

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Çocuk Sağlığı Enstitüsü

48330

**ÇOCUKLUK ÇAĞI ASTIMINDA
NEDOKROMİL İLE KROMOLİN
KULLANIMININ KARŞILAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr.Yusuf Büyükpınarbaşı

Yürütücü: Prof.Dr.İşık Yalçın

İstanbul - 1996

Asistanlığım süresince değerli yardımlarını gördüğüm Anabilim Dalı Başkanı Sn.Prof.Dr.Talat Cantez'e, Enstitü Müdürü Sn.Prof.Dr.Günay Saner'e,

Tezimin seçilmesi planlanması, yürütülmesi ve değerlendirilmesindeki çok değerli katkılarından dolayı Sn.Prof.Dr.Işık Yalçın'a,

Öğrenciliğimden bu yana her zaman değerli bilgilerinden yararlandığım tüm hocalarıma,

Değerli yardımlarından dolayı İnfeksiyon Hastalıkları Klinik İmmunoloji ve Allerji Polikliniği çalışanları; Sn.Nihal Kılıç'a, Sn.Handan Erdem'e, Sn.Berna Tükenmez'e ve Sn Bio.Hayriye Vehid'e

İyi ve kötü tüm günlerde birlikte çalışmaktan onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Tüm öğrenim ve çalışma yaşamım boyunca beni sürekli destekleyen aileme ve

Tezim sırasında gerekli sabrı gösterip bana büyük destek olan sevgili eşim Dr.Nur Büyükpınarbaşılı'ya

TEŞEKKÜR EDERİM

Dr.Yusuf Büyükpınarbaşılı

KISALTMALAR

| | |
|----------------------|--|
| ABD | : Amerika Birleşik Devletleri |
| Ach | : Asetilkolin |
| AMP | : Adenozin monofosfat |
| BHR | : Bronşial hiperaktivite |
| cAMP | : Siklik adenozin monofosfat |
| cGMP | : Siklik guanozin monofosfat |
| cGRP | : Calsitonin gene-related peptide |
| DFH | : Difenilhidantoin |
| ECP | : Eozinofil katyonik protein |
| EPO | : Eozinofil peroksidaz |
| EAS | : Eozinofil aril sülfataz |
| EDN | : Eozinofil kaynaklı nörotoksin |
| FVC | : Zorlu vital kapasite |
| FEV ₁ | : 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim |
| FEF ₂₅₋₇₅ | : Orta ekspiratuar akım |
| GİS | : Gastrointestinal sistem |
| GER | : Gastroözofajial reflü |
| GM-CSF | : Granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör |
| HPETEs | : Hidroperoksieikosatetranoik asit |
| HETEs | : Monohidroksieikosatetranoik asit |
| Ig | : İmmunglobulin |
| ICAM-1 | : İntersellüler adezyon molekülü-1 |
| LT | : Lökotrien |
| MBP | : Majör basic protein |
| MSS | : Merkezi sinir sistemi |

- NCF** : Nötrofil kemotaktik faktör
NANC : Nonadrenerjik nonkolinerjik sistem
PaO₂ : Parsiyel arteryel oksijen basıncı
PaCO₂ : Parsiyel arteryel karbondioksit basıncı
PPD : Purifiye protein derivesi
PEF : Zirve ekspiratuar akım
PEFR : Zirve ekspiratuar akım hızı
PG : Prostaglandin
PAF : Trombosit aktivite edici faktör
RAST : Radioallergosorbent test
RSV : Respiratuar sinsitiyel virüs
SFT : Solunum fonksiyon testi
SO₂ : Kükürt dioksit
TxA₂ : Tromboksan A₂
ÜSYE : Üst solunum yolu enfeksiyonu
VİP : Vasoaktif intestinal peptid

İÇİNDEKİLER

| | <u>Sayfa</u> |
|--------------------------|--------------|
| GİRİŞ | 1 |
| GENEL BİLGİLER | 3 |
| OLGULAR VE YÖNTEM | 37 |
| BULGULAR | 42 |
| TARTIŞMA | 64 |
| ÖZET | 71 |
| KAYNAKLAR | 73 |

G İ R İ Ő

Astım bronşiale insidansı giderek artmakta olan, morbiditesi yüksek ve son zamanlarda mortalitesi de artan kronik bir hastalıktır. ABD'de çocukların okula gitmesini engelleyen hastalıklar arasında astım ilk sırada yer almaktadır. Teknolojik ilerlemelere, tanı ve tedavide meydana gelen gelişmelere rağmen, astımlı çocukların sayısı ve hospitalizasyonları giderek artmaktadır(1).

Tedavide esas amaç astımlı çocukların mümkün olduğu kadar rahat ve kaliteli bir yaşama kavuşturulmasıdır. Bu durum, semptomları en alt düzeye indirerek, günlük yaşantılarını aksatmadan sürdürebilme olanağı vererek sağlanır.

Değişik tedavi modellerinin yanı sıra, ilaç tedavisi yüzyıllardır önemini yitirmemiş, gelişen teknoloji ile çeşitli yeni ilaçlar kullanıma sunulmuştur. Astımın klinik şekillerinin çok farklı ve değişken olması kullanılan ilaçların etkinliğinin de farklı olmasına yol açmış, böylece yeni arayışlar gündeme gelmiştir.

Astımda esas mekanizmanın yalnızca bronkokonstriksiyon olmadığı, astımın inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmesi gerektiği hakkındaki görüşler, 1980'li yılların başında söylenmeye başlandı. Bu görüş 1980'li yılların ortasından sonra olgunluk kazanarak inflamatuvar mekaniz-

ma kabul edildi(2,3,4). Bu yıllardan sonra tedavide dikkatler antiinflamatuvar ilaçlara, özellikle de steroidlere çevrilmiştir. Ancak steroidlerin sistematik olarak ve uzun süreli kullanılmasında istenmeyen etkilerin görülmesi astımda ilk planda yoğun olarak kullanılmasını engellemektedir. İn hale steroidlerle beraber profilaktik tedavide 20-25 yıldan beri kullanılan kromolinde antiinflamatuvar özelliğe sahip bir ilaçtır. 1980'li yılların başında kromolin benzeri membran stabilizatörü ve antiinflamatuvar yeni bir ilaç olan nedokromil sodyum piyasaya sunuldu. İlk planda erişkin astımında kullanılan nedokromilin, kromolin sodyumdan daha etkili olduğu ve daha güçlü antiinflamatuvar özelliğe sahip olduğu iddia edildi.

Bununla birlikte bu iki ilacın direkt olarak birbiriyle karşılaştırıldığı çalışmalarını içeren yayınlar çok azdır(41). Erişkin astımında nedokromille β_2 stimulan, inhale kortikosteroid, teofilin beraber kullanıldığında, kromoline göre additif etkinin daha fazla olduğu görülmüştür(41,42,43,44,45,46,47). Nedokromilin çocukluk çağı astımında kullanılmasına ait çalışmalar daha çok egzersiz astımı üzerine yoğunlaşmıştır ve az sayıdadır(49,53,54).

Biz bu çalışmamızda hafif ve orta dereceli astım vakalarının sık ve ilk başvuru profilaktik ilacı kromolinle nedokromil sodyumun etkisini klinik ve laboratuvar yöntemleri ile karşılaştırmayı amaçladık. Ayrıca bu çalışma ile ülkemizde çocukluk çağı astımında çok kullanılmayan nedokromilin etkisini, astım tedavisi ile uğraşanların dikkatine sunmayı hedefledik.

GENEL BİLGİLER

Astım, çocukluk çağının kronik hastalıklarından biridir ve kronik hastalıklar içinde okula devamsızlığın en çok görüldüğü hastalıktır. Ülkeden ülkeye değişmekle birlikte bir öğrenci yılda 7-8 gün astım hastalığı nedeniyle okula gidememektedir. Astım sadece hasta olan çocuğu etkilememekte, ailede de psikososyal olarak belirgin etki yapmaktadır. Bu nedenle uygun tedavinin yanında hastalığın daha sonraki kontrolü de önemlidir.

Astımın uluslararası kabul edilen bir tanımı olmamakla beraber 1991 yılında "The National Asthma Education Program"ın yayınladığı monografide şu şekilde tarif edilmektedir. Astım, değişik uyarılara karşı artmış havayolu cevabı, havayollarının kendiliğinden ya da tedavi ile düzeltilen daralması ve inflamasyonu ise karakterize bir akciğer hastalığıdır. Hastalığın tanımlanmasındaki çeşitlilik gibi adlandırılmasında da çeşitlilik vardır. Reaktif havayolları hastalığı, Wheezing bronşit, allerjik bronşit... gibi. Fakat kabul gören isimlendirme "astım bronşiale"dir.

EPİDEMİYOLOJİ

Astım herhangi bir yaşta başlayabilir. Hastaların % 30'u 1 yaşında semptomatik olurken, % 80-90'ı 4-5 yaşlarında semptomatik hale gelmektedir.

Astım püberte öncesinde erkeklerde kızlara oranla 2 kat daha fazla görölmektedir. Püberte sonrasında iki cins arasında belirgin fark gösterilememiştir(5).

Son iki dekaddan beri astımın sıklığı ve mortalitesi artmaktadır. Sıklığının artışının kesin sebebi bilinmezken, görölməsi ölkeden öлкеye % 1.4-% 11.4 oranında değişmektedir(5). ABD'de 1980-1987 yılları arasında astım prevalansı % 29'luk bir artışa ulaşp, 10 milyondan fazla çocuğu etkiler duruma gelmiştir(5,6). Astımla ilgili ölümlerin çoğu hastane dışında gerçekleşmektedir. Astımda mortalitenin artışına eşlik eden bazı faktörler bilinmektedir.

Bu faktörler şunlardır:

- 1- Ani ve sık olarak ciddi astım atağı geçirme
- 2- Tedaviye geç başlanması
- 3- Steroidlerin geç ve yetersiz kullanılması
- 4- Tedaviye uyumsuzluk

ETİYOLOJİ:

İklim değişikliklerinin, kirli ve tozlu havanın, hayvanlarla temasın, ruhsal değişikliklerin astım etyolojisindeki yeri asırlardır bilinmektedir. 1915'de Eppinger ve Hess astımın nörolojik kökenli bir hastalık olduğunu ileri sürmüşlerdir. Rackeman 1917'de ilk defa intrensek ve ekstrensek astım ayırımını kullanmıştır. Szentivanyi 1968'de astımdaki temel özelliğın, çeşitli kimyasal mediatörlere karşı trakeobronşial ağacın verdiği aşırı reaksiyon olduğunu ileri sürmüştür(2). Ancak bu görüş tek başına astımın etiolojisini açıklamaktan uzaktır.

Allerjenler (polen, ev tozu, mantar sporları, tüyler vb.) iritanlar (tozlar gazlar, hava kirliliği), egzersiz, solunum yolu enfeksiyonları, ilaçlar, çevresel ve duygusal etkenler; genetik, endokrin ve beslenmeye ait faktörler beraber havayolunda immünolojik ve nöromusküler yanıt oluşturarak astımı başlatmaktadır.

Tüm bu etiyolojik faktörleri içine alacak şekilde, genelde allerjenlerin rol oynadığı ve çoğunlukla spesifik IgE artışı ile giden ekstresek astım ile allerjenin tespit edilemediği, IgE'nin normal, deri testlerinin negatif olduğu intrinsik astım tanımlaması yapılabilir.

Ekstresek astım genelde 2-50 yaş arası herhangi bir zamanda başlayabilir. İntrinsik astım ise genelde 2 yaşından önce ve ileri yaşlarda görülmektedir. Bu tür bir ayırım sadece kaba bir ayırımdır. Aslında her iki astımda da temel immünolojik mekanizmalar aynıdır.

Astımın mümkün olan tüm sebepleri çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Bunlar arasında hereditenin önemli rol oynadığı birleşilen kanıdır(1,5,19). Astımlı çocukların birinci derecede akrabalarında, astımlı olmayan çocuklara göre çok daha fazla sayıda atopik birey olduğu tespit edilmiştir. Bir çalışmada, 344 çekirdek aile incelendiğinde anne ve babasında atopi olmayanlarda % 6.5 oranında astım gelişirken, bu oran anne veya babadan birinde atopi olduğunda % 19.7'ye, ikisinde beraber olduğunda % 63.6'ya çıkmaktadır(5).

Yine ikizler arasında yapılan çalışmada monozigotlardaki astım oranı % 19 iken bu oran dizigotlarda % 4.8'dir(5).

Aynı şekilde astım, allerjik rinit gibi başka bir atopik hastalığı olan çocuklarda daha sık görülmektedir. Çocuğun genetik materyalinin üzerine allerji açısından olumsuz çevre faktörlerinin eklenmesi, astımın belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır.

Viral ajanlar erken çocukluk döneminde astımın tetiğini çeken önemli faktörlerdir. Bunlar erken çocukluk döneminde parainfluenza ve respiratuar sinsitiyel virüs (RSV), daha sonraki dönemdeyse rhinovirüs'tür. Ayrıca her yaştaki influenza enfeksiyonu astımın tetiğini çeken önemli faktör olabilir.

Virüslerin astımda tetik çekici mekanizmaları şunlardır:(7)

- 1- Bronşial otonom sinir sisteminin fonksiyonlarının değiştirilmesi
 - a) Kolinerjik sinir uçlarını ve reseptörleri uyarmak
 - b) β adrenerjik reseptör blokajı
- 2- Virus-spesifik IgE üretimi: Özellikle RSV enfeksiyonlarında(10).
- 3- Lökositlerin inflamatuvar fonksiyonlarının değiştirilip arttırılması
- 4- Havayolu epitelinin hasara uğratılması
 - a) Adezyon moleküllerinin ekspresyonunun arttırılması: Özellikle ICAM-1 ekspresyonu artar(11).
 - b) Nötral endopeptidaz eksikliği: Virüsler bronşial epitelde salınan peptidazların salınımını azalttığından taşikininlerin bronkokonstriktör özelliği artar ve devam eder(7,8,9).
 - c) Bronş epitelinde endojen bronkodilatörlerin azalması

Pasif sigara içilmesi astımın gelişmesinde yüksek risk taşımaktadır. Özellikle annenin sigara içmesi bu riskin daha da artmasına sebep olmaktadır. Sigara dumanı muhtemelen bronşial aşırı duyarlılığa sebep olarak astımda rol oynamaktadır(7,12).

Psikolojik ve duysal faktörler astımın tetiğini çeken sebepler olabilir. Bu faktörler özellikle kötü kontrol edilen astımlılarda ön plana çıkmaktadır.

Gebelik, premenstrüel sendrom ve menstrüasyon astımın ortaya çıkmasına veya belirtilerin kötüleşmesine sebep olabilir(13,14).

Bronşial aşırı duyarlılığa sahip çocuklarda, kısa süreli yoğun egzersizin bronşlardan ısı ve su kaybı yaparak astımın tetiğini çektiği bilinmektedir(15,36).

Astımın sebeplerinden olan ve uzun zamandır bilinen allerji ve bronşial aşırı duyarlılık konusu, astımın patogenezi bölümünde ele alınacaktır.

Kısaca genetik olarak eğilimli bir kişide allerjenler, irritan gaz ve dumanlar, solunum yolunun viral hastalıkları, sigara, iklim değişiklikleri, endokrin faktörler, ruhsal olaylar, egzersiz, ilaçlar ve katkı maddeleri astımın ortaya çıkmasına veya belirtilerin artmasına sebep olur.

Tablo I : Astımda Uyarıcı Etkenler

- Allerjenler: Polenler, ev tozu, mantar sporları, hayvan deri ve tüyleri
- Aero-irritanlar: Sigara dumanı, SO₂, parfüm
- İklim değişiklikleri: Isı, nem ve basınç değişiklikleri
- Solunum yolu enfeksiyonları: Özellikle viral enf. mycoplasma
- Egzersiz
- Besinsel katkı maddeleri: Tartarazin, sodyum metabisülfid
- İlaçlar
- Endokrin sebepler: Gebelik, menstrüasyon, premenstrüel send.
- Duygusal etkenler: Sevinç, üzüntü, depresyon vs.

PATOGENEZ

Astımın patogenezinde 3 dönem vardır:

I- Bronkokonstriksiyon dönemi (erken dönem, erken faz):

Bu dönemi mast hücresinden salınan mediatörler gerçekleştirilmektedirler. Astımda tetiği çeken faktörler, mast hücresi üzerindeki 2 IgE'ye birden bağlanarak köprü oluşturmakta ve mast hücresinin membranı aktif hale getirmektedir. Aktivasyon sonrası Ca⁺⁺ hücre içine girmekte ve granüllerden mediatörler açığa çıkmaktadır.

Erken dönem astımda açığa çıkan mediatörler kendilerine ait reseptörleri uyararak, bronş düz kas hücresinde ya cGMP'yi ya da cAMP'yi artırır. cAMP ve cGMP, fosfodiesteraz enzimi ile inaktif formları, AMP

ve GMP'ye dönmektedir.

- a) cGMP'yi artıran mediatörler
- 1- Histamin
 - 2- Prostaglandin D_2 , $F_{2\alpha}$
 - 3- Bradikinin
 - 4- Serotonin
 - 5- Lökotrien C_4 , D_4 , E_4
 - 6- Kolinerjik uyarı (Ach)
 - 7- Alfa adrenerjik uyarı
- b- cAMP'yi artıran mediatörler
- 1- β adrenerjik uyarı
 - 2- Prostaglandin E_2

Mast hücresi bronşial ara dokuda ve bronş düzeyinde lümende, serbest ve immünoreaktif olarak bulunmaktadır. Mast hücresi degranülasyona uğradığında açığa çıkan mediatörlerin çoğu bronkokonstriktör olduğundan sonuç bronş daralmasıdır. Açığa çıkan mediatörlerin bir kısmı daha önceden depolanmış mediatörlerdir. Bir kısmı ise mast hücresi membranındaki fosfolipitlerden fosfolipaz A_2 enzimi aracılığıyla meydana gelir. Açığa çıkan araşidonik asitten lipooksijenaz ile lökotrien C_4 , D_4 , E_4 oluşurken, siklooksijenaz ile PGD_2 , PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$, PGI_2 ve tromboksan oluşur.

Tablo II : Mast Hücresi Mediatörleri

| | |
|---|------------------|
| 1- Aktivasyondan hemen sonra salgılanan depolanmış mediatörler: | |
| - Histamin | - Süperoksit |
| - Eozinofil kemotaktik faktör (ECF) | - Serotonin |
| - Nötrofil kemotaktik faktör (NCF) | - Triptaz |
| - Kininogenaz | - Kimotriptaz |
| - Arilsülfataz A | - Eksoglikosidaz |
| 2- Aktivasyondan sonra yeni sentezlenerek salgılanan mediatörler: | |
| - Prostaglandinler (D_2 , E_2 , $D_{2\alpha}$, I_2) | |
| - Tromboksan | |

- Lökotrienler (C₄, D₄, E₄)
 - Hidroperoksiieikosatetranoik asit (HPETE)
 - Monohidroksiieikosatetranoik asit (HETEs)
 - Prostaglandin generating faktör
 - PAF
 - Adenozin
 - Süperoksit
- 3- Depolanmış olan ama aktivasyon sonrası granülden ayrılamayan mediatörler
- Heparin
 - Tripsin
 - Kimotripsin
 - Peroksidaz
 - Süperoksit dismutaz
 - Aril sülfataz B

Astımdaki mediatörler: Akciğer dokusu, immünolojik ve immüno- lojik olmayan uyarılardan sonra çok sayıda farmakolojik mediatör üretme yeteneğine sahiptir. Mediatörler, hedef hücreler üzerindeki reseptörlerle birleşen ve bu hücrelerde sekonder biokimyasal reaksiyonlara yol açan bio- lojik efektör moleküllerdir. Astımda, erken ve geç tip reaksiyona yol açan mediatörlerin en iyi bilinen kaynağı mast hücrelerdir. Mast hücrelerinden salı- nan mediatörlerin etkisiyle olay yerine gelen sekonder inflamatuvar hücrele- rin ortaya çıkardığı mediatörler ise şunlardır:

Tablo III : Sekonder Effektör Hücre ve Ürünleri

| Hücreler | Ürünleri |
|----------------|---|
| - Nötrofil | - Nötral proteaz - Lizozimler - Lökotrienler - 5-HETE - Peroksidaz |
| - Eozinofiller | - Eozinofilik katyonik protein (ECP) - Majör bazik protein (MBP) - Eozinofilik peroksidaz (EPO) - Eozinofilik arilsülfataz (EAS) - Eozinofil kaynaklı nörotoksin (EDN) - Trombosit aktive edici faktör (PAF) - Lökotrienler |

| | |
|-------------|---|
| - Trombosit | - Serotonin - Trombosit aktive edici faktör (PAF) - Süperoksit - Lizozim - Tromboksan - Prostaglandinler |
| - Makrofaj | - Süperoksit - Lökotrienler - Trombosit aktive faktör (PAF) - Lizozimler |

Mediatörlerden histamin, hem direkt hem de indirekt yollarla bronkokonstriksiyon oluşturur. H_1 reseptör uyarısı ile bronş düz kasında kasılma yapması ve vasküler permeabiliteyi arttırması direkt etkisidir. İndirekt olarak, kolinerjik ve alfa adrenerjik uyarının artışıyla, duysal sinir uçlarından Substans P salgılatarak bronkokonstriksiyona sebep olmaktadır. Histamin H_2 reseptörü ile havayolu mukus sekresyonunu arttırmaktadır.

- Araşidonik asit ürünleri

Aktive olan inflamatuvar hücrelerden salınan önemli bir mediatör grubu araşidonik asit kaynaklıdır. Oluşan ürünlerin akciğer dokusu ve inflamatuvar hücreler üzerine güçlü biyolojik etkileri vardır. PGH_2 , PGD_2 , $PGF_{2\alpha}$, TxA_2 , LTB_4 , C_4 , D_4 , E_4 , bronkokonstriktör etki gösterirler. Bunlara zıt olarak PGE_2 ve PGI_2 bronkodilatasyon oluşturur.

PGD_2 astımda rol alan esas prostanoiddir ve $PGF_{2\alpha}$ 'dan 5-10 kat daha güçlü bronkokonstriksiyon oluşturur(16,17). PGE_2 dışındaki tüm prostanoidler mukus sekresyonunu artırırılar. Lökotrien B_4 kuvvetli nötrofil ve eozinofil kemotaksisi özelliğine sahiptir(17,18).

İnflamatuvar hücrelerin membran lipitlerinden salınan bir diğer mediatör de PAF'dır. Son zamanlarda astım patogenezinde önem kazanan bir mediatördür. Akut bronkospazmdan çok inflamatuvar özelliğiyle kalıcı bronş duyarlılığına yol açmaktadır.

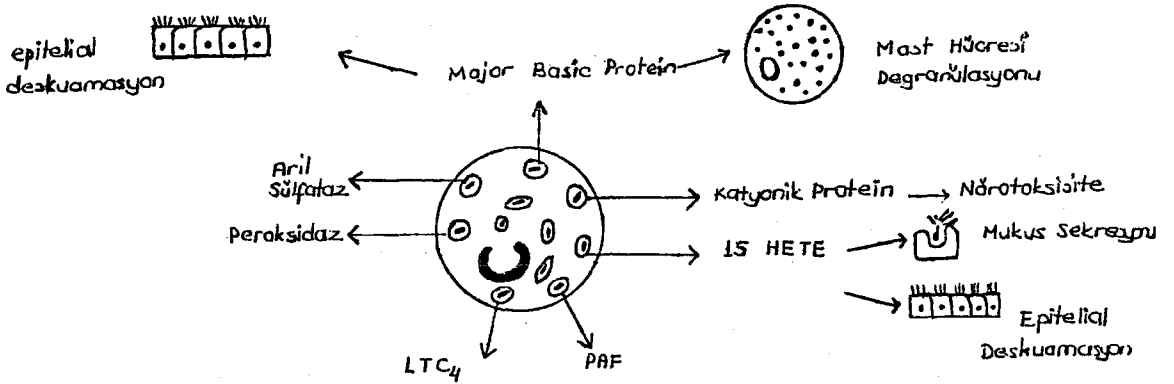
Tablo IV : PAF Etkileri

- 1- Mukus sekresyonunda artış
- 2- Trombosit ve makrofaj aktivasyonu
- 3- Eozinofil ve nötrofil kemotaksisi ve aktivasyonu
- 4- Lokal vasküler permeabilite artışı
- 5- Bronşial hiperreaktivite artışı
- 6- Pulmoner damarlarda vazokonstriksiyon

II- Geç Astım dönemi (Geç Faz):

Bu döneme inflamasyon dönemi de denmektedir. Erken fazdan 3-4 saat sonra başlar. Bronş daralması yanında kemotaktik ve vazoaaktif maddelerin sebep olduğu inflamasyon mevcuttur.

İnflamasyonda rolü olan hücreler; mast hücresi, alveolar makrofaj, eozinofil, nötrofil, lenfosit ve trombositlerdir. Alveoler makrofajlar önemli bir PAF kaynağı olurken, inflamatuvar fazda esas rolü oynayan hücