

24902

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DAHİLİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BRONŞ ASTMASINDA ANTIİNFLAMATUVAR İLAÇLARIN  
ETKİNLİĞİ

Dr. Oya AKPINAR

UZMANLIK TEZİ

T. C.

Yükseköğretim Kurulu  
Dokümantasyon Merkezi

İZMİR-1992

Göğüs Hastalıkları uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve birikimleriyle yetişmemi sağlayan Prof.Dr. Atila Akkoçlu ve Doç.Dr. Eyüp Sabri Uçan'a, tezimin hazırlanmasında değerli katkıları olan Doç.Dr. Arif H.Çımrın'a, yardımlarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire Hatice Ballıkaya ve Gülistan Töre'ye, tezin istatistik analizlerini yapan Ege Univ. Bilgisayar Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde görevli Timur Köse'ye, Tezimin yazımında emeği geçen eşim Op.Dr.Edip Akpınar'a teşekkür ederim.

**Dr.Oya AKPINAR**

## İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
BULGULAR.....	28
TARTIŞMA.....	36
SONUÇ.....	46
ÖZET.....	47
KAYNAKLAR.....	48

## GİRİŞ

Astma, mast hücreleri ve eozinofiller dahil birçok hücrelerin rol oynadığı, hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Duyarlı kişilerde bu inflamasyon, spontan veya tedavi ile reverzibl olan yaygın fakat değişken hava akımı obstrüksiyonu ile ilişkili semptomlara ve bir dizi uyarana karşı hava yolu reaktivitesinde artışa neden olur.

Astmanın tanısının zor konmasına rağmen klinik öykü genellikle gerekli ipuçlarını sağlar. En sık görülen semptomlar hırıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste şişkinlik hissi, öksürük ve balgam çıkarma olup, tanı koydurucu değildir. Önemli olan, anamnezde allerjenler, iritanlar, egzersiz ve virus enfeksiyonları gibi ekzojen faktörlerle provoke olan tekrarlayan alevlenmeler (veya ataklar) olmasıdır. Nokturnal astma semptomları özellikle karakteristiktir (43). Çoğunlukla episodik karakterde ve akut alevlenmeler arasında değişik sürelerde semptomsuz dönemleri olan bir hastalık tablosu vardır (36).

Astma fizyopatolojisinin üç ana komponenti olduğu artık iyi bilinmektedir. Bunlar: Hava yolu inflamasyonu, bronkokonstriksiyon, mukus hipersekresyonudur (23). Bronkoalveoler lavaj (BAL) ve bronş biyopsisi gibi tekniklerin geliştirilmesi ile, astmadaki inflamasyonun sürekli olduğu, inflamasyonun klinik olarak en hafif astmalılarda bile ortaya çıktığı anlaşılmıştır (6). Bronş hiperreaktivitesinin temel nedeni hala karanlıktır. Otonom

dengesizlik (parasempatik-sempatik) konusundaki ilk görüşler yanında hava yolu inflamasyonunun bronş hiperreaktivitesinin doğuşunda ve devamında önemli olduğu anlaşılmıştır. inflamasyon,aralarında mast hücrelerinin de bulunduğu çeşitli hücrelerden salgılanan mediatörlerin etkileri sonucu ortaya çıkar.

Atopik astmada inhale edilen allerjenle provoke olan erken yanıtta, allerjenle etkileşimden sonra bronşların mukozal yüzeyindeki mast hücrelerinden salınan mediatörlerin etkileri sonucu gelişen bronkokonstriksiyon ve mukoza ödemi neden olur.

Sensitizasyon olayı, çevresel bir antijenin periferik lenfoid doku ile etkileşimi ile başlatılır. Regülatör T hücrelerinin varlığında,antijen matür B hücrelerinin proliferasyonuna ve IgE salgılayan plazma hücrelerine diferansiyasyonuna neden olur. IgE'nin epsilon zincirinin bir kısmı mast hücrelerinin ve bazofillerin membranında yer alan yüksek affiniteli bir reseptörle birleşir. Antikorla kaplanan bu hücreler antijenle tekrar temas edince intrasellüler olarak depolanmış mediatörlerini salgırlarlar (36). Tablo I'de mast hücre mediatörleri görölmektedir (47).

Histamin,platelet aktive edici faktör (PAF), lökotrienler ve prostaglandinler gibi salınan bazı bileşiklerin hava yolu düz kası ve pulmoner kapiller permeabilite üzerine direkt etkileri vardır. Anafilaksinin eozinofil kemotaktik faktörü, anafilaksinin nötrofil kemotaktik faktörü, lenfositik kemotaktik faktör ve

lökotrien B<sub>4</sub>, polimorf nüveli lökositler, lenfositler ve trombositlerin salınım alanında toplanmasını sağlar (36).

**1- Aktivasyondan hemen sonra salgılanan depolanmış mediatörler:**

Histamin	Süperoksit
Eozinofil kemotaktik faktör	Eksoglikozidase
Nötrofil kemotaktik faktör	Serotonin
Kininogenase	Triptase
Arilsulfatase A	Kimotriptase

**2-Aktivasyondan sonra yeni sentezlenerek salgılanan mediatörler**

Lökotrienler
Prostaglandinler
Tromboksanlar
Hidroperoksieikosatetraenoik asitler (HPETEs)
Monohidroksieikosatetraenoik asitler (HETEs)
Prostaglandin üreten faktör
Platelet aktive edici faktör (PAF)
Adenozin
Superoksit

**3-Depolanmış olan, fakat aktivasyondan hemen sonra granülden ayrılmayan mediatörler:**

Heparin	Peroksidase
Tripsin	Superoksid dismutase
Kimotripsin	Arilsulfatase B
Anaflakside inflamatuvar etkili maddeler	

**TABLO I. Mast hücre mediatörleri**

Plazma membranındaki bu olaylar, fosfolipaz A<sub>2</sub>'yi de aktive ederek, birçok güçlü, biyolojik olarak aktif ajanların prekürsörü olan araşidonik asit oluşumu ile sonuçlanır. Araşidonik asit iki farklı yoldan metabolize olur: Lipoksigenaz ve siklooksigenaz. Lipoksigenaz yolunun ürünleri HETEs olup bunlar da lökotrienlere metabolize olurlar (LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> ve LTE<sub>4</sub>). Son üçü anaflaksinin yavaş reaksiyon göstern maddesini

oluştururlar. LTB<sub>4</sub> ve HETEs güçlü kemotaktik ajanlardır. LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> ve LTE<sub>4</sub> insanlarda incelenmiş en güçlü ve uzun etkili bronkokonstriktör ajanlar arasındadırlar.

Siklooksijenaz yolunun ürünleri prostaglandinler, prostasiklin ve tromboksan A<sub>2</sub>'dir. Bu bileşikler güçlü bronkokonstriktör, kemotaktik faktörler olup, hem mukus üretirler hem de atılmasını inhibe ederler. Bu ürünler allerjik astmatik ataktaki fizyolojik ve patolojik değişikliklerden sorumludurlar. Bronş düz kasına etki ederek, bronkokonstriksiyona neden olurlar, silli epitele etki ile mukosilyer klirensi azaltırlar, bronş bezlerinden müköz sekresyona ve kan damarlarında vazodilatasyon ve permeabilite artışına neden olurlar (36).

Geç astma döneminde ise bronş daralmasının yanında, kemotaktik mediatörler ve vazoaktif maddeler, indirekt olarak inflamasyonel değişiklikler yaparlar. Inflamasyonda birçok hücrenin, örneğin: mast hücrelerinin, alveoler makrofajların, eozinofillerin, nötrofillerin, epitel hücrelerinin, lenfositlerin ve trombositlerin rolü vardır. Makrofajlar IgE'ye bağımlı olarak PAF salgırlar.

Eozinofiller, astma patogenezinde rol oynayan en önemli hücrelerdir. Bunların granülleri içinde 4 çeşit katyonik protein vardır: 1) Büyük bazik protein (Major basic protein = MBP). 2) Eozinofilik katyonik protein (ECP). 3) Eozinofilik peroksidaz (EPO). 4) Eozinofil kaynaklı nörotoksin (EDN). Eozinofillerden ortaya çıkan MBP, bronş epiteli için toksik bir madde olup, aynı

zamanda histamin salınmasına yardımcı olur, ECP bronş epiteli için toksik, EPO ise hem oksidan hem de sitotoksiktir. Geç devre astmada etkili hücreler, bunlardan açığa çıkan mediatörler ve etkileri tablo II'de gösterilmiştir (20).

HÜCRE	MEDİATÖRLER	ETKİLER
Nötrofil	Nötral proteaz Lizozom LTB4 Lökotrien	Doku yıkımı Doku yıkımı Kemotaksis Bronkospazm, ödem Hipersekresyon
	5-HETE	Mediatör salınması
	Eozinofilik Peroksidaz Eozinofilik katyonik P Major bazik protein	Sitotoksisite Bronş epiteli yıkımı Bronş epiteli yıkımı
Platelet T lenfosit	Serotonin PAF	Bronkospazm, ödem Vazokonstriksiyon İnflamasyon Bronkospazm, ödem

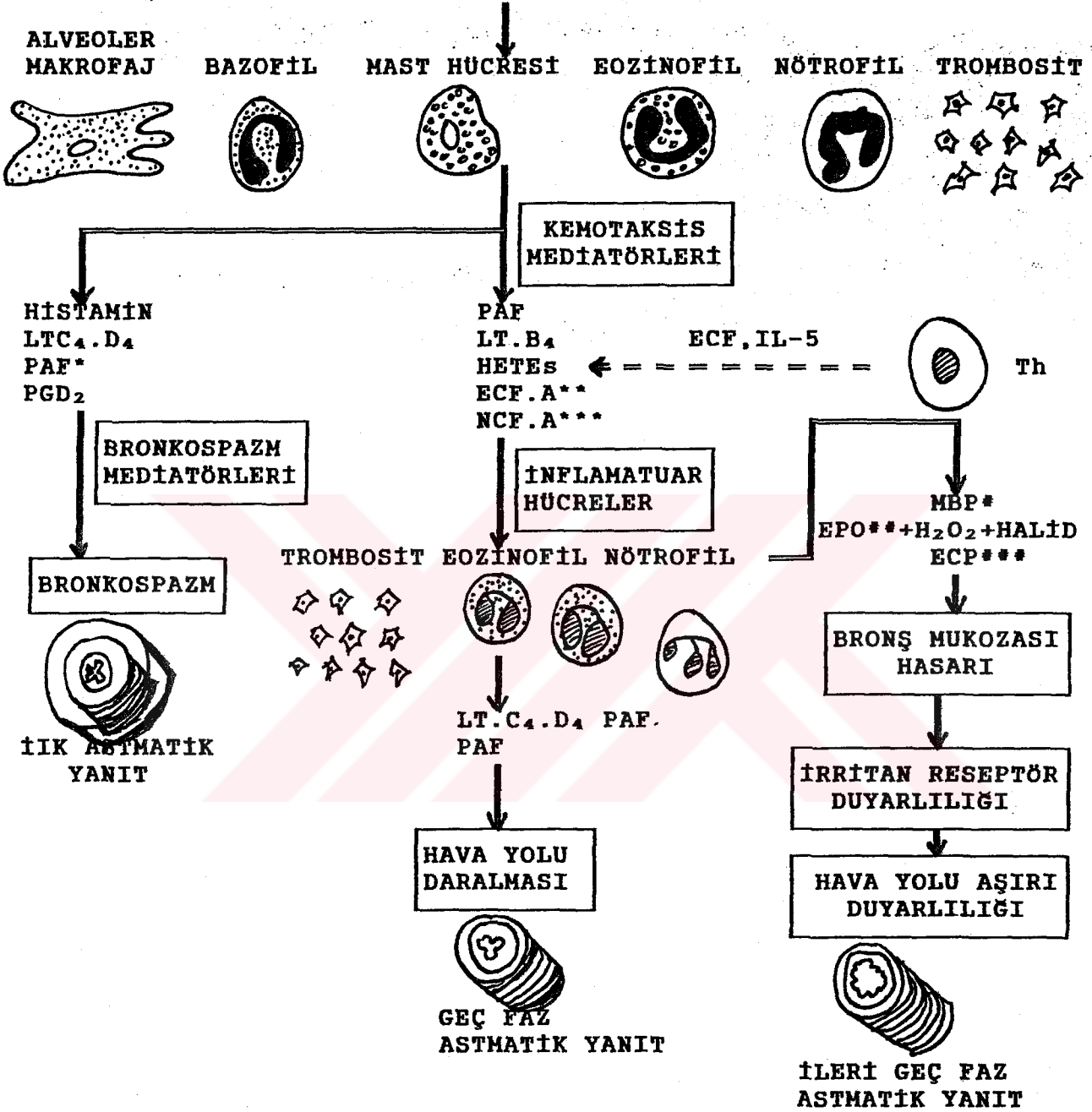
**TABLO II.** Geç devre astmada etkin rolü olan hücreler ve açığa çıkan mediatörler.

