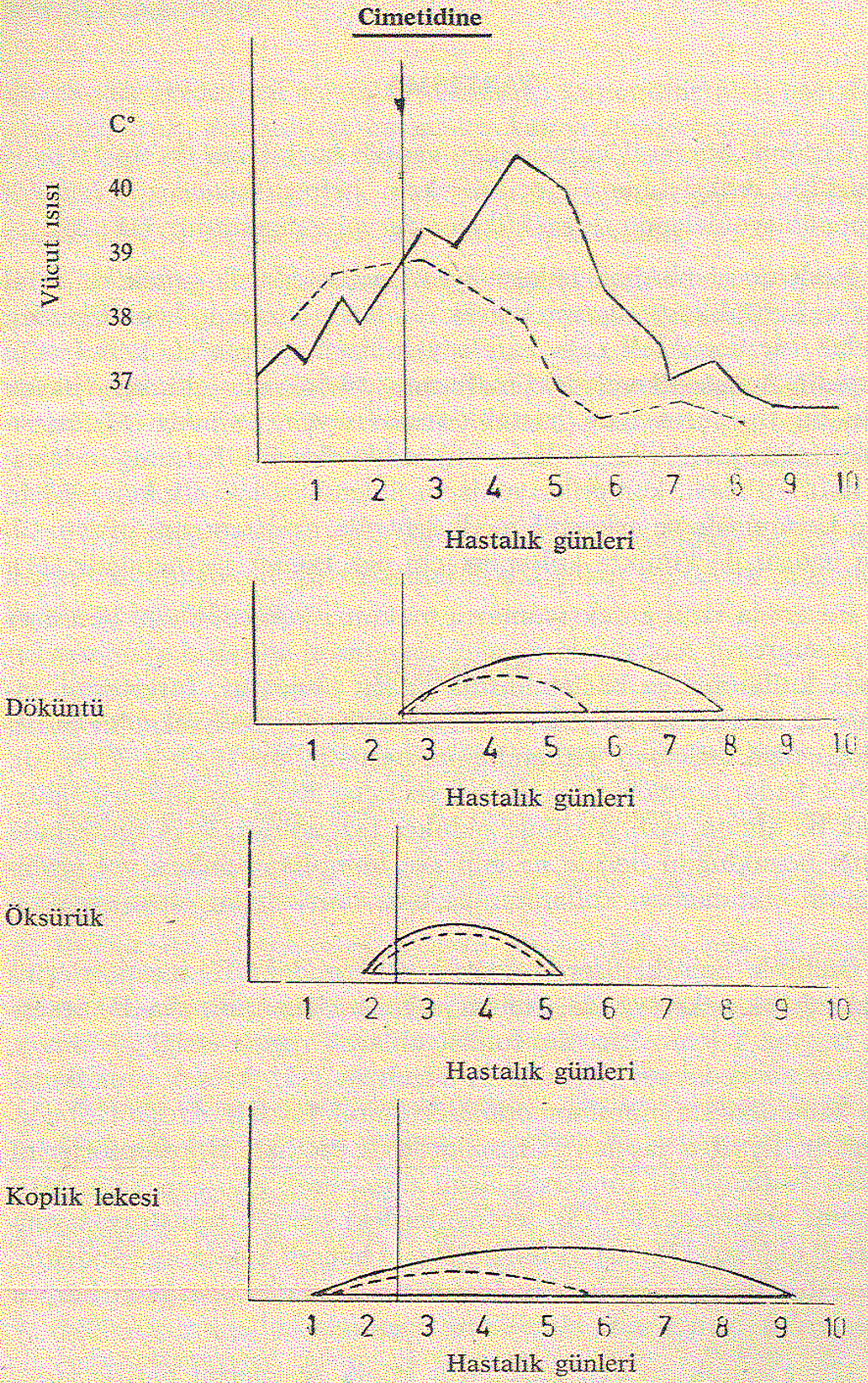
D. Hastaların hastanede yatış süreleri ateşlerinin düşmesi, solunum sıkıntılarının düzelmesi, ağızdan beslenebilecek duruma gelmeleri gözönüne alınarak belirlendi. Cimetidine alan hastalar hastalar hastanede ortalama 6.7 gün kalma gereksinimi gösterirken, kontrol grubundaki hastaların bu süreleri ortalama 12.6 gün bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak önemlidir ($p<0.05$).

Tablo 1. Hastalıklarının 2 inci gününden sonra cimetidine başlanan hastalarda semptomların devam süresi.

No.	Yaş	Cins	Ateşin düştüğü gün	Döküntünün kaybolduğu gün	Öksürüğün kaybolduğu gün	Hastanede yatış süresi
1	8 ay	E	3	6	9	9
2	5 ay	K	4	5	5	6
3	7 ay	K	6	6	6	7
4	13 ay	K	3	5	5	6
5	11 ay	K	5	5	4	6
6	13 ay	K	3	3	4	5
7	11 ay	E	6	6	7	8

Tablo 2. Cimetidine verilmiyen hastalarda semptomların devam süresi.

