

H1 ve H2 reseptör antagonistlerinin kan gazı üzerine etkisi

Effect of H1 and H2 receptor antagonists on blood gas

Selma Karaahmetoğlu

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Dahiliye Kliniği, Ankara, T¼rkiye

Geliş Tarihi: 07.07.2018

Kabul Tarihi: 30.07.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.441553

Öz

Amaç: Histamin organizmada yaygın olarak bulunan bir amindir. Hücrelerin histamine yanıtları sitoplazmada bulunan H1 ve H2 reseptörleri ile sağlanır. Bu çalışmada organizmada yaygın olarak bulunan histamin reseptörlerinin ilaçlarla bloke edilmesinin böbrek akciğer ve hemoglobin aracılığı ile çok dar aralıkta dengede tutulan kan gazı üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma 1988-1989 yılları arasında Ankara Numune Hastanesi 1. Dahiliye Kliniği'ne yatarak tedavi gören 25 peptik ülser, 10 alerji, 10 kan gazını etkilemeyen farklı hastalık nedeniyle yatan 25 kadın 20 erkek olgu alındı. Alerji nedeniyle yatan hastalara H1 ve peptik ülser hastalarına H2 reseptör antagonistleri olağan tedavi dozunda intravenöz uygulandı. Uygulamadan önce ve uygulamadan 1 saat sonra kan gazı örnekleri alınarak değerlendirme yapıldı. Kontrol grubuna ilaç verilmeksizin 1 saat ara ile kan gazı değerlendirmesi yapıldı.

Bulgular: H1 reseptör antagonistlerinin pH, pO₂, HCO₃, BEB, BEcf değişimi istatistiksel olarak anlamsız bulunurken (p>0.05), pCO₂ değerinde ise istatistiksel olarak anlamlı düşme (ilaç öncesi 36,01+4,023; ilaç sonrası ortalama pCO₂ 34,42+3,72 p<0.05) saptandı. H2 reseptör antagonisti uygulamasında ise pCO₂ ve pO₂ değişiminde istatistiksel olarak anlamlı değerlik bulunmazken, pH (<0.05), HCO₃ (p<0.001), BEB (p<0.01) ve BEecf (p<0.01) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artma bulundu

Sonuç: Histamin reseptör antagonisti ilaçlar kan gazı parametrelerinde antagonize ettikleri reseptörlere bağlı olarak patolojik sınırlarda olmayan değerlişimlere neden olabilirler. Ancak kan gazında değerlişime neden olan klinik durumlarda ciddi problem yaratıp yaratmayacakları hakkında yorum yapabilmek için daha kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: H1 ve H2 reseptör antagonisti, kan gazı, etki

Abstract

Aim: Histamine is a common anhydrous substance in the organism. Histamine responses of the cells were found in the cytoplasm of H1 and it is provided by H2 receptors. In the IBU study, it was aimed to investigate the effect of drug-blocking of histamine receptors commonly found in organism on blood gas, which is maintained in a very narrow range with kidney lung and hemoglobin.

Material and Method: Between 1988-1989, 25 female and 20 male patients who were hospitalized in Ankara Numune Hospital 1st Internal Medicine Clinic were included in this study. H1 and peptic ulcer patients received H2 receptor antagonists intravenously at the usual treatment dose and blood gas samples were taken before and 1 hour after administration. Blood gas evaluation was performed in the control group at 1 hour interval without drug administration.

Result: The change of pH, pO₂, HCO₃, BEB, BEcf of H1 receptor antagonists was statistically insignificant (p>0.05) while pCO₂ value was statistically significant (36.01+4.023 before treatment, 34.42+3.72 p<0.05 after treatment). H2 receptor antagonist administration showed statistically insignificant change in pCO₂ and pO₂ levels but statistically significant increase in pH (<0.05), HCO₃ (p<0.001), BEB (p<0.01) and BEcf (p<0.01).

Conclusion: Histamine receptor antagonist drugs may cause changes to the blood gas parameters that are not pathological depending on the receptors to which they are antagonized. However, there is a need for more extensive work to comment on whether or not they will cause serious problems in clinical situations that cause change in blood gas.