Akciğer mast hücresi mediatörleri erken astmatik reaksiyon için önemlidir. Fakat geç hava yolu obstrüksiyonundaki rolleri iyi tanımlanamamıştır. Akut faz mediatörleri direkt olarak geç reaksiyonlara neden olmazlar. Daha dolaylı yollarla geç reaksiyonlara katılırlar. Geç faz reaksiyonların mekanizması karanlıktır. Birçok hücre tipini etkileyen multipl hücre sel fonksiyonlar söz konusudur.

Şekil 1'de inflamasyonla hava yolu reaktivite artışının olası mekanizmaları görülmektedir (38).



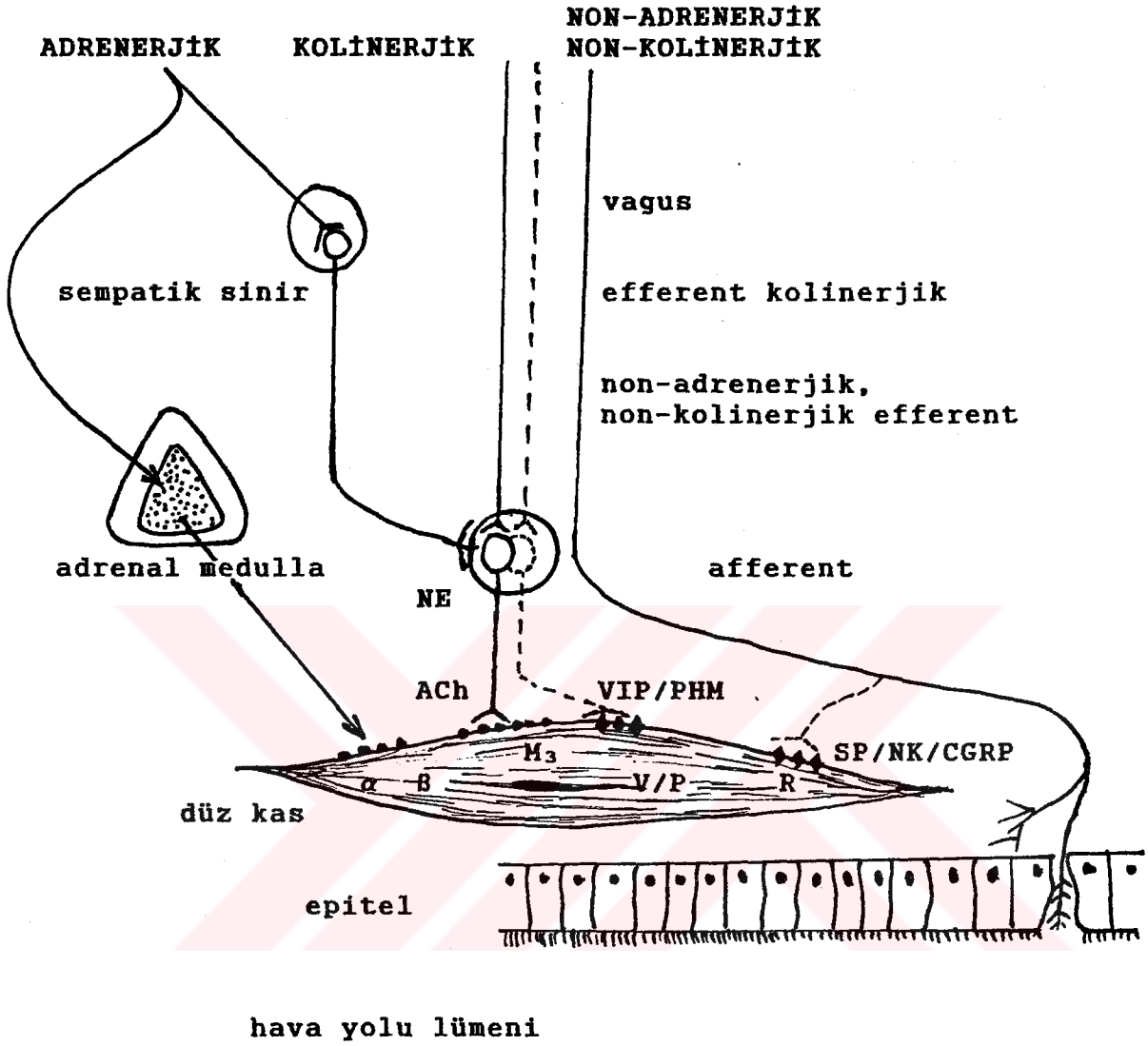
ALLERJENLER, NONSPESİFİK STİMLANLAR



- \*PAF :Platelet aktive edici faktör
- \*\*ECF.A :Eozinofil kemotaktik faktör
- \*\*\*NCF.A :Nötrrofil kemotaktik faktör
- \*MBP :Major bazik protein
- \*\*EPO :Eozinofilik peroksidaz
- \*\*\*ECP :Eozinofilik katyonik protein.
- LT :Leukotrien

Şekil 1: Hava yolu reaktivite artışının olası mekanizmaları.

Astmanın otonom sinir sistemi regülasyonunu ve olasılıkla nonadrenerjik, nonkolinerjik sistemle bağlantılı faktörleri de içine aldığı konusunda kanıtlar vardır. Otonom sinir sistemi hava yolu düz kas tonusunu, vasküler dokuyu, müköz sekresyonu ve inflamatuvar hücre fonksiyonunu regüle eder. Astmada kolinerjik yanıtlar hastalığın şiddeti ile orantılı olarak artmıştır. Asetil kolin IgE'ye bağımlı mediatör salınımını arttırır. Tersine beta adrenerjik fonksiyon azalır. Bu olayın astmanın nedeni mi yoksa sonucumu olduğu açıkça ortaya konmuş değildir. Hava yolu düz kasındaki beta adrenerjik fonksiyon defektlerinin gösterilmesinin güç olmasına rağmen bu anormallikler nötrofil gibi dolaşan inflamatuvar hücrelerde vardır. Nötrofillerdeki beta adrenerjik aktivite azalması inflamatuvar mediatörlerin salınımını sağlar (12). Non adrenerjik nonkolinerjik sistemde (NANC) hava yolu düz kas spazmı, vasküler permeabilite, bronş epitel harabiyeti gibi astmatik özellikleri ortaya çıkarabilen substans P (SP), kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP), nörokinin A (NKA), nöropeptid Y (NPY) gibi nöropeptidler ile antiastmatik etkileri olduğu gösterilen vazoaktif intestinal peptid (VIP), Peptid histidin metionin (PHM), Peptid histidin isolevane (PHI) gibi nöropeptidlerin etiopatogeneizde önemli rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. NANC sistem ile adrenerjik ve kolinerjik sistem etkileşimi şekil 2'de özetlenmiştir (13).



Şekil 2. Adrenergik ve kolinerjik sinir sistemlerini (düz çizgi) ve NANC sistemlerini (kesik çizgi) gösteren hava yolu düz kasının innervasyonunun şematik görünümü. ( A=Adrenalin, ACh: Asetilkolin,  $M_3$ :Muskarinik reseptör, R=Spesifik hava yolu).

Astmada tedavinin amacı, terapötik ve koruyucu ilaçlar kullanarak inflamasyonu azaltmaktır (52).Tablo III'de antiastmatik ilaçlar gösterilmiştir (38).Astma tedavisinde 3 tip

ilaç kullanılır:

---

### I-Profilaktik

#### A.Primer

- a) Kimyasal medyatör salınımı inhibitörleri: DSCG, tranilast ketotifen, nedokromil sodyum, terfenadin
- b) Organik altın bileşikleri

#### B. Intermedier

- a) Kortikosteroid (beklometason dipropiyonat, Butesonid-inhalasyon)
- b) Antikolinergik (ipratropium bromid, oksitropium-inhalasyon)

#### C. Sekonder

- a) Uzun etkili teofilin preparatları
- b) Beta 2 uyarıcıları (inhalasyon veya oral)
- c) Kortikosteroidler (oral)

### II. Semptomatik

- a) Beta 2 uyarıcıları (parenteral, oral veya inhalasyon)
- b) Metil ksantin (Teofilin-parenteral veya oral)
- c) Kortikosteroidler (parenteral veya oral)

### III. Destekleyici

Ekspektoranlar

---

### Tablo III. Antiastmatik ilaçlar

Adrenerjik agonistler, metil ksantinler ve antikolinergikler bronkodilatatörlerdir; Bunlar akut hava yolu obstrüksiyonunun semptomlarını rahatlatmak için kullanılırlar. Etkili oldukları reseptör türlerine göre adrenerjik agonist ilaçlar 3 gruba ayrılırlar: 1) Alfa ve beta adrenerjik etkinliği olan ilaçlar (ör: adrenalin). 2) Beta-1 ve beta-2 etkinliği olan ilaçlar. (ör: isoprenalin). 3) Selektif olarak Beta-2 etkili ilaçlar (salbutamol, terbutalin).

Metil ksantinlerin adenosin reseptör blokajı, endojen kateşolaminlerin salınmasının stimülasyonu, supresör T hücrelerinin sayısının ve etkinliğinin arttırılması, prostaglandin inhibisyonu, düz kas kontraksiyonunda kalsiyuma

bağlı olayların ve mast hücrelerinden histamin ve lökotrienlerin salınmasının önlenmesi mekanizmalarıyla etki gösterdikleri ileri sürülmektedir (5). Özellikle teofilin etkili bir bronkodilatatördür, diafragma kontraktilesini arttırdığı gösterilmiştir (52). Metil ksantin preparatları sıklıkla yavaş salınan formda, hastaları kortikosteroidten uzak tutmak veya düşük dozda almalarını sürdürmek amacıyla aerosol semptomimetikleri desteklemek için kullanılırlar.

Antikolinergik ilaçlar sıklıkla beta 2 uyarıcıları desteklemek için kullanılırlar. Daha yavaş ancak daha uzun süreli etki gösterirler. Antikolinergik ilaçlar atropin, ipratropium bromid ve oksitropium gibi sentetik atropin benzeri ilaçları kapsar. Sentetik atropin benzeri ilaçlarda atropinin bronkodilatatör etkileri vardır fakat sistemik olarak iyi absorbe edilmediklerinden onun yan etkilerine sahip değildirler. Bu ilaçlar beta 2 uyarıcılar kadar etkili bronkodilatatörler değildir (44).

Bronkodilatatörlerle düzenli tedavinin astmada hava yolu inflamasyonu ile ilişkili bronş hiperreaktivitesini azaltmadığı bilinmektedir. Hastalığın doğası, bronkodilatatör tedavinin antiinflamatuvar özelliği olan diğer ajanlarla desteklenmesini gerektirir. Yalnızca semptomların rahatlatılması, kötüleşen bir durumu gizleyebilir (24).

Kortikosteroidlerin astmada tedavi edici etkileri, başlıca inflamasyonu baskılamak ve sempatik sinir sistemi fonksiyonlarına

özellikle de beta reseptör stimülasyonuna yardımcı olmak yolu ile gerçekleşir (25). Oral ve intravenöz şekillerde kullanılmış ancak ciddi sistemik yan etkilerin sık görülmesi inhalasyon yoluyla etkili şekillerin geliştirilmesine yol açmıştır (52). Kortikosteroidler şu tür astmalı olgularda daha başarılı olabilir: 1) Bronşiyal inflamatuvar komponent belirgin ise 2) akut ya da kronik şekilde acil durum ortaya çıkarsa 3) Yavaş bronş yanıtları varsa (9). Akut astmatik atak, tedavide bronkodilatatör gerektirir. Beta adrenerjik agonistler ve metil ksantinler bu amaca hizmet etmekle kalmaz, aynı zamanda siliyer vuru frekansını ve siliyer transportu arttıırırlar. Kronik astmada ise, bronkodilatatörler yanında, hava yolu reaktivitesi, hava yolu inflamasyonunu azaltan ajanlarla kontrol edilebilir (36). Hava yolu reaktivitesinde bir azalmanın astma morbiditesini azaltabileceğini gösteren veriler vardır ve çoğu akut alevlenmelerin oluşuktan sonra değil, oluşmadan önce koruyucu olarak önlenmesi savunulmaktadır. Bir çok çalışmalar, akut bronkodilatatör etki geçtiğinde, reaktivitenin tedavi öncesi duruma tekrar döndüğünü göstermiştir; bu da altta yatan hava yolu reaktivitesinin değişmediğini göstermektedir (37).

Artmış hava yolu hiperreaktivitesi egzersiz, allerjen inhalasyonu, soğuk hava inhalasyonu ile oluşan bronkokonstriksiyon için potansiyel taşıyacağından hava yolu hiperreaktivitesinde azalma, akut episodları azaltarak normal bir yaşam tarzının devamını sağlayacaktır . Bu nedenle tüm astmatiklerin ve

tekrarlayıcı semptomları olanların düzenli koruyucu tedaviye gereksinimleri vardır . Tablo III'de koruyucu tedavide kullanılan ilaçlar sınıflandırılmıştır (38). Astmada koruyucu tedavinin az kullanılmasının en önemli nedenleri arasında hastalığın tanısının az konması, hekimin astmayı akut ciddi bir atak sonrasında uzun süreli tedavi gerektiren kronik bir hastalık olarak görememesi ve düzenli tedavinin önemi konusunda hasta eğitiminin başarısız olması sayılabilir (38). Koruyucu tedavinin rolü 1977 yılından beri vurgulanmaktadır ve ayrıca aerosol yoluyla uygulanan ilaçların kullanımı artış göstermektedir (52). Hava yolu reaktivitesini azalttığı kanıtlanmış bir ilaç, Disodyum kromoglikattır (DSCG). DSCG ve oral kortikosteroidlere alternatif olarak sunulan inhale steroidlerin oral kandidiyazis, vokal kord miyopati ve yüksek dozlarda sistemik yan etki riski nedeniyle ve steroide dirençli astmatik olgularda günlük steroid gereksinimini azaltma amacıyla DSCG ve daha sonra ikinci kuşak bir antiastmatik ilaç olan Nedokromil Sodyum (NED) önerilmektedir (10).

Koruyucu tedavide antiinflamatuvar olarak DSCG ve oral kortikosteroidlere alternatif olarak sunulan inhale kortikosteroidler (betametason, beklometason ve butesonid) yaygın olarak kullanılmaktadır (44). NED, ikinci kuşak bir antiastmatik ilaç olup, hem antiallerjik hem de antiinflamatuvar bir özelliği vardır.

**Disodyum kromoglikat** : DSCG'in antiinflamatuvar etkileri ilk

kez Altounyan tarafından 1967'de tanımlanmıştır (26).

DSCG, suda yaklaşık % 5'i eriyebilir beyaz bir toz olarak bulunan bir kromon -2- karboksilik asit türevidir. Higroskopik, lipofobik ve çok hidrofildir, solunum yollarına bir dizi kuru toz cihazları (Spinhaler basınçlı ölçülü doz aerosol) kullanılarak inhalasyonla veya sulu solüsyon içinde nebulizasyonla verilir. İlacın metabolizması ve farmakokinetikleri hayvanlarda ayrıntılı bir şekilde araştırılmıştır. Fakat insandaki çalışmalar Brown ve arkadaşları (2) tarafından ilaç için bir RIA yönteminin bulunmasına kadar, uygun bir metodun eksikliğine bağlı olarak iyi anlaşılamamıştır. Tüm çalışmalarda sodyum kromoglikatın gastrointestinal sistemden iyi absorbe olmadığı, hızla atıldığı ve metabolize olmadığı gösterilmiştir. Safra ve idrarla yaklaşık eşit oranlarda değişmeden atılır (2).

Genel farmakolojisinin ayrıntılı araştırılmasına rağmen etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. İlaç mast hücrelerinin yüzeyindeki IgA antikoruna antijen bağlanması ve Compound 48/80 ve kalsiyum ionofor dahil immunolojik olmayan bileşikler yoluyla bu hücrelerin degranülasyonunu inhibe eder ve ilacın astma ve diğer allerjik reaksiyonların tedavisinde primer etki şekli olabilir. Orr ve arkadaşları (2) antijen veya SO<sub>2</sub>'ye temastan önce DCSG ile tedavinin temastan 10 dakika sonra alınan venöz kandaki nötrofil kemotaktik aktivite miktarını ve bronkokonstriksiyonu inhibe ettiğini göstermişlerdir. Birçok



yazar bir dizi sistem kullanarak (allerjen, egzersiz, hiperventilasyon, aspirin ) benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Egzersiz astmasında periferik kanda nötrofil ve monositler aktive olur. Bu olay sitotoksik kapasiteyi, kompleman reseptörlerini, mediatör veya enzimlerin degranülasyon ve salınımını ölçen bir dizi in vitro testte saptanmıştır. DSCG'ın bu tip sellüler aktivasyonu önlediği gösterilmiştir. Böylece inflamasyonu azaltma potansiyeli tek başına mast hücre stabilizasyonunu tayin edeceğinden çok daha fazla görünmektedir. Direkt olarak mast hücrelerinden elde edilmeyen PAF gibi mediatörlerle yapılan spesifik çalışmalar bunu desteklemektedir. Persson (2), inflamasyonun bir komponenti olarak plazma eksüdasyonunun önemine dikkat çekmiştir ve trakeobronşial kapillerlerden sızan plazmanın astmada hava yolunun fiziksel ve patofizyolojik yönlerine katkıda bulunabileceğini öne sürmüştür. Bu damarlardan özellikle venül endotelinin astma mediatörleri ve antiastmatik ilaçlar için önemli olduğunu, çünkü plazma sızıntısını regüle ettiğini öne sürmüştür. Mikrovasküler ve mukozal sızma kobayda topikal Capsaicin ile başlatılır ve bu etki DSCG'ın önceden uygulanmasıyla inhibe edilir. Histamin de mikrovasküler sızıntıyı başlatır ve bu etki önceden DSCG tedavisi verilerek azaltılır, yani ilacın damarlar üzerine doğrudan bir etkisi vardır.

Inflamatuvar hücrelerdeki bu etkilere ek olarak, DSCG'ın köpek akciğerinde Capsaicin'e karşı "C" fibril yanıtlarını

azalttığı ve vagal bronkokonstriksiyonu inhibe ettiği gösterilmiştir.

DSCG'in modifiye ettiği olayların çoğu kalsiyuma bağımlıdır ve mast hücre membranından kalsiyum girişini inhibe eder. Antijene karşı hem erken hem de geç reaksiyonları önler ve bu özellikleriyle hem beta 2 adrenoseptör agonistlerinden (yalnızca akut reaksiyonu maskelerler) hemde kortikosteroidlerden ayrılır (yalnızca geç reaksiyonları önlerler). Soğuk hava inhalasyonu, SO<sub>2</sub> ve toluen diizosiyanat gibi çeşitli mesleki allerjenleri takiben gelişen bronkokonstriksiyon, önceden DSCG tedavisiyle önlenir. Bronş reaktivitesinde etkili bir azalma, DSCG'la 2 haftadan fazla tedavi gerektirmektedir.

Ayrıntılı hayvan güvenlik değerlendirme çalışmaları (akut ve kronik toksisite testleri, mutajenite, fertilitite, teratoloji ve karsinogenisite testleri), DSCG'in toksik etkilerden belirgin olarak arınmış olduğunu göstermiştir. Çok az sayıda yayında DSCG'in ciddi bronkospazma neden olabileceği belirtilmiştir. Astmanın iyileşeceği yerde daha kötüye gittiği hastalarda biran önce tedavinin kesilmesi önerilmektedir. İlaçla ilişkili diğer reaksiyonlar, öksürük, nazal konjesyon, boğaz irritasyonu ve hırıltılı solunum gibi lokal irritan etkilerdir. Bulantı, kusma, baş ağrısı, ürtiker, döküntüler ve eozinofili ile birlikte akciğer infiltrasyonu bildirilmiştir fakat tümü çok nadirdir. Gebelikte güvenle kullanılabilir. Yan etki insidansı %2 civarındadır (2).

DSCG sonrası hastaların semptomsuz günleri daha fazladır ve daha az tıbbi tedavi gerektirirler. DSCG'in kesilmesi, hava yolu hiperreaktivitesinin nüks etmesine neden olur (36). İlacın koruyucu etkisi 3-4 saat sürer. Akut astma ataklarında etkisizdir ve kronik ciddi astmada yararı azdır (44). Yararlı etkisini oluşturmak için hava yolları tekrarlayan ve kronik stimuluslara maruz kaldığında verilmesi gerektiği önemle vurgulanmalıdır (37).

DSCG, çocukluk astmasında ve allerjenin neden olduğu astmada tüm yaş gruplarında çok yaygın kullanılmıştır (40). Spinhaller yoluyla kapsül formülasyonunun uygulanması, çocuklarda etkili olmuştur. Nebülizer solüsyonu da aynı şekilde etkili bulunmuştur. Ölçülü doz ayarlı inhaler formu taşıma ve kullanım kolaylığı sağlar (45). Spinhaller, turboinhaler yolu ile aktive olan bir kapsülde 20 mg olarak, nebülizer solüsyonunda da her 2 ml için 20 mg DSCG vardır. Basınçlı aerosolde ölçülü doz inhalerinin her hareketi için 1 mg DSCG vardır (9).

Başka birçok bozuklukta da DSCG'in etkili olduğu konusunda yayınlar vardır. Bunlar arasında vernal keratokonjunktivit, sistemik mastositoz, allerjik rinit, allerjik konjunktivit ve gastrointestinal allerji sayılabilir. DSCG tedavisine başlamadan önce eğer hava yolu obstrüksiyonu varsa, bronkodilatatörlerin ve kortikosteroidlerin verilmesi gerekebileceği artık iyi bilinmektedir. Hava yolları açılınca konvansiyonel bronkodilatatörler ve kortikosteroid hormonlar uygun bir şekilde kesilirler. Günlük semptomları olan hafif ve orta derecede

astmalı hastalar DSCG tedavisine adaydır. Genel olarak DSCG'in tam klinik etkinliğinin gelismesi haftalar alır. Eğer hasta DSCG alırken hırıltılı solunum gelişirse ilaç kesilmemelidir. Bunun yerine turboinhalerle kromolini almadan hemen önce selektif bir beta adrenerjik ajan aerosol şeklinde veya DSCG solüsyonunun metaproterenol veya isoetarin ile karıştırılarak pompalı bir nebulizörle verilmesi denenmelidir. Herhangi bir hastada DSCG'a yanıt tahmin edilemese de uygun hasta seçimi ile hastaların çoğu yeterli yanıt verecektir. DSCG çocuklarda: 1) Hafif-orta derecede mevsimsel ya da perennial kronik astmanın 2) Egzersiz veya soğuğa bağlı astmanın 3) Konvansiyonel bronkodilatatörleri tolere edemeyen çocuklardaki astmanın, 4) Bronkokonstriksiyonun temel olarak spontan ya da egzersiz, hava değişikliği, gülme, ağlama veya bir dizi zararlı ajanla temas sonucu ortaya çıkan sert, kronik bir öksürük olarak tanımlanan astmanın öksürük varyantının ,5) Hayvanlara duyarlı bir hastadaki astmanın önlenmesinde etkili bulunmuştur.

Önerilen başlangıç dozu günde 4 kezdir. Eğer hasta tam dozla iyi ise 2-3 ay sonra günde 2-3 keze indirilebilir.

Klinik deneyler DSCG'in farmakolojisinin daha derinliğine anlaşılması ve DSCG'in standart dozlarına hastanın yanıtlarının çeşitliliği, DSCG'in orta derecede ciddi astmanın tedavisinde güvenli ve etkili olduğu sonucuna varmıştır (7).

**Nedokromil sodyum:** NED, piranokinolin dikarboksilik asidin disodyum tuzudur, moleküler ağırlığı 415 olup

bileşiğın önemli bir lipofilitesi ve kuvvetli asiditesi vardır.