No.	Yaş	Cins	Ateşin düştüğü gün	Döküntünün kaybolduğu gün	Öksürüğün kaybolduğu gün	Hastanede yatış süresi
1	7 ay	E	7	8	12	13
2	7 ay	E	7	8	10	12
3	11 ay	K	8	8	10	12
4	11 ay	K	9	9	9	10
5	12 ay	K	7	8	11	13
6	9 ay	K	8	9	10	11
7	13 ay	K	8	9	13	15



– – – – Kontrol grubu

——— Cimetidine kullanılanlardaki klinik seyir.

Tablo 3. Cimetidine ve kontrol gruplarının klinik seyirlerindeki farklılık.

TARTIŞMA

Kızamık hücresel immunitede yaptığı baskılama ile tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonunu geciktirirken, helper/inducer T lenfosit subpopülasyonlarında değişikliklere de yol açmaktadırı (18 - 25).

Beslenmesi normal, bakımı iyi olan çocuklarda genellikle fatal seyri ve komplikasyonlarına seyrek rastlanan kızamık, kendiliğinden düzelen bir çocukluk çağı enfeksiyon hastalığı olarak kabul edilmektedir. Ancak ülkemizdeki malnutrisyon oranının oldukça yüksek oluşu bu tip enfeksiyon hastalıklarının seyrini oldukça ağırlaştırmakta, ağır komplikasyonlarla kaybedilmektedir. Kızamığın seyrinin hafifletilmesi, komplikasyonların önlenmesi için ilk kez 1983 te Joffe Levamisole ve askorbik asidi denemiş, araştırmanın invitro olması nedeni ile klinikte kullanım için pek rağbet görmemiştir (21).

Bu arada viral enfeksiyonların malnutrisyonda olduğu gibi bazı immunsüpressif hastalarda da ağır seyretmesi antiviral ajanların bu alanda kullanılmaya başlanmasına neden olmuştur. İnterferon, vidarabine, levamisole ile çok önemli sonuçlar alınamayınca, bir pürin analoğu olan acyclovir kullanılmaya başlanmıştır (1, 2, 4, 7, 9, 10). Bugüne kadar acyclovir'den alınan sonuçlar hayli yüzgüldürücüdür. Ancak bu ajanın mali yükünün oldukça fazl aoluşu, DNA sentezinde yaptığı bozukluğun ileride ne gibi geç komplikasyonlara yol açabileceğinin bilinmemesi kullanımında bazı sınırlamalar oluşturmaktadır.

Özellikle peptik ülserde gastrik mukozadaki H_2 reseptörlerini bloke ederek sekresyonda azalma sağlayan cimetidine'in H_2 reseptörü taşıyan T lenfositlerinin fonksiyonlarını regüle ettiği görülmüş, graft - versus host reaksiyonunun düzelttiği (12), kronik mukokutaneus kandidiasiste immunomodülatör olarak faydalı olduğu (16) gözlenmiştir. İn vitro yapılan çalışmalarda da özellikle H_2 reseptörlerini taşıyan lenfositlerin fonksiyonlarını düzelterek antijene bağlı MIF yapımını arttırdığı (13, 15), lenfositlerdeki blastik transformasyonda etkili olduğu (17) gösterilmiştir. Renal hücreli karsinom, Hodgkin, metastatik timoma ve kronik lenfositik lösemili hastaların herpes zoster enfeksiyonlarında cimetidine başarıyla kullanılmıştır (3).

Ağır kızamık geçiren hastaların klinik seyirlerini hafifletmesi, gerek aileye, gerekse hastaneye oldukça büyük bir yük bindiren hastanede kalma sülerini kısaltması açısından yaptığımız çalışma ol-

dukça yüz güldürücü sonuçlar vermiştir. Cimetidine alan hastaların ateş, öksürük, döküntü ve hastanede kalma süreleri anlamlı şekilde kısalmıştır (Tablo 1 ve 2). Cimetidine'in kızamığın klinik seyrini oldukça hafifletmesi yanında (Tablo 3), döküntüleri pigmentasyonsuz düzeltmesi de kayda değer bir özelliği olmaktadır.

Cimetidine, kızağımın ağır seyretme ihtimali kuvvetle muhtemel olan malnutrisyonlu, malignitesi olan, immunosüpressif tedavi alan hastalarda kullanışı kolay, mali yükü fazla olmayan uygun bir antiviral ve immunomodülatör ajan olarak görünmektedir. Çalışma genişletildiği takdirde, cimetidine'in kızamık sonrası geç komplikasyonları üzerine olan etkisi hakkında da fikir yürütmek mümkün olabilecektir.

Cimetidine'in diğer viral enfeksiyonlarda, özellikle hayatî tehlikenin sözkonusu olduğu durumlarda kullanımı yapılacak çalışmalarla yaygınlaşabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Merigan TC, Rand KH, Pollard RB, Abdallah PS, Jordan GW, Fried RP : Human leukocyte interferon for the treatment of herpes zoster in patients with cancer. N Engl J Med 1978, 298 : 9881 - 987.
2. Peterslung NA, Seyer - Hansen K, Ipsen J, Esmann V, Schonheyder H, Juhl H : Acyclovir in herpes zoster. Lances 1981, 2 : 827 - 830.
3. Mavligit GM, Talpaz M : Cimetidine for herpes zoster. N Engl J Med 1984, 310 : 318 - 319.
4. Balfour HH : Intravenous scyclovir therapy for varicella in immunocomprimised children., J Pediatr 1984, 104 : 134 - 136.
5. Feldman S, Hughes WT, Daniel CB : Varicella in children with cancer : Seventy - seven cases. Pediatrics 1975, 56 : 388.
6. Dolin R, Reichman RC, Mazur MH, Whitley RJ. Herpes - zoster - varicella infections in immunosuppressed patients. Ann Intern Med 1978, 89 : 375.
7. Arvin AM, Kushener JH, Feldman S, Baehner RL, Hammond D, Merigan TC : Human leukocyte interferon for the treatment of varicella in children with cancer. N Engl J Med 1982, 306 : 761.
8. Whitley R, Hilty M, Haynes R, Bryson Y, Concor JD, Soong S - J - Alford CA : Vidarabine therapy of varicella in immunosuppressed patients. J Pediatr 1982, 101 : 125,
9. Prober CG, Kirk LE, Keeney RE : Acyclovir therapy of chickenpox in immunosuppressed children. A colloborative study. J Pediatr 1982, 101 : 622.
10. Bean B, Braun C, Balfour HH Jr : Acyvlovir therapy for acute herpes zoster. Lancet 1982, 2 : 118.

11. Van der Spuy S, Levy DW W : Cimetidine in the treatment of herpes virus infection. S Afr Med J 1980, 58 : 112 - 116.
12. Talpaz M, Medina JE, Patt YZ et al : The immune restorative effects of cimetidine administration in vivo on the local graft - versus - host reaction cancer patients.
Clin Immunol Immunopathol 1982, 24 : 155 - 160.
13. Rocklin RE, Breard J, Gupta S, Good RA, Melmon KL : Characterization of the human blood lymphocytes that produce a histamineinduced suppressor factor (HSF). Cell Immonol 1980, 51 : 226 - 237.
14. Weick JK, Donovan PB, Najean Y et al : The use of cimetidine for the treatment of pruritus in polycythemia vera. Arch Intern Med 1982, 142 : 241 - 242.
15. Rocklin RE : Histamine - induced suppressor factor (HSF) : Effect on migration inhibitory factor (MIF) production and proliferation J Immunol 1977, 118 : 1734 - 1738.
16. Jorizzo JL, Sams MW et al : Cimetidine as an immunomodulator : Chronic mucocutaneous candidiasis as a model.
Ann Intern Med 1980, 92 : 192 - 195.
17. Rocklin RE : Modulation of cellular immune responses in vivo and in vitro by histamine receptor - bearing lymphocytes. J Clin Invest. 1976, 57 : 1051 - 1058.
18. Phillips CF : Rubella, German or Three - Day Measles In. Behrman RE, Vaughan VS (Editors), Nelson Textbook of Pediatrics, Philadenpnia, WB Saunders Co. 1983, pp. 747 - 779.
19. Lorber J. Stevenson J. Havabling MH, Goldsmid J. Kibel MA, Mills AE, Robertson DHH, Syme J, Boon WH, Rubidge C, Antia AU, Khattab AK, Churmockly HAM, Forfar. JO. Diseases due to infection In. Forfar JO, Arneil GC (Ed). Textbook of Paediatrics. Edinburg, Churchill Livingstone Pub., 1984, pp. 1350 - 1564.
20. Yamanouchi K et al : Suppression of delayed hypersensitivity by measles virud infection in guinea pig.
Jpn J Med Sci Biol 1981, 34 : 81 - 94.
21. Joffe MI : Lymphocyte subsets in measles depressed helper/inducer subpopulation reversed by in vitro treatment with levamisole and ascorbic acid. J Clin Invest 1983, 72 - 971 - 980.
23. Arneborn P et al : T lymphocyte subpopulations in relation to immunosuppression in meales and varicella.
Infect Immun 1983, 39 : 29 - 37.
24. Bhaskaram P : Effect of measles on cell mediated immunity. Indian J Med Res 1983, 11 : 113 - 115.
25. Cernescu C : Immunological, mechanisms controlling measles virus infection. Virologie 1981, 32 : 41 - 55.