Keywords: H1 and H2 receptor antagonist, blood gas, effect

Giriş

Histamin organizmada yaygın olarak bulunan bir amindir. Histamine L-histidin(HDC) dekarboksialaz enzim tarafından l-histidinden oluşur. Histamin ekspresyonu glukokortikoid, intrasellüler cAMP, kalsiyum iyonları, protein kinaz C aktivitesi ile düzenlenir [1-4]. Hücrelerin histamine yanıtları sitoplazmada bulunan H1 ve H2 reseptörleri ile sağlanır [5-11]. Ancak günümüzde histamin reseptör sayısı dörde (H1R, H2R, H3R, H4R) çıkmıştır [12-15]. Histamin reseptörleri 7-transmembran G protein-coupled reseptör ailesinde yer alır. Bilinen bütün histamin reseptör alt tipleri klinik farmakoterapide kullanılır [16-18]. Bazı organlarda örneğin mast hücrelerde H1 reseptörü varken bazı organlarda örneğin paryetal hücrelerde H2 reseptörü bulunur. Kan damarlarında ise hem H1 hem de H2 reseptörü vardır [19-21]. Histamin reseptör antagonistlerinin etkileri; H1 ve H2 reseptörlerinin yoğun bulunduğu organlara bağlı olarak, antagonize edebilme özelliklerine göre değişir [19,20]. H1 reseptör antagonistleri hipotansiyon, kapiller permeabilitede artma, bronkodilatasyon, vazodilatasyon, barsak tonüs ve motilitesinde artma, ürtiker ve anjiyonörotik ödemi engelleme gibi spesifik etkileri yanı sıra nonspesifik olarak uykusuzluk, huzursuzluk, lokal anestetik etki

yaparlar. H2 reseptör antagonistleri ise midenin bazal ve gıdalarla provoke asit salgısını inhibe ederler [21,22]. H3 reseptörleri histamin içeren nöronlarda bulunur, histamin sentez ve salınımının feedback inhibistonuna aracılık eden presinaptik oto reseptör olarak hareket eder [23]. H4 reseptörleri gen yapısı sinyal iletilişi yönünden H3 reseptörlerine benzer ancak beyinde daha az bulunur. Yoğun olarak hematopoetik hücrelerde bulunduğu gösterilmiştir [24]. Dört histamin reseptörü olmasına karşın günümüzde de tedavide kullanılanlar H1 ve H2 reseptör antagonistleridir [5,25]. Organizmada pH 7.35-7.45 aralığında tutulmaya, asit ve alkali yükselmesi yada düşmesi hücre içi ve dışı tampon sistemi ile dengelenmeye çalışılır [22]. Günümüzde kullanılan ilaçların bazıları hafiften ciddiye kadar değişen metabolik asidoz [26], alkaloz [27] ve özellikle anestetik ajanlar da solunumsal asidoz ve alkalozu neden olmaktadır. Bu çalışmada organizmada yaygın olarak bulunan histamin reseptörlerinin ilaçlarla bloke edilmesinin böbrek, akciğer ve hemoglobin aracılığı ile çok dar aralıkta dengede tutulan kan gazı üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya 1988-1989 yılları arasında Ankara Numune Hastanesi 1. Dahiliye Kliniği'ne yatarak tedavi gören 25

peptik ulcus, 10 alerji, 10 kan gazını etkilemeyen farklı hastalık nedeniyle yatan 25 kadın 20 erkek olgu alındı. Peptik ulcus tanısı öyküde periyodik açlık ağrısı olan baryumlu mide-duodenum grafisinde niş saptanması ile konuldu. Çalışmaya alınma kriteri peptik ülser tanısı konulan hastaların daha önce H1 ve H2 reseptör antagonisti ve antiasit kullanmamış olması ile kan gazını etkileyecek hastalığı olmaması idi. Hastaların yaşı, kilosu, kullanılan ilaçların dağılım ve eliminasyon kinetikleri bilinmediği için değerlendirmeye alınmadı. İlaç uygulaması alerji hastalarına H1 (difenhidramin) ve peptik ülser hastalarına H2 reseptör antagonistleri (simetidin) olağan tedavi dozunda intravenöz uygulandı ve uygulamadan önce ve uygulamadan 1 saat sonra kan gazı örnekleri alınarak değerlendirme yapıldı. Kontrol grubuna ilaç verilmeksizin 1 saat ara ile kan gazı örneği alındı. Kan gazı değerlendirilmesi IL 1312 Computerised Blood

Gase Manager (model 1985) ve AVL Automatic Blood Gase System (Model 1979-1980) ile yapıldı. Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde Student-t test ve Paired-t testi kullanıldı, $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

H1 reseptör antagonisti uygulanan 5 erkek 5 kadın hastanın ortalama pH düzeyi (ilaç öncesi ortalama pH 7,394 \pm 0,522, ilaç uygulamasından 1 saat sonrası ortalama pH 7,417 \pm 0,541); pO_2 (sırasıyla 88,4 \pm 4,88, 89,2 \pm 6,14); HCO_3 (sırasıyla 21,724, 21,96 \pm 3,82); BEB (sırasıyla -1,25 \pm 3, -0,96 \pm 4,92); BEcf (sırasıyla -1,69 \pm 3,14, -0,94 \pm 4,02) değerlerine bakıldı. Sonuç olarak; pH, pO_2 , HCO_3 , BEB, BEcf değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$); pCO_2 değeri ise istatistiksel olarak anlamlı (ilaç öncesi 36,01 \pm 4,023, ilaç sonrası ortalama pCO_2 34,42 \pm 3,72 $p < 0.05$) düşme tespit edildi. Sonuçlar Tablo 1’de özetlenmiştir

Tablo 1. H1 reseptör antagonisti uygulanan olgularda değerler

	PH	pCO2	O2	HCO3	BEB	BEcf
Başlangıç	7,392 \pm 0,522	36,01 \pm 4,02	88,40 \pm 4,88	21,72 \pm 4	-1,23 \pm 3	-1,69 \pm 3,14
1 saat sonra	7,417 \pm 0,541	34,42 \pm 1,72	89,20 \pm 6,14	21,96 \pm 3,82	-0,96 \pm 3,92	-0,94 \pm 4,02
P değeri	$P > 0.05$	$P < 0.05$	$P > 0.05$	$P > 0.05$	$P > 0.05$	$P < 0.05$

H2 reseptör antagonisti uygulanan 11 erkek 14 kadın hastanın ortalama pH düzeyinde normal sınırlar içerisinde kaldı ancak yükselme istatistiksel olarak yükselme anlamlı (sırasıyla ilaç öncesi ortalama pH 7,375 \pm 0,0361, ilaç uygulanmasından 1 saat sonrası ortalama pH 7,390 \pm 0,028, $p < 0.05$) bulundu. H2 reseptör antagonistinin kan gazı üzerine en anlamlı değişimi HCO_3 üzerinde oldu. Test başlangıcında ortalama HCO_3 22,25 \pm 2,74, ilaç uygulama

sonrası 23,38 \pm 2,43 $p < 0.001$ idi. BEB ve BEcf değişimleri de anlamlı olarak yükselme saptandı. Ölçülen pO_2 (sırasıyla 88,23 \pm 7,93, 88,6 \pm 4,83) ve pCO_2 (sırasıyla 37,17 \pm 3,72, 37,9 \pm 2,94 $p < 0.05$) değerlerinde değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sonuçlar Tablo 2’de özetlenmiştir.

Kontrol grubunun kan gazı değerleri Tablo 3’te özetlendiği şekilde değişim olmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 2. H2 Reseptör antagonisti uygulanan hastaların kan gazı değerleri

	pH	pCO2	Po2	HCO3	BEB	BEcf
Başlangıç	7,375 \pm 0,362	37,172 \pm 2,94	82,39 \pm 9,45	22,35 \pm 2,74	-1,92 \pm 2,83	-2,812 \pm 3,18
1 saat sonra	7,390 \pm 0,288	37,90 \pm 2,94	81,92 \pm 9,84	23,38 \pm 2,43	-0,864 \pm 2,46	-1,756 \pm 2,78
P değeri	$P < 0.05$	$P > 0.05$	$P > 0.05$	$P < 0.001$	$P < 0.01$	$P < 0.01$

Tablo 3. Kontrol grubu kan gazı değişimi

	pH	pCO2	Po2	HCO3	BEB	BEcf
Başlangıç	7,373 \pm 0,027	37,28 \pm 1,416	87,30 \pm 7,92	21,76 \pm 1,94	-2,12 \pm 1,97	-3,28 \pm 2,19
1 saat sonra	7,374 \pm 0,021		88,60 \pm 4,83	21,32 \pm 1,73	-2,53 \pm 1,74	-1,7 \pm 1,96
P değeri	$P > 0.05$	$P > 0.05$	$P > 0.05$	$P > 0.05$	$P > 0.05$	$P > 0.05$
T değeri	0.464	0.382	0.331	0.300	0.314	0.328

Tartışma

Histamin organizmada yaygın olarak bulunan bir amindir. Histamin ekspresyonu glukokortikoid, intrasellüler cAMP, kalsiyum iyonları, protein kinaz C aktivitesi ile düzenlenir. (1-4). Hücrelerin histamine yanıtları sitoplazmada bulunan H1 ve H2 reseptörleri ile sağlanır [5-11]. Ancak 1999 yılından itibaren H3 ve H4 reseptörleri de saptanmıştır. (12-15). Buna karşın ilaç olarak bu güne kadar sadece H1 ve H2 reseptör antagonistleri kullanılmaktadır (25). Günümüze kadar yapılan literatür taramasında histamin reseptör antagonistlerinin kan gazı ile ilişkisini araştıran çalışma bulunmamıştır.

Dale ve ark. [22] kedi ve köpeklere histamin enjeksiyonu sonrasında şok tablosunun oluştuğunu gösterdiler. Wallace ve ark. [28] histamin enjeksiyonu sonrası plazma bikarbonatında artma olduğunu göstermiş, ancak Underhill ve ark. [29]'nın yaptığı çalışmada diğer şoklardan farklı olarak histamine bağlı şok tablosunda CO₂ in düşmediği gösterilmiştir.

Alma Hiller [30] histamin enjeksiyonu sonrası histaminin asid baz metabolizması üzerine yaptığı etkiyi araştırdığı çalışmada; histamin enjeksiyonu sonrası pH ve pCO₂ düşme olduğunu gösterdi. Bu etkinin histaminin tükürük, mide ve pankreastaki sekresyonu artırıcı etkisine bağlı olabileceğini öne sürmüştür. Ancak bizim çalışmamızda H1 reseptör antagonisti sonrası pCO₂ de azalma gözlemlendi. Bulunan bu sonuç H1 reseptör antagonistlerinin akciğerlerde buluna histamin reseptörlerinin antagonize edilmesine bağlanmıştır. Histamin reseptörlerinin akciğerlerde varlığı ilk kez 1927 yılında Best ve ark. [31] tarafından gösterilmiştir. H1 reseptör antagonistleri histaminin H1 reseptörleri aracılığı ile hem vagal refleksi uyandır hem de bronkokonstriktör endojen madde olan tromboxan A, prostoglandin F salınımını inhibe ederek bronkokonstriksiyon yapar. Bununla beraber histaminin damar çevresindeki mast hücrelerinde yoğun şekilde olduğu çalışmalarda gösterilmiştir [10,21,22] ve H1 reseptör antagonistleri de mast hücrelerinden salınan histamini antagonize ederek pulmoner arterde vazodilatasyon yapar [32,33].

Çalışmamızda H1 reseptör antagonisti uygulaması sonrası pCO₂ değerindeki istatistiksel olarak anlamlı düşme saptanmıştır. Bu değişimin yanı sıra diğer kan gazı parametreleri üzerine hiçbir etkisi olmamıştır. Bunun nedeni histaminin H1 reseptörü aracılığı ile akciğerde yapmış olduğu bu etkilerin bloke edilmesine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

H2 reseptör antagonisti uygulanması ise pCO₂ değerinde değişime neden olmazken HCO₃ düzeyinde ve metabolik

değişikliklere bağlı olarak bir litre kandaki artmış yada azalmış asit-baz miktarının değişimini gösteren BEB değerinde ve BEcf değerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselmeye neden olmuştur. Alma Hiller [30] yaptığı çalışmada histamin enjeksiyonu sonrası idrarla bikarbonat atılımında artma olduğunu göstermiştir. Bunun nedenini histaminin paryetal hücrelerden asit atılımını artırarak böbreklerden alkali absorpsiyonunun azalması olabileceği teorisini ileri sürmüştür. Bizim çalışmamızda; H2 reseptör antagonisti uygulaması sonrası kanda HCO₃ değerindeki artış paryetal hücrelerden salınan asit volümünden bağımsız olarak histaminin böbreklerden idrarla HCO₃ artırıcı etkisi olduğunu ve bu etkisini H2 reseptörleri aracılığı ile yaptığını bize düşündürmüştür. Çünkü kan gazı tampon sistemindeki solunum sistemine ait parametrelerde bir değişim görülmemiştir. Belki de idrarla bikarbonat atılımını artırıcı etkisi H2 reseptörleri ile meydana gelirken, H1 reseptörleri idrarla bikarbonat atılımını azaltmaktadır. H2 reseptörünün bloke edilmesi H1 reseptör etkisini baskın hale getirmiş olabilir. Ancak bu çalışma ilaç olarak kullanılan histamin reseptör antagonistlerinin kan gazı üzerine etkisini araştıran literatürdeki ilk ve tek çalışma olup çalışmamızın kısıtlılıkları; hasta sayısı azlığı, idrar pH'sının takip edilmemiş olması, kan gazı değerlendirmesinin 1 saat ile sınırlandırılmış olmasıdır.

Sonuç olarak; histamin reseptör antagonisti ilaçlar kan gazı parametrelerinde antagonize ettikleri reseptörlere bağlı olarak patolojik sınırlarda olmayan değişimlere neden olabilirler. Ancak kan gazında değişime neden olan klinik durumlarda ciddi sorun oluşturup oluşturmayacakları hakkında yorum yapabilmek için daha kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır

Maddi destek ve çıkar ilişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

Teşekkür

Uzmanlık eğitimim süresince desteğini esirgemeyen merhum Yavuz Erkoçak hocama saygılarımla.

Kaynaklar

1. Höcker M, Henihan RJ, Rosewicz S, et al. Gastrin and phorbol 12-myristate 13-acetate regulate the human histidine decarboxylase promoter through Raf-dependent activation of extracellular signal-regulated kinase-related signaling pathways in gastric cancer cells. J Biol Chem 1996; 272: 27015-24.
2. Höcker M, Zhang Z, Koh TJ, Wang TC. The regulation of histidine decarboxylase gene expression. Yale J Biol Med 1996; 69: 21-33.

3. Höcker M, Zhang Z, Merchant JL, Wang TC. Gastrin regulates the human histidine decarboxylase promoter through an AP-1-dependent mechanism. *Am J Physiol* 1997; 272: 822-30.
4. Ichikawa A, Sugimoto Y, and Tanaka S. Molecular biology of histidine decarboxylase and prostaglandin receptors. *Proc Jpn Acad, Ser B, Phys Biol Sci* 2010; 86: 848-66.
5. Flynn SB, Gristwood RW, Owen DAA. Differentiation of the roles of histamine H1 and H2 receptors in the mediation of the effects of histamine in the isolated working heart of the guinea pig. *Br J Pharmacol* 1977; 65: 127-37.
6. Ash AS, Schild HO. Receptors mediating some actions of histamine. *Br J Pharmacol Chemother* 1966; 27: 427-39.
7. Carpenter DO, Gaubatz GL. H1 and H2 histamine receptors on aplasia neurons. *Nature* 1973; 254: 343.
8. Borchard D, Hafner D. Electrophysiological characterization of histamine receptor subtypes in mammalian heart preparation. *Naunyn-Schmiedberg's Arch Pharmacol* 1986; 334: 294-302.
9. Black JW, Duncan WAM, Durant CJ, Ganellin CR, Parsons ME. Definition and antagonism of histamine H1 receptors. *Nature* 1972; 236: 385-90.
10. El-Akked TM, Brody MJ. Evidence for mast cell histamine in the vascular wall, blood vessels 1975; 12: 181.
11. Anton AH, Sayre DF. A modified fluorimetric procedure for tissue histidine and its distribution in various animals. *J Pharmacol Exp Ther* 1969; 166: 285.
12. Esch IJ, Thurmond RL, Jongejan A, Leurs R. The histamine H4 receptor as a new therapeutic target for inflammation. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26: 462-9.
13. Thurmond RL, Gelfand EW, Dunford PJ. The role of histamine H1 and H4 receptors in allergic inflammation: the search for new antihistamines. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 41-53.
14. Leurs R, Chazot PL, Shenton FC, Lim HD, de Esch IJ. Molecular and biochemical pharmacology of the histamine H4 receptor. *Br J Pharmacol* 2009; 157: 14-23.
15. Seifert R, Strasser A, Schneider EH, Neumann D, Dove S, Buschauer A. Molecular and cellular analysis of human histamine receptor subtypes. *Trends Pharmacol Sci* 2013; 34: 33-58.
16. Kobilka BK and Deupi X. Conformational complexity of G-protein-coupled receptors. *Trends Pharmacol Sci* 2007; 28: 397-406.
17. Katritch V, Cherezov V, Stevens RC. Diversity and modularity of G protein-coupled receptor structures. *Trends Pharmacol Sci* 2012; 33: 17-27.
18. Venkatakrishnan AJ, Deupi X, Lebon G, Tate CG, Schertler GF, Babu MM. Molecular signatures of G-protein-coupled receptors. *Nature* 2013; 494: 185-94.
19. Reinhardt D, Borchard UH. H1 receptor antagonists: comparative pharmacology and clinical use. *Clin Wochenschr* 1982; 60: 983-90.
20. Levi R, Capurro N, Lee CH. Pharmacological characterization of cardiac histamine receptors: sensitivity to H1 and H2 receptor agonists and antagonists. *Eur J Pharmacol* 1975; 30: 328-35.
21. Corbic M, Munoz C, Dumont M, Erlinger S. Effect of systemic pH, pCO₂ and bicarbonate. *Concentration* 1985; 5: 594-9.
22. Dale HH. Conditions which are conducive to the production of shock by histamine. *British J Experimental Pathol* 1920; 1: 103-14.
23. Tiligada E, Zampeli E, Pharm B, Stark H. Histamine H3 and H4 receptors as novel drug targets. *J Expert Opin Investigational Drugs* 2009; 10: 1519-31.
24. Leurs R, Hough LB, Blandina P, Haas HL. Chapter 16-Histamine. In *Basic Neurochemistry*, 8th ed; Brady ST, Siegel GJ, Albers RW, Price DL. Academic Press: New York, NY, USA, 2012; 323-41.
25. Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1139-50.
26. Pham AQT, Richie Xu LH, Moe OW. Drug-induced metabolic acidosis [version 1; referees: 3 approved] *F1000 Research* 2015; 4: 2-13.
27. Mitchell L, Kamel HS, Kamel MD. *Nephrology Secrets (Third Edition)* 2012; 595-604.
28. Wallace GB, Pellini EJ. Society for Experimental Biology and Medicine (New York NY). *Proc Soc Exper Biol Med* 1920; 21: 18:115.
29. Underhill FP, Ringer M. Studies on the physiological action of some protein derivatives IX. Alkali reserve and experimental shock. *J Biol Chem* 1921; 48: 533.
30. Hiller A. The effect of histamine on the acid-base balance. *J Biol Chem* 1927; 3: 833-46.
31. Best CH, Dale HH, Dudley HW, Thrpe WV. The nature of the vasodilator constituents of certain tissues. *J Physiol* 1927; 62: 397.
32. Chand N. Distribution and classification of airway histamine receptors: the physiological significance of histamine H1 receptors. *Adv Pharmacol Chemother* 1980; 17: 103.
33. Lindgren BR, Grunström N, Andersson RGG. Comparison of the effects of clonidine and guanfacine on the histamine liberation from human mast cells and basophils and on the human bronchial smooth muscle activity. *Arzneim Forsch Drug Resp* 1987; 37: 551-3.

Sorumlu Yazar: Selma Karaahmetoğlu, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Dahiliye Kliniği, Talatpaşa Blv, No: 44, 06230, Altındağ, Ankara, Türkiye
E-mail: selmakaraahmetoglu@hotmail.com