NED açık sarı bir tozdur. ilaç akciğer gibi gözenekli dokulardan hızla ve tamamen absorbe olur, fakat gastrointestinal sistem gibi hücreler arası bağlantıların sıkı olduğu yerlerde dokulardan önemsiz miktarda absorbe olur.

Akciğerde kullanımı için, ilaç bir surfaktan (sorbitan trioleat) ve sıvılaştırılmış kloroflorokarbonlar olan diklorotetrafloroetan BP ve diklorofloroetan BP'den oluşan bir suspansiyon içeren basınçlı bir aerosol olarak formüle edilmiştir ve her kullanımda 2 mg NED verilir (30). Ölçülü doz inhaler yoluyla 4 mg dozda uygulandığında dozun yaklaşık % 10 'u akciğerlere girerek hava yollarındaki inflamasyondan sorumlu hücrelerle temas eder. Kalan % 90'i ise gastrointestinal sisteme girer. Bu nedenle ilacın sistemik düzeyleri düşüktür ve dozun büyük kısmı feçes yolu ile atılır.

Sistemik dolaşıma giren ilaç temel olarak plazma ile ilişkili olup, proteine bağlanma düzeyi orta derecede ya da düşüktür. Yağdaki çözünürlüğü düşük olduğundan ilaç yağ dokusunda birikmez. Fizyolojik pH'da total olarak iyonize olduğu için karaciğer enzimleri için bir substrat değildir, idrar ve safra yoluyla hızla ve hiç değişmeden atılır (3).Plazma klirensi 10,2 ml/dak/kg'dır.4 mg NED inhalasyonu, ortalama 3.3 mikrogram/litre maksimum plazma konsantrasyonu oluşturur. Yarı ömrü 2.3 saat olup inhalasyon sonrası biyoyararlılığı %6-9 olur, bunun % 2.5'unu gastrointestinal sistem sağlar (26).

Vücutun metabolik olayları ile etkileşim göstermemesi, plazmadan hızlı klirensi, plasenta ve kan-beyin bariyerini geçememesi ve vücutta birikmemesi ilacın güvenilirliğini göstermektedir (15).

NED, DSCG'in etkili olduğu akut hipersensitivite modellerindeki aktivitesi nedeniyle geliştirilmiştir (42). Eozinofil, nötrofil, makrofaj, monosit, mast hücreleri ve trombositler gibi inflamatuvar hücrelerden mediatör salınımını inhibe eder. Askaris suum antijeni veya insana karşı IgE'ye maruz bırakılan Askaris suum nematodu ile sensitize edilmiş maymun akciğerlerinden lavajla alınan mukozal mast hücrelerinden histamin LTC<sub>4</sub> ve prostaglandin D<sub>2</sub> salınımını invitro inhibe eder. Bu etkisi DSCG'tan en az 100 kez fazladır. Askarise sensitize maymunda (reverzibl hava yolu hastalığı modeli) , NED, antijenle temas sonucu gelişen bronkokonstriksiyonu önlemede DSCG'dan daha güçlü bulunmuştur.

NED insanda bradikininin başlattığı bronkokonstriksiyonu tersine çevirmede DSCG'dan yine üstün bulunmuştur. ilacın antiastmatik etki mekanizması kısmen akson reflekslerinin inhibisyonu ile ilgili olabilir, çünkü bradikinin duyuşal nöropeptitler salgılayan akson refleksleri oluşturur.

Astmalı gönüllülerde NED, antijen, adenosin, egzersiz SO<sub>2</sub> , soğuk hava ve dumanla temasla oluşturulan akut bronkokonstriktör yanıtı inhibe etmede plasebodan daha etkili bulunmuştur. DSCG'la karşılaştırıldığında adenosin SO<sub>2</sub> ve soğuk hava maruziyetiyle

bağlatılan bronkokonstriksiyonu minimale indirmede NED daha etkili, fakat antijen ve egzersize karşı her iki ilaç aynı derecede etkili bulunmuştur.

NED, tavşan peritonu nötrofillerinin sekretuar yanıtını, kalsiyum homeostazından çok protein kinaz C üzerine bir etki yolu ile inhibe etmiştir. Bu da NED'un DSCG'la karşılaştırıldığında farklı bir etki mekanizması olduğunu göstermektedir. Yine astmalı hastaların alveoler makrofajlarından LTB<sub>4</sub> ve 5-hidroksieikosatetraenoik asit salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir ve DSCG gibi eozinofil granül proteinlerinin komplemana bağlı salınımını inhibe eder. Diğer invitro çalışmalarda NED sıçanlarda ve insanda monosit ve trombositlerin IgE aracılığı ile aktivasyonunu önlemiştir ve aspirine hassas astmalı hastalardan alınan trombositlerin aspirine anormal yanıtını inhibe etmiştir (26).

Nöronal yolların rolü ve özellikle astmatik yanıtta nörojenik inflamasyonun rolü yaygın olarak bilinmektedir. DSCG nöronal yollara bazı etkiler göstermiştir. İki ilacın etkilerini karşılaştırmak için ikinci bir model geliştirilmiştir. Köpeklerde sitrik asit öksürüğü başlatmakta ve inhalasyonla verilen NED standart bir antitussif (kodein fosfat) kadar etkili bir şekilde bu öksürüğü inhibe etmiş, fakat DSCG'ın bu yanıtta etkisi bulunmamıştır (32). Hayvanlarda yapılan in vivo çalışmalarda NED'un bronkokonstriksiyonu, artmış vasküler permeabiliteyi ve buna bağlı olarak mukoza ödemi, geç astmatik reaksiyonu ve bronş hiperreaktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (1).

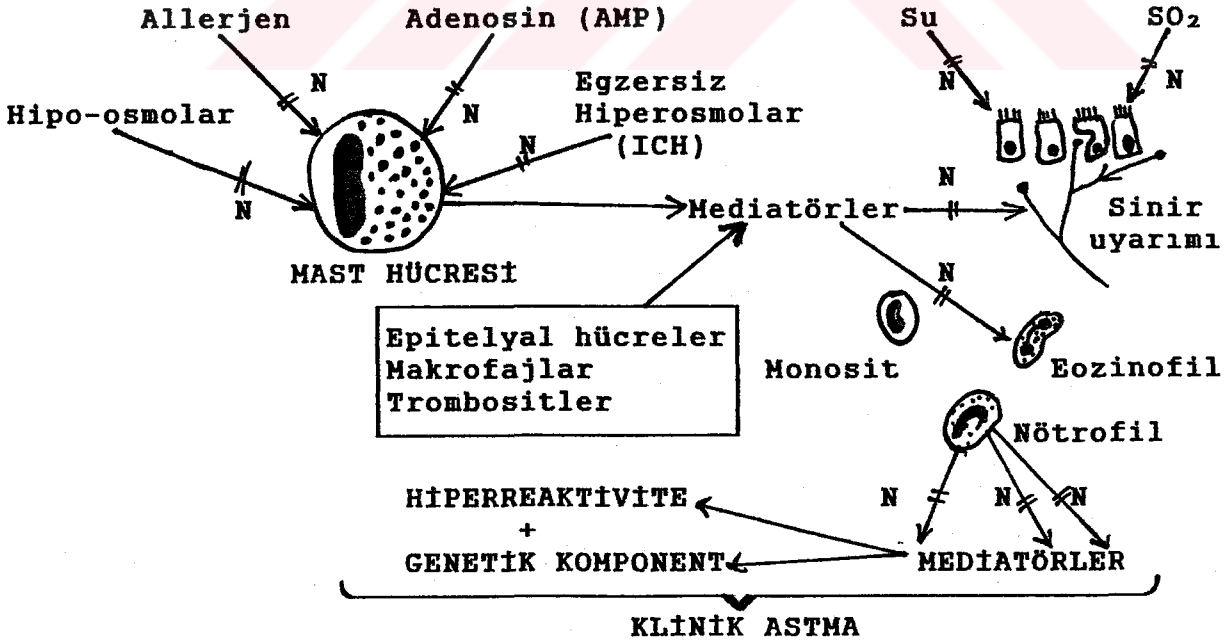
Ayrıca in-vitro insan bronş epitel hücrelerinden kemotaktik mediatörlerin salınımını inhibe edebilir (39).Yine nonadrenerjik, nonkolinerjik sinir stimülasyonu ile oluşan bronş düz kası kontraksiyonunu da inhibe eder (50). NED'un mast hücreleri üzerine etki mekanizması, bronş hiperreaktivitesinin deneysel modellerinde tam olarak aydınlatılamamıştır. Bronşiyal hiperreaktivitenin inhibisyonu, epitel hasarı sonucu reaktivitesi artan duyuşal sınırların supresyonunu içine alır. DSCG'ta olduğu gibi NED'un refleks bronkokonstriksiyona etkisi duyuşal "C" fibrili aktivitesinin modülasyonunu içine almaktadır, çünkü hızlı adaptasyon gösteren gerilim reseptörleri üzerine direkt etkileri ekarte edilmiştir (23,48). Bu nedenle her iki bileşimin köpek akciğerinde afferent C fibrili sinir uçlarının mediatöre bağlı stimülasyonunu inhibe ederek bronkokonstriksiyonu suprese edebileceği konusunda kanıtlar vardır;NED'un köpektaki antitussif etkisi bronşiyal C fibrillerinin spesifik stimülasyonunu içine alabilir (9,16).

NED'un provokasyon öncesi aerosol şeklinde 2-4 mg uygulandığında, allerjene bağlı akut bronkokonstriksiyonu inhibe ettiği, iki ayrı çalışmada ise,polen mevsiminde inhalasyon yolu ile verilen ilacın mevsimsel olarak kazanılmış bronş hiperreaktivitesini azalttığı bulunmuştur. Bu etkisi eozinofil ve nötrofil gibi sekonder efektör hücreler üzerine inhibitör etkisiyle açıklanabilir.

Egzersize bağlı bronkokonstriksiyon, özellikle çocuklarda



sorun oluşturmaktadır. Patogenezinde , hava yolunu örten mukusta su kaybının artması ve bronş mukozasında hiperosmolar bir ortamın ortaya çıkması kabul edilmekte ve bunun mast hücre aktivasyonu için major bir stimulus olduğu düşünülmektedir. NED'la yapılan beş çalışmada, egzersizden 10-15 dakika önce 2-4 mg dozda uygulandığında DSCG'a eşit ya da daha hafif etkili bir şekilde bronkokonstriktör yanıtı inhibe ettiği gösterilmiştir. Yine üç ayrı çalışmada inhale edilen adenosin veya AMP ile provoke edilen bronkokonstriksiyonu güçlü bir şekilde önlediği gözlenmiş ve in vivo bu ilacın kuvvetli bir mast hücre stabilizatörü olduğu düşüncesi kuvvetlenmiştir (30).



Şekil 3. Nedokromil sodyumun etki bölgeleri. N: NED.

Hipotonik solüsyonlar, duman ve SO<sub>2</sub> inhalasyonları ile provoke olan bronkokonstriksiyona karşı inhibitör etkisi vardır (26). Şekil 3'te NED'un etki bölgeleri, klinik farmakoloji çalışmalarından alınarak gösterilmiştir (30).

Önerilen inhalasyon dozu, erişkinlerde ve 12 yaşın üzerindeki çocuklarda günde 2 kez veya gerekirse 4 kez 4 mg'dır. Düzenli idame tedavisi için önerilir. Akut astma atağında semptomların rahatlatılması için kullanılmaz (26). 70 kg ağırlığındaki erişkin bir kişide önerilen maksimum günlük doz yaklaşık 0.23 mg/kg/gün olup, sistemik doz 0.01 mg/kg/gün dur. İstenen terapötik etki için çok düşük miktarlarda ilaç yeterlidir. NED ile yapılan lokal irritasyon, kontakt sensitivite ve intradermal sensitivite testleri negatif sonuç vermiştir. Vücut sistemleri üzerine belirgin farmakolojik bir etkisi yoktur. Köpeklerde türe spesifik, kısa süreli bir hipotansif refleks gelişmiştir; yine intravenöz uygulama sırasında tavşanlarda ve kobaylarda kısa pressör yanıtlar kaydedilmiştir. Sıçan ve farelerde, intravenöz, subkutan ve oral yollarla ilaç verilerek akut toksisite çalışmaları yapılmış ve tümünde akut toksisite düşük olarak bulunmuş, letal doz 4000 mg' dan fazla olarak belirtilmiştir. Yine sıçanlarda subkutan yolla 180 mg/kg/gün ve intravenöz yolla 120 mg/kg/gün dozlarda verilerek 1 ay süre ile gözlenmiş kronik toksisiteye ait belirgin etki saptanmamıştır. Sıçanlarda 36 mg/kg/gün dozda inhalasyon yolu ile 3-6 ay sürede verilmiş, formülündeki surfaktana karşı akciğer makrofajlarında orta derecede bir artıştan başka bir etki gözlenmemiştir.

Farelerde subkutan uygulama ile yapılan çalışmalarda NED'un üreme ve gelişme üzerine hiçbir etkisi olmadığı bulunmuştur. Yine embriyopatik ve teratojenik etki de saptanmamıştır. In vivo ve in vitro teknikler kullanılarak bir dizi immünolojik parametreye etkileri incelenmiş, biyolojik olarak belirgin etki görülmemiştir.

NED'un karsinojenik bir potansiyeli yoktur. Kimyasal ve metabolik olarak stabil bir bileşiktir. Kimyasal olarak reaktif bir molekül değildir. Mutajenite testleri ve fare ve sıçanlardaki yaşam süresi incelemelerinde tümörlerde herhangi bir artış gözlenmemiştir (29).

Inhale NED ile ilişkili olarak en sık görülen yan etkiler, ağızda acı tad, baş ağrısı, bulantı, kusma ve sersemliktir (26).

Mast hücre stabilizatörü olan DSCG'in bulunması önemli bir terapötik ilerleme olmuştur. Bununla birlikte DSCG'in mukozal mast hücrelerinden çok bağ dokusu mast hücrelerini stabilize etmede daha etkili olduğu bilinmektedir. Mukozal mast hücreleri üzerine artmış etkiler gösteren ajanlar için sürdürülen araştırmalar sonucunda astmanın hayvan modellerinde daha geniş bir etki spektrumu olan yeni bir bileşik NED (TILADE) geliştirilmiş, hem bronş provokasyon testlerinde hem de kronik astma tedavisinde etkili bulunmuştur (11).

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda aerosol şeklinde verilen NED'un erişkin astmalı hastaların profilaktik tedavisindeki etkinliğini, DSCG ve plasebonun terapötik etkinliği ile karşılaştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde 1990-1992 yılları arasında izlenen bronş astması tanısı almış, ilk başvuru sırasında uygulanan solunum fonksiyon testlerinde saptanan FEV<sub>1</sub> değerleri tahmini değerinin en az % 20 altında olan, akut solunumsal yakınma ve bulguları olmayan, kooperasyon kurulabilen 46 hasta çalışmaya alınmıştır.

Çalışmamıza başlamadan önce hastaların yazılı ya da sözlü onayları alınmıştır. Belirgin böbrek, karaciğer veya kalp hastalığı olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma süresince hastalar inhale bronkodilatatör, oral bronkodilatatör, inhale kortikosteroid kullanıyorlarsa, bu ilaçlara dozları değiştirmeden aynen devam edilmiştir. Parenteral veya oral kortikosteroid ve parenteral aminofilin kullanımına izin verilmemiş, akut alevlenmelerde eğer verilmeleri gerektiyse, hasta çalışmadan çıkarılmıştır. DSCG kullanan hastalarda, çalışmadan 2 hafta önce ilaç kesilmiştir.

İlk başvuru esnasında hastaların tümüne Göğüs Hastalıkları Kliniği solunum fonksiyon testleri laboratuvarında Jaeger Pneumoscope ile spirometrik incelemeler yapılmış, FEV<sub>1</sub>, FVC, ve PEF parametreleri değerlendirmeye alınmıştır. Rutin laboratuvar tetkikleri, PA akciğer ve Waters grafileri, KBB bakıları, nazal smear, balgam sitolojileri, allerjik deri testleri ve serum IgE ölçümleri yapılmış, hastalar atopik ve non-atopik olarak

sınıflandırılmışlardır.

Hastalara gündüz ve gece astma semptom skorlarını ve zirve akım hızı ölçümlerini kaydedecekleri günlük gözlem kartları ve mini-Wright PEF cihazları verilmiştir. Hastalar gece boyunca oluşan semptomlarını şu kriterlere göre puanlamışlardır:

0= Semptom yok

1= Hafif - Hafif öksürük ve hırıltılı solunuma rağmen iyi uyku

2= Orta - Bir kez bir saatten az uyanma

3= Ciddi - Bir kez bir saatten fazla uyanma veya birkaç kez uyanma

4= Çok ciddi- Gecenin büyük kısmını uyanık geçirme.

Gün boyu astma semptom puanlamasında kullanılan kriterler ise:

0= Semptom yok

1= Hafif- Hafif,arasıra oluşan hırıltılı solunum veya nefes darlığı

2= Orta- Bronkodilatatör gerektiren hırıltılı solunum,öksürük, normal aktivitede değişiklik yok.

3= Ciddi- Günün büyük çoğunluğunda hırıltılı solunum, normal aktivitelerin bir kısmında azalma.

4= Çok ciddi- Ciddi hırıltılı solunum, öksürük,normal aktiviteleri sürdürememe

Hastalara PEF cihazlarının nasıl kullanılacağı öğretilmiş, hergün sabah ve akşam ölçüm yaparak günlük kartlarına kaydetmişlerdir. İnhaler bronkodilatatörlerini de günde kaç kez kullandıklarını belirtmişlerdir.

Öndört gün sonra ikinci kontrole geldiklerinde solunum fonksiyon testleri yinelenmiş, günlük kayıtları incelenmiştir. Aldıkları ilaçlara ek olarak randomize bir şekilde 16 hastaya NED (Tilade) inhaler, 15 hastaya DSCG sodyum (Intal inhaler 2 mg), 15 hastaya da plasebo verilmiştir. Hastalar günlük kayıtlarına aynı şekilde devam etmişler ve her 14 günde bir olmak üzere toplam 4 kez daha kontrole gelmişlerdir. Her kontrolde solunum fonksiyon testleri yapılmış, günlük kayıtlar, ilaca bağlı yan etkiler incelenmiştir.

Çalışma sonunda elde edilen bulguların istatistiksel analizi Ege Üniversitesi Bilgisayar Mühendisliği Bilgi İşlem Merkezi'nde yapılmış, paired t testi, multipl varyans analizleri ve two sample t testi uygulanmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 46 hastanın özellikleri Tablo IV 'de gösterilmiştir.

	Nedokromil Sodyum	Disodyum Kromoglikat	Plasebo
Yaş Ort.	35.25 (19-58)	41.00 (18-64)	35.67 (23-63)
Cinsiyet			
-Kadın	4	2	8
-Erkek	12	13	7
Astım Süresi (yıl)	10.9	10.06	7.5
Astımın son bir yıldaki şiddeti:			
-hafif	6	11	10
-orta	8	3	5
-ağır	1	1	0
çok ağır	1	0	0
Astım tipi			
-Nonatopik	9	10	7
-Atopik	7	5	8
Alınan ek ilaçlar			
-inh. Bronkodilatatör	16	15	15
-Oral "	13	14	15
-inh steroid	2	1	3
-Ekspektoran	16	13	15
-Antihist.	1	-	

TABLO IV- Hastaların özellikleri

Her üç tedavi grubunda da hastaların yaş,cinsiyet, astma

süreleri ;son yıl içinde astmanın şiddeti ve astma tipi yönünden dağılımları benzerdir.ilk başvuru sırasında ve tedavi dönemi boyunca tüm hastalar inhale bronkodilatatör kullanmışlardır.

NED verilen bir hasta aşırı derecede bulantı ve kusma nedeniyle ikinci kontrol sonrası çalışmayı bırakmıştır. Yine plasebo grubundan 5 hasta klinik durumlarının hızla bozulması nedeniyle ilacı bırakmışlardır.Bu hastalardan 2'si akut astma atağı nedeniyle acil servise başvurmuş ve hastaneye yatırılarak iv bronkodilatatör ve steroid uygulanmıştır. Tablo V'de hastaların çalışmayı bırakma nedenleri gösterilmiştir.

NEDEN	Nedokromil Sodyum	Sodyum Kromoglikat	Plasebo
Akut astma atağı	-	-	2
Kontrol altına alınamayan bulantı ve kusma	1	-	-
Astmanın kontrol altına alınamaması	-	-	3

**TABLO V- Hastaların çalışma dışı bırakılma nedenleri**

**1) Solunum fonksiyon testi parametrelerinin**

değerlendirilmesinde, FEV<sub>1</sub> değeri her 3 grupta da bazal dönemde yani 14 günlük ilaçsız sürede anlamlı bir artış göstermiştir. İlaça başladıktan sonraki dönemde ise 4. ve 5. kontrollerde NED ve DSCG gruplarında bazal değere göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. Plasebo grubunda ise böyle bir artış yoktur. FEV<sub>1</sub> değerlerindeki grup içi anlamlılık gösteren



değişiklikler Tablo VI'da görülmektedir.

Tedavi Dönemi	Nedokromil sodyum	Sodyum Kromog.	Plasebo
Bazal değer	1.867 ± 0.858	1.816 ± 0.846	2.257 ± 0.822
1.-2. hafta	-0.389 ± 0.676*	-0.320 ± 0.505*	-0.500 ± 0.638
1.-4. hafta	-0.396 ± 0.678*	-0.384 ± 0.489*	-0.472 ± 0.731
1.-5. hafta	-0.458 ± 0.672*	-0.440 ± 0.463*	-0.445 ± 0.781

\* P<0.05

TABLO VI- FEV<sub>1</sub> parametresinin analizi

2) FVC, NED verilen grupta, 1. ve 4. vizitler arasında ve yine 1. ve 5. kontroller arasında, 2. ve 5. kontroller arasında anlamlı bir artış göstermiştir (p < 0.05 ve p < 0.01). FVC değerlerindeki değişiklikler Tablo VII'de gösterilmiştir.

Tedavi Dönemi	Nedokromil sodyum	Sodyum Kromog.	Plasebo
Bazal değer	2.387 ± 0.986	2.675 ± 0.988	3.594 ± 1.121
1.-4. hafta	-0.528 ± 0.786*	-0.174 ± 0.617	-0.268 ± 0.574
1.-5. hafta	-0.620 ± 0.691**	-0.135 ± 0.572	-0.428 ± 0.560
2.-5. hafta	-0.370 ± 0.599*	-0.060 ± 0.445	0.084 ± 0.394

\*

P<0.05

\*\*

p<0.01

TABLO VII- FVC parametresinin istatistiksel analizi

3) PEF değerinde 2. ve 3. kontrollerde bazal değere göre anlamlı bir artış gözlenmiş (p<0.05), 4. kontrolde NED ve kromolin sodyum verilen hasta gruplarında bazal değere göre anlamlı bir artış bulunmuş (p<0.05), 5. kontrolde her 3 grupta da

bazal değere göre artış olmasına rağmen ( $p<0.05$ ), bu artış DSCG alan grupta daha belirgindir ( $p<0.01$ ). Sonuçlar Tablo VIII'te gösterilmiştir.

Tedavi Dönemi	Nedokromil sodyum	Sodyum Kromog.	Plasebo
Bazal değer	3.875 ± 2.021	3.940 ± 1.636	4.355 ± 2.210
1.-2. hafta	-1.172 ± 2.000*	-0.708 ± 1.230*	-1.747 ± 1.439*
1.-3. hafta	-1.080 ± 1.890*	-0.883 ± 1.351*	-1.832 ± 1.777*
1.-4. hafta	-1.464 ± 1.555*	-1.027 ± 1.368*	-0.735 ± 2.049
1.-5. hafta	-1.525 ± 1.352*	-1.011 ± 1.300**	-1.652 ± 1.756*

\*

P&lt;0.05

\*\*

p&lt;0.01

TABLO VIII- PEF parametresinin analizi

Hastaların semptom skoru kayıtlarının değerlendirilmesinde, gündüz skorlarında, DSCG grubunda 3.ve 4. kontrollerde bazal değerlere göre ve 3.ve 5. kontroller karşılaştırıldığında 5. kontrolde anlamlı artış saptanmıştır. Buna karşın NED grubunda yalnızca 3. ve son kontrol arasında artış gözlenmiştir. Plasebo grubunda semptom skorlarında bir değişiklik görülmemiştir.

Gece semptom skorları yine DSCG grubunda 3. vizitte anlamlı artış gösterirken, DSCG alan hastalarda 4. vizitte, belirgin artış gözlenmiştir ( $p<0.01$ ). Yine aynı grupta son vizit ile 4. vizit arasında anlamlı fark saptanmıştır. NED grubunda ise yalnızca son vizitte başlangıca

göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. Her iki ilaç grubunda da semptom skorları, plasebodan farklı olarak anlamlı artış göstermiştir. Gündüz ve gece semptom skorları, Tablo IX ve Tablo X'da gösterilmiştir.

Tedavi Dönemi	Nedokromil sodyum	Sodyum Kromog.	Plasebo
Bazal değer	0.683 ± 0.612	1.024 ± 0.642	1.062 ± 0.651
2.-3. vizit	0.067 ± 0.587	0.414 ± 0.451**	0.417 ± 0.662
2.-4. vizit	0.171 ± 0.707	0.338 ± 0.433**	-0.329 ± 0.650
3.-5. vizit	0.243 ± 0.381*	-0.348 ± 0.620*	-0.079 ± 0.334

\* P<0.05 \*\* p<0.01

TABLO IX- Gündüz semptom skorlarının değerlendirilmesi

Tedavi Dönemi	Nedokromil sodyum	Sodyum Kromog.	Plasebo
Bazal değer	0.996 ± 0.786	1.048 ± 0.727	1.029 ± 0.703
2.-3. vizit	0.081 ± 0.650	0.367 ± 0.539*	-0.613 ± 0.652*
2.-4. vizit	0.429 ± 0.999	0.476 ± 0.468*	-0.264 ± 0.636
2.-5. vizit	0.533 ± 0.855*	0.090 ± 0.770	-0.300 ± 0.600
4.-5. vizit	0.105 ± 0.293	-0.386 ± 0.683*	-0.036 ± 0.390

\* P<0.05 \*\* p<0.01

TABLO X- Gece semptom skorlarının değerlendirilmesi

Hastaların sabah ve akşam pik flowmetre ölçümlerinden, sabah PEF değerleri DSCG grubunda 2.-3. vizit, 2.-4. vizit ve 2.-5. vizitler arasında anlamlı bir artış göstermiş, akşam PEFdeğerleri de yine DSCG grubunda 3., 4., ve 5. vizitlerde ilk değerlere

göre anlamlı artış göstermiştir. Sonuçlar Tablo XI ve Tablo XII'de gösterilmiştir.

Tedavi Dönemi	Nedokromil sodyum	Sodyum Kromog.	Plasebo
Bazal değer	288.7 ± 81.1	275.8 ± 87.7	395.3 ± 162.6
2.-3. vizit	0.4 ± 41.3	-20.14 ± 24.41**	-3.47 ± 48.9
2.-4. vizit	-1.6 ± 63.8	-18.45 ± 25.57*	3.4 ± 48.9
2.-5. vizit	-15.6 ± 70.2	-20.81 ± 34.07*	-8.4 ± 55.9

\* P<0.05 \*\* p<0.01

TABLO XI- Sabah PEF ölçümlerinin analizi

Tedavi Dönemi	Nedokromil sodyum	Sodyum Kromog.	Plasebo
Bazal değer	315.0 ± 85.4	293.8 ± 93.9	421.3 ± 149.0
2.-3. vizit	-12.1 ± 48.9	-16.74 ± 17.18**	14.6 ± 56.3
2.-4. vizit	-5.7 ± 63.7	-15.62 ± 24.82*	10.8 ± 46.6
2.-5. vizit	-15.9 ± 58.9	-20.45 ± 31.33*	-1.0 ± 51.5

\* P<0.05 \*\* p<0.01

TABLO XII-Gece PEF ölçümlerinin analizi

Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında ise; PEF değerinde, DSCG grubunda ve NED grubunda, plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış 4. vizitte saptanmıştır (p<0.05). Ancak iki ilaç arasında fark yoktur. Her üç hasta grubunda da bazal PEF ölçümleri ile 4. vizitteki PEF değerleri arasında grupların kendi içinde ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Gündüz ve gece astma semptom skorları, DSCG grubunda, plaseboya göre 3. ve 4. ve 5. vizitlerde, ilk değerlere göre düzelme göstermiş, NED

grubunda ise 3. ve 4. vizitler arasında gündüz skorlarında, 3. ve 5. vizitlerde, ilk değerlere göre anlamlı fark saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). Gruplar arasındaki karşılaştırmada anlamlılık gösteren parametreler tablo XIII'te gösterilmiştir.

Yine inhale bronkodilatator kullanımı, NED grubunda yalnızca 3. ve 5. vizitler arasında anlamlı fark göstermiştir. ( $p < 0.05$ ).

	Nedokromil sodyum	Sodyum Kromog.	Plasebo
FEV <sub>1</sub> (1.-2. vizit)	-	-0.120 *	0.270
PEF (2.-4. vizit)	-0.33*	-0.319**	1.31
PEF (3.-4. vizit)	-0.38*	-0.14*	1.37
Gündüz (2.-3. Skorları vizit)	-	0.414*	-0.417
Gündüz (2.-4. Skorları vizit)	-	0.338*	-0.329
Gündüz (3.-4. Skorları vizit)	0.243*	-	-0.079
Gündüz (3.-5. Skorları vizit)	0.243**	-0.348	-
Gündüz (4.-5. Skorları vizit)	0.138	-0.271	-
Gece (2.-3. Skorları vizit)	0.081*	0.367	0.613
Gece (2.-4. Skorları vizit)	-	0.476**	0.264
Gece (2.-5. Skorları vizit)	0.533*	-	0.300

\* $p < 0.05$  \*\* $p < 0.01$

Tablo XIII- Gruplar arası karşılaştırmada anlamlılık gösteren parametreler.

NED verilen 3 hasta başağrısı ve başdönmesinden, 4 hasta bulantıdan yakınmıştır. Beş hasta ilacı aldıktan sonra ağızda acı tat, 1 hasta boğazında yanma tanımlamıştır.

DSCG grubunda ise 3 hasta ağızda acı tat, 6 hasta bulantı, 1 hasta kusma, 1 hasta ağız kuruluğu, 1 hasta midede yanma, 2 hasta ise aşırı öksürük tanımlamış bu yakınmaların hiçbiri ilacın bırakılmasını gerektirmemiştir. Tablo XIV'te ilaçların yan etkileri gösterilmiştir.

NEDOKROMİL SODYUM		KROMOLİN SODYUM	
Baş ağrısı (3)	%18.7	Bulantı (6)	%40
Baş dönmesi (3)	%18.7	Kusma (1)	%6.6
Ağızda acı tat (5)	%31.7	Ağızda acı tat (3)	%20
Boğazda yanma (1)	%6.2	Ağız kuruluğu (1)	%6.6
Bulantı (4)	%25	Midede yanma (1)	%6.6
		Aşırı öksürük (2)	%13.3

Tablo XIV- ilaçların yan etkileri

## TARTIŞMA

Bronş astması patogeneğinde inflamasyonun önemli rol oynadığı son yıllarda yapılan çalışmalarla ortaya çıkmıştır. Eğer bronş inflamasyonunu önlemeye yönelik tedavi verilirse bronş aşırı duyarlılığı ortadan kalkarak astmanın belirtileri ve şiddeti kontrol altına alınmış olacaktır. Astmadaki bronş inflamasyonunu gidermek için kullanılmış olan ilaçların sayısı fazla olmakla beraber en etkili ve en çok kullanılanlardan ikisi DSCG ve NED'dur (4).

Literatürde DSCG ve NED' in akut ve kronik etkilerini inceleyen birçok çalışma mevcuttur. DSCG egzersiz öncesi inhale edilirse egzersize bağlı bronkokonstriksiyonu önleyebilir. Bu etkinin derecesi ve süresi doza bağımlıdır (2). DSCG'in bronkodilatatör özelliği olmadığı geçmişte kesin olarak belirtilmiştir. Ancak Silverman ve Andrea, çocuklarda egzersiz sonrası DSCG tozu uygulandığında küçük bir bronkodilatatör etki gözlemişlerdir ve egzersizden önce DSCG verildiğinde, egzersize bağlı bronkodilatasyonun arttığını bildirmişlerdir. Jones ve arkadaşları (33), çocuklarda DSCG'in hava yolu tonusu üzerine hızlı bir etkisi olduğunu ve bunun astma profilaksisindeki iyi bilinen rolü ile ilişkili olmadığını göstermişlerdir. DSCG'i takiben istirahat hava yolu tonusunda bir düzelme ve egzersiz sonrası uygulandığında, egzersize bağlı bronkokonstriksiyonda hızlı bir iyileşme bildirmişler ve bunun yalnızca mast hücre

stabilize edici etkisiyle açıklanamayacağını belirtmişlerdir. Bu alternatif etkinin mekanizması karanlıktır. Açıkça görülen odur ki, DSCG'in hava yolu tonusu üzerine mast hücre stabilizasyonu olan indirekt etkiden daha akut bir etkisi vardır . Hughes ve arkadaşları (31), DSCG'in hava yolu üzerindeki akut etkisini incelemişler, Salbutamol ile karşılaştırmışlardır.Sonuçta DSCG'in plaseboya göre belirgin bronkodilatasyon yaptığı ancak Salbutamolun daha akut ve daha fazla bronkodilatator etkisi olduğunu bildirmişlerdir.

NED'in egzersize karşı koruyucu etkisi konusunda birçok plasebo kontrollü çalışmalar yapılmıştır. Egzersizden 1 saat önce uygulanan 1 mg, 4 mg ,ve 8 mg NED ile PEF'teki düşme anlamlı bir şekilde inhibe edilmiştir (51). Erişkin astmalılarda yapılan tek doz çalışmaları (2 mg ve 4 mg dozlarla ), egzersizden 30 dak. önce verildiğinde FEV1 ve PEF'teki azalmalarda belirgin inhibisyon göstermiştir (29).

NED'un egzersiz astmasındaki etkisi, DSCG ile çift kör plasebo kontrollü çalışmalarla karşılaştırılmıştır.Bu değişik çalışmalarda farklı sonuçlar alınmıştır. Egzersizden 20 dak. önce uygulanan 4 mg NED veya 20 mg DSCG ile eşit etkinlik sağlanmıştır; bu etki DSCG ile daha uzun süreli olmuştur (35).

NED'un soğuk havanın neden olduğu bronkokonstriksiyona karşı koruyucu etkisi de araştırılmıştır.Dozun (1 mg, 2mg, 4 mg) etki süresinin (5 saate kadar tekrarlayan temaslar.) ve 10 mg DSCG'nin etkinliği ile karşılaştırılmasının etkilerini inceleyen ayrıntılı



bir çalışmada, NED'un her 3 dozu da 10 mg DSCG'in etkisine ve etki süresine benzer şekilde anlamlı koruma sağlamıştır (34). Dente ve arkadaşları (21), soğuk havayla temastan 30 dakika önce 4 mg NED , eş dozda DSCG ile aynı şekilde bronkokonstriksiyonu inhibe ettiğini, her iki ilacın etkisinin plasebodan üstün olduğunu bulmuşlardır . Ancak FEV<sub>1</sub>'deki maksimum azalma NED grubunda daha anlamlı bulunmuştur.

NED'un aerosol halindeki adenosine karşı etkisi ilginçtir, çünkü adenosin astmatik hava yolunun kuvvetli bir bronkokonstriktörüdür. Crimi ve arkadaşları (17,18), adenosin dozundan 10 veya 20 dakika önce uygulanan 4 mg NED etkisinin, 2 mg ve 10 mg DSCG'den daha etkili olduğunu bulmuşlardır. Phillips ve arkadaşlarının (41) inhale adenosin 5'- monofosfata bağlı bronkokonstriksiyona karşı NED ve DSCG'in etkisini karşılaştırdıkları randomize çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarında her iki ilacında etkili olduğu, NED'un DSCG'tan en az 2-3 kat daha güçlü olduğu ve etki mekanizmalarının benzer olduğu bildirilmiştir (58).

SO<sub>2</sub>'ye bağlı bronkokonstriksiyonun önlenmesi konusunda da çalışmalar mevcuttur. Sheppard ve arkadaşları (46), DSCG ile tedavi sonrasında, SO<sub>2</sub> inhalasyonunun spesifik hava yolu rezistansında artış yapmadığını göstermişlerdir. Bu bulgu SO<sub>2</sub>'nin mast hücrelerinden mediatör salınımını stimüle ederek Bronkokonstriksiyonu başlattığını veya NED'un mast hücreleri üzerine olan etkisinden bağımsız olarak başka bir mekanizma ile

bronkokonstriksiyonu inhibe ettiğini göstermektedir. NED ise dozla ilişkili bir inhibisyon gösterir; çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, 4 mg dozda bu etki maksimal bulunmuştur (29). İki ilacın karşılaştırıldığı plasebo kontrollü başka bir çalışmada ise, SO<sub>2</sub> temasından 0.5 , 2 veya 4 saat önce uygulanan 4 mg NED 10 mg DSCG'den anlamlı olarak daha etkili bulunmuştur; DSCG, plasebodan farklı bulunmamıştır (22).

Her iki ilacın, antijen maruziyetine karşı etkilerinin karşılaştırıldığı üç çalışma mevcuttur. Çalışmaların birinde % 2 nebülize DSCG, %0.5 nebülize NED ile karşılaştırılmıştır. Her iki ilaç da plasebodan daha etkili bulunmuş, ancak ikisi arasında anlamlı fark bulunmamıştır (16). Church ve arkadaşları (14), uyanık kobaylarda spesifik allerjenle temasın spesifik hava yolu iletiminde erken ve geç faz yanıtlarında azalmaya neden olduğu bir astma modeli geliştirmişlerdir. Temastan önce verilen inhale NED hem erken hem de geç faz yanıtları inhibe etmiştir. Tersine beta-adrenoseptör uyarıcısı olan Salbutamol yalnız erken fazı inhibe etmiştir. Erken yanıtın inhibisyonu mast hücresi mediatör salınımına olan bir etkiyi yansıtabilir, geç yanıtta olan ve eozinofil toplanmasına olan etkiler akciğerde antiinflamatuvar bir etkiyi kuvvetle düşündürmektedir. NED'un polen mevsiminde antijenle teması takiben sıklıkla oluşan nonspesifik bronşial reaktivitede artış yapıcı etkisi, az sayıda astmalı hastayı kapsayan ve histamine maruz bırakılan nonastmatik atopik olguları kapsayan olgularda incelenmiştir. Çift kör karşılaştırmalı

çalışmalarda iki adet 14'er günlük sürelerde günde iki kez 4 mg NED inhalasyonu vital kapasitenin % 30'unda akımda % 40'lık bir düşme ve FEV<sub>1</sub> de % 10'luk bir düşme sağlamak için gereken histamin konsantrasyonunda küçük fakat anlamlı bir artışla sonuçlanmıştır. NED tedavisi ile bronşial reaktivite azalmıştır (26).

Altounyan 1970'te , seçilmiş 10 astmalı hastada DSCG'nin standardize histamin maruziyetine yanıtta azalma yaptığını göstermiştir. Dickson, Cockroft, Ryo ve arkadaşları tarafında da benzer sonuçlar bildirilmiştir; Altounyan DSCG'ı 6 hafta, Dickson 1 yıl, Ryo ve arkadaşları 2 hafta , Cockroft ve arkadaşları 1 hafta vermişlerdir. Bronş reaktivitesinde azalma DSCG ile 2 haftadan fazla tedavi gerektirmektedir. Son bir çalışmada, Szmidt ve arkadaşları 17 astmalı hastada DSCG ile 3 haftalık tedavi sonrası kan histamin düzeylerinde belirgin azalma ve % 64'ünde histamine karşı reaktivitede azalma saptamışlardır. Lowhagen ve arkadaşları tarafında yakın zamanda yapılan 2 çalışmada ise, DSCG'in polen mevsiminde ve mevsimin dışında histamin reaktivitesi etkileri incelenmiştir. İlk çalışma polen mevsimi dışında yapılmıştır. DSCG tedavisinden sonra histamin yanıtında düşmeye eğilim bulunmuştur, Fakat bu etki plasebonunkinden istatistik olarak anlamlı bir fark göstermemiştir. Diğer çalışmada, 22 polene hassas astmalı hastaya 20 mg DSCG veya plasebo, polen mevsiminde 6 hafta boyunca günde 4 kez verilmiştir. Mevsim sırasında histamine yanıt plasebe

grubunda belirgin olarak artmış,DSCG verilen grupta yanıtta farklılık görülmemiştir (17).

NED ve DSCG'in uzun süreli astmanın profilaktik tedavisini araştıran birçok araştırma mevcuttur. Çoğu çok merkezli çift kör plasebo kontrollü ve randomize çalışmalardır.Rutin olarak Bronkodilatatör kullanan, stabil astmalı hastalarda her iki ilacın eklenmesiyle, değişken sonuçlar vermiştir.

Cua-lim ve arkadaşlarının (19) 54 bronş astmalı hastalara yaptıkları plasebo kontrollü çift kör çalışmada, hastalara NED verilmiş, 3. hafta sonunda PEF değerlerinde anlamlı artış bulunmuştur . Buna karşın A.Van As ve arkadaşları (49), 6 haftalık bir tedavi uygulamışlar, solunum fonksiyon testlerinde görülen düzelme istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.Bizim çalışmamızda ise NED verilen hasta grubunda, 4. ve 5. kontrollerde FEV1 ve FVC değerlerinde bazal değere göre anlamlı bir artış, PEF değerinde de 3.,4., ve 5. kontrollerde istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür. Sonuçlarımız Cua-lim ve arkadaşlarının sonuçları ile uyumludur. Greco ve arkadaşlarının (27) perennial atopik astmanın idame tedavisinde günde 4 kez 2 mg veya 4 mg NED veya plasebo verdikleri iki hasta grubunu kapsayan çalışmalarında günde 4 kez 2 mg dozlarda akciğer fonksiyonları daha iyi bulunmuş ancak istatistiksel anlam saptanamamıştır (40). Fairfax ve arkadaşlarının da (26) 1986'da yaptıkları bir çalışmada, NED verilen grupta 12 haftalık tedavi sonrasında FEV<sub>1</sub> ve PEF değerlerini plasebo grubundan yüksek

bulmuşlardır. Greif ve arkadaşları (28) ise, 69 astmalı hastada randomize bir şekilde NED veya plasebo vermişler 1.-2. haftada PEF, 3.,4. haftada FEV<sub>1</sub>, 5.,6. haftada da FEV<sub>1</sub>, FVC ve PEF'te anlamlı artış saptamışlardır.

DSCG ile yapılan çalışmalarda da benzer bulgular mevcuttur. Petty ve arkadaşlarının (40) plasebo kontrollü çalışmasında, DSCG verilen hastalarda 4-8-12 haftalık tedavi sonunda 8. ve 12. haftalarda FEV<sub>1</sub> ve FEF<sub>25-75</sub> parametrelerinde anlamlı artış saptanırken FVC 2 grup arasında farklılık göstermemiştir (42). Bizim çalışmamızda da DSCG verilen grupta 4. ve 5. haftada FEV<sub>1</sub>'de anlamlı artış gözlenmiş, FVC'de ise bu artış gözlenmemiştir. 3.,4. ve 5. haftalarda PEF değeri artış göstermiştir. Sonuçlarımız Petty ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumludur. DSCG ve NED grupları arasında SFT parametreleri artış göstermiş, anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak her iki ilaç ta plasebodan üstün bulunmuştur.

Fairfax ve Albeson, 12 haftalık NED tedavisi süresince plaseboya göre gece ve gündüz astma semptom skorlarında anlamlı bir iyileşme ile birlikte inhale beta-2 uyarıcı kullanımında da % 30 azalma bildirmişlerdir. Boos ve arkadaşları da 6 haftalık tedavi sonunda benzer bulgular elde etmişlerdir. Abel ,Gale ve arkadaşları, 8 haftalık tedavi sonunda semptom skorlarında düzelme bildirmişlerdir. Cua-lim , Agbayani,Lachica, NED kullanan 54 hastada 4 haftalık tedavi döneminde, 3. ve 4. haftalarda gündüz ve gece semptom skorlarında anlamlı düzelme

bildirmişlerdir. Greco ve arkadaşları ise 1. ve 2. haftalarda düzelme olduğunu, Hastaların bronkodilatator kullanımında azalma olduğunu, ancak bu bulgunun istatistiksel anlamı olmadığını belirtmişlerdir. Callaghan ve arkadaşları da 1- 4. hafta arasında günlük semptom kayıtlarında düzelme ve bronkodilatatör kullanımında yarı yarıya azalma saptamışlardır (29).

Bizim çalışmamızda ise, hastalarımızın çoğu ilk başvuru esnasında hafif derecede semptomları olan hastalardır. DSCG grubunda gündüz semptomlarında NED ve plasebo grubuna göre daha belirgin bir düzelme gözlenmiştir. Bu düzelme 3. ve 4. kontrollerde daha belirgindir. Gece semptom skorlarındaki düzelme ise her iki grupta da 3. kontrolde belirgindir. Dördüncü ve 5. kontrollerde DSCG grubundaki düzelme daha anlamlıdır. Hastalarımızda 3. ve 5. kontroller arasında yalnızca NED grubunda bronkodilatatör kullanımı azalmıştır. Diğer gruplarda ise bronkodilatatör kullanımında belirgin bir azalma olmamıştır. Boldy ve Ayres (29) 1989 da gerçekleştirdikleri her iki ilacın plasebo kontrollü karşılaştırıldığı çalışmalarında, her iki ilaçla da inhale bronkodilatatör kullanımının azaldığını bildirmişlerdir. PEF gece ve sabah ölçümlerinde anlamlı düzelme görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise PEF ölçümleri her üç tedavi grubunda da değişiklik göstermemiştir.

Üç yüz doksanyedi hastayı kapsayan çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü, bir yıl süreli bir çalışmada, Eigen ve arkadaşları, tedavi döneminin büyük kısmında DSCG verilen

hastalarda astma semptom skorlarında, sabah ve akşam PEF ölçümlerinde iyileşme saptamışlar, bronkodilatatör kullanımı da plasebo grubuna göre azalmıştır (24). Blumenthal ve arkadaşlarının (9) DSCG ile yaptıkları çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamızda NED ve DSCG'nin astmalı hastaların uzun süreli tedavisindeki etkinlikleri benzer bulunmuş, ve aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Her iki ilacın antijen maruziyetine karşı etkilerini araştıran bir çalışmada, DSCG NED'den daha etkin bulunmuş, ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmamıştır.

Hastalarımızda görülen DSCG ve NED'a bağlı yan etkiler hafif ve geçici olmuştur. Yalnızca NED grubundan bir hasta aşırı kusma nedeniyle ilacı bırakmıştır. Eigen ve arkadaşlarının (24) DSCG ile yaptıkları çalışmada en sık görülen yan etkiler öksürük, hırıltılı solunum ve boğaz irritasyonu olmuştur. Blumenthal ve arkadaşlarının (9) çalışmasında da bir hastada iki hafta süren boğaz irritasyonu, Petty ve arkadaşlarının (40) plasebo kontrollü çalışmasında da DSCG verilen 3 hastada hafif ve geçici bronkospazm görülmüştür, bir hasta öksürük, bir hasta ise rinit bildirmiştir. Baş ağrısı ve farenjit görülen diğer bulgular olup, hiç biri ilacı bırakmayı gerektirmemiştir.

Greco ve arkadaşlarının (27), çok merkezli çalışmasında, 130 hastanın 18'inde NED inhalasyonu sonrası ağızda acı tat bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da 5 hastada aynı yakınma

olmuştur. Terapötik çalışmalarda ve bronşiyal provokasyon çalışmalarında NED reverzibl obstrüktif hava yolu hastalığı olan kişilerde ve gönüllülerde iyi tolere edilmiştir. ilacın acı tadı ciddi bir sorun oluşturmamıştır (26).





**SONUÇ**

Çalışmamıza alınan 46 hastaya randomize bir şekilde NED, DSCG ve plasebo verilmiş ve sonuçları karşılaştırılmıştır.

Solunum fonksiyon testleri parametrelerinden FEV1 ve PEF değerleri NED ve DSCG gruplarında, FVC NED grubunda 4. ve 5. kontrollerde anlamlı bir artış göstermiştir. Gündüz ve gece astma semptomları DSCG grubunda 3., 4. ve 5. kontrollerde anlamlı derecede düzelme göstermiştir. Gece semptom skorlarındaki düzelme her iki grupta da 3. kontrolde belirgindir.

Sonuçlarımız NED ve DSCG'in astmalı hastaların koruyucu tedavisinde etkin ilaçlar olduğunu göstermektedir. Hava yolu direncini azaltarak, solunum fonksiyon parametreleri ile birlikte semptomlarda da düzelmeye neden olmaktadır. Ancak her iki bileşiğin bronş astması tedavisindeki etkinliklerinin uzun süreli çok merkezli ve karşılaştırmalı çalışmalarla değerlendirilmesi, etki mekanizmalarının aydınlatılması, koruyucu tedavide daha bilimsel bir zeminde kullanımlarını sağlayacaktır.

**ÖZET**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları kliniğinde 1990-1992 yılları arasında izlenen bronş astması tanısı almış 46 hasta, Nedokromil sodyum'un (NED) erişkin astmalı hastaların koruyucu tedavisindeki etkinliğini disodyum kromoglikat (DSCG) ve plasebonun terapötik etkinliği ile karşılaştırma amacıyla çalışmaya alınmıştır. Hastaların tümüne ilk başvuru esnasında solunum fonksiyon testleri yapılmış, gündüz ve gece astma semptom skorlarını ve zirve akım hızı ölçümlerini kaydedecekleri günlük gözlem kartları ve PEF cihazları verilmiştir. İki haftalık bazal dönem sonrası randomize bir şekilde NED, DSCG ve plasebo verilmiş, Her 14 günde bir olmak üzere toplam 4 kez kontrole gelmişlerdir. Solunum fonksiyon testi parametrelerinden FEV<sub>1</sub> ve PEF değerleri NED ve DSCG gruplarında plasebodan farklı olarak 4. ve 5. kontrollerde anlamlı artış göstermiştir. Gündüz ve gece astma semptomları ise DSCG grubunda 3.,4. ve 5. kontrollerde düzelme göstermiştir.

## KAYNAKLAR

- 1- Abraham WM: Nedocromil sodium in allergen-induced bronchial responses and airway hyperresponsiveness in allergic sheep. J Appl Physiol 65 (3):1062-68, 1988.
- 2- Auty RM: Sodium cromoglycate. In Drug Delivery to the Respiratory Tract. Ellis Horwood Publ. Fourth ed., pp.37-46, 1987.
- 3- Auty RM, Clarke AJ: Kinetics and disposition of nedocromil sodium in man: A preliminary report. Eur j respir dis 96: (suppl 147): 246-247, 1986.
- 4- Bařer Y: Astma tedavisinde nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar. Bronş Astması kitabı. Ed: İzzettin Barış .Glaxo, 1. baskı, Ankara, 1991. s.150-164.
- 5- Bayındır Ü: Bronkodilatatör ilaçlar. Bronş Astması kitabı. Ed: İzzettin Barış. Glaxo, 1. baskı, Ankara, 1991. s.183-187
- 6- Beasley R: Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation. Am Rev Respir Dis 139(3):806-17, 1989.
- 7- Berman AB: Cromolyn, Past, present and future. Ped Clin North Am. 30:915-927, 1988.
- 8- Bernstein IL: Preventive therapy in USA. In Preventive Therapy in Asthma. First ed. Academic Press, London, pp. 219-228, 1990.
- 9- Blumenthal MN, Selcow J, Spector S, Zeiger RS, Mellon M: A multicenter evaluation of the clinical benefits of cromolyn sodium aerosol by metered-dose inhaler in the treatment of asthma. J allergy Clin Immunol 81:681-687, 1988.

- 10- Bone MF, Kubik MM, Keaney N, Summers GD, et al: Nedocromil sodium in adults with asthma dependent on inhaled corticosteroids : a double blind, placebo controlled study. *Thorax* 44:654-659, 1989.
- 11- Bundgaard A, Enehjelm SD, Schmidt A: A comparative study of the effects of two different doses of nedocromil sodium and placebo given by pressurized aerosol in exercise-induced bronchoconstriction. *Allergy* 43: 493-496, 1988
- 12- Busse WW: Airway inflammation in asthma. An important role for eosinophils. In *Preventive Therapy in Asthma*. Ed: J. Morley. First ed., Academic Press, London, 1990. pp. 73-85.
- 13- Casale TB: Neuropeptides and the lung. *J Allerg Clin Immunol* 88:1-14, 1991
- 14- Church MK, Hutson PA, Holgate ST: Effect of nedocromil sodium on early and late phase responses to allergen challenge in the guinea-pig. *Drugs* 37 (suppl 1):101-108, 1989.
- 15- Clark B, Clarke AJ: Nedocromil sodium preclinical safety evaluation studies: a preliminary report. *Eur J Respir Dis* 69(Suppl 147):248-251, 1986.
- 16- Cocco G, Melillo G,: Effect of nedocromil sodium and minocromil on bronchial response to antigen challenge. *Eur J Respir Dis* (suppl 146):A37, 1986.
- 17- Crimi N, Palermo F, Olivero R, Cacopardo B, Vancheri C, Mistretta A: Adenosine induced bronchoconstriction: Comparison between nedocromil sodium and sodium cromoglycate. *Eur J Respir Dis* 69 (suppl 147): 258-62, 1986.

- 18- Crimi N, Palermo F, Olivero R, Vancheri C, Polosa R, Palermo B, Maccaroni C, Mistretta A: Comparative study of the effects of nedocromil sodium (4 mg) and sodium cromoglycate (10 mg) on adenosine induced bronchoconstriction in asthmatic subjects. Clin Allergy 18 (4):367-74, 1988.
- 19- Cua-Lim F, Agbayani BF, Laciñica D: A double blind comparative trial of nedocromil sodium and placebo in the management of bronchial asthma in patients routinely using oral bronkodilators. Eur J Respir Dis 69 (supp 147):306-310, 1986.
- 20- Çavdar T: Bronş astmasında patogenez. Bronş Astması kitabı. Ed: İzzettin Barış .Glaxo, 1. baskı, Ankara, 1991. s.8-24.
- 21- Dente FL, DelBoro L, DelBoro N, Ruggieri Patalona F: Effect of nedocromil sodium and sodium cromoglycate on broncospasm due to nonspecific stimuli (physical exercise, metacholine hiperventilation of cold air). Folia allergol immunol Clin 34 (6):329-38, 1987.
- 22- Dixon CMS, Fuller W, Barnes PJ: Effect of nedocromil sodium on sulphur dioxide induced bronchoconstriction. Thorax 42 (6): 462-5, 1987.
- 23- Dixon M, Jackson DM, Richards IM: The action of sodium chromoglycate on 'C' fibre endings in the dog lung. Br J Pharmacol 70(1):11-13, 1980.,
- 24- Eigen H, Reid JJ, Dahl R, Del Buffalo C ve ark: Evaluation of the addition of cromolin sodium to bronchodilator maintenance therapy in the long term management of asthma. J Allergy Clin

- Immunol 80: 612-21, 1987.
- 25- Erk M: Astmada kortikosteroidler. Bronş Astması kitabı. Ed: İzzettin Barış . Glaxo, 1. baskı, Ankara, 1991. s. 165-182.
- 26- Gonzales JP, Brogden RN: Nedocromil sodium. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the treatment of reversible obstructive airways disease: Drugs 34:560-577, 1987.
- 27- Greco DB, Negreiros, EB, Chaieb JA Ferreira-Lima P, Croce J: A multicenter double-blind group comparative trial of two dose levels of nedocromil sodium and placebo in the management of perennial extrinsic asthma. Eur J Respir Dis 69 (suppl 147):323-326, 1986.
- 28- Greif J, Fink G, Smorzik Y, Topilski M, Bruderman I, Spitzer SA: Nedocromil sodium and placebo in the treatment of bronchial asthma; a multicenter, double-blind, parallel group comparison. Chest 96(3):583-589: 1989.
- 29- Harper AE: Tilade investigators brochure. Fisons, 1990.
- 30- Holgate ST: Clinical evaluation of nedocromil sodium in asthma. Eur J Respir Dis 69(suppl 147):149-159, 1986.
- 31- Hughes D, Mindorff C, Levison H: The immediate effect of sodium cromoglycate on the airway. Ann Allerg 48:56-8, 1982.
- 32- Jackson DM, Norris AA, Eady RP: Nedocromil sodium and sensory nerves in the dog lung. Pulm Pharmacol 2(4):179-84, 1989.
- 33- Jones RM, Horn CR, Lee DV, Brennan SR: Broncodilator effects of disodium cromoglycate in exercise-induced bronchoconstriction.

- Br J Dis Chest 77:362-369, 1983.
- 34- Juniper EF, Kline PA, Morris MM, Hargreave F: Airway constriction by isocapnic hyperventilation of cold, dry air: Comparison of magnitude and duration of protection by nedocromil sodium and sodium cromoglycate. Clin Allergy 17(6):5623,528, 1987.
- 35- Konig P, Hordvik NL, Kreuds C: The preventive effect and duration of action of nedocromil sodium and cromolin sodium on exercise induced asthma in adults. J Allergy Clin Immunol 79(1): 64-68, 1987.
- 36- McFadden ER: Asthma: Acute and Chronic therapy In: Pulmonary diseases and disorders. Ed. Alfred P. Fishman. 2nd edition. s.1311. McGraw Hill. New York. 1988.
- 37- McFadden ER: Corticosteroids and cromolin sodium as modulators of airway, inflammation. Chest 94:181-183, 1988.
- 38- Makino S: Preventive therapy in Japan. In Preventive Therapy in Asthma. First ed. Academic Press, London, pp. 231-243, 1990.
- 39- Mattoli S, Foresi A, Corbo GM, Valente S, Ciappi G: Effects of two doses of cromolin on allergen-induced late asthmatic response and increased responsiveness. J Allergy Clin Immunol 79: 747-54, 1987.
- 40- Petty TL, Rollins D, Christopher K, Good J, Oakley R.: Cromolin sodium is effective in adult chronic asthmatics. Am Rev Respi Dis 139: 694-801, 1989.
- 41- Phillips GD, Scott vl, Richards R, Holgate ST: Effect of

nedocromil sodium and sodium cromoglycate against bronchoconstriction induced by inhaled adenosine 5'-monophosphate. Eur Resp J 2: 210-217, 1989.

42- Riley PA: Activity of nedocromil sodium in mast-cell-dependent reactions in the rat. Int Arch Allergy Appl Immunol 82(1):108-110, 1987.

43- Rubinfield AR, Pain MCF: Perception of asthma. Lancet 1:882-884, 1976.

44- Seaton A, Seaton D, Leitch AG: Asthma. In Crofton and Douglas's Respiratory diseases, Blackwell scientific publications, 4th eds., London, 1989, pp. 660-715.

45- Selcow JE, Mendelson LM, Rosen JP: Clinical benefits of cromolin sodium aerosol (MDI) in the treatment of asthma in children. Ann Allerg 62: 195-198, 1989.

46- Sheppard D, Nadel J, Boushey H: Inhibition of sulphur dioxide-induced bronchoconstriction by disodium cromoglycate in asthmatic subjects. Am Rev Respir Dis 124: 257-259, 1981.

47- Süerdem M: Astmada mediatörler ve nöropeptitler. Bronş Astması kitabı. Ed: İzzettin Barış. Glaxo, 1. baskı, Ankara, 1991. s. 25-37.

48- Tatar M, Webber SE, Widdicombe JG: Lung C fibre receptor activation and defensive reflexes in anaesthetized cats. J Physiol 402:411,420, 1988.

49- VanAs A, Chick TW, Bodman SF, Storms WW: A group comparative study of the safety and efficacy of nedocromil sodium (Tilade)



in reversible airways diseases: A preliminary report. Eur J Respir Dis 69 (suppl 147): 143-148, 1986.

50- Verleden GM: Nedocromil sodium modulates nonadrenergic, noncholinergic bronchoconstrictor nerves in guinea pig airways in vitro. Am Rev Respir Dis 143(1):114-118, 1991.

51- Vilsvik J, Schaaning J: A comparative study of the effect of three doses of nedocromil sodium and placebo given by pressurized aerosol to asthmatics with exercise-induced bronchoconstriction. Ann Allergy 61(5):367-70, 1988.

52- Woolcock AJ: Asthma. In Textbook of Respiratory Medicine. Eds: John F Murray, Jay A. Nadel. W.B Saunders Co., First ed., Philadelphia, 1988, pp.1030-1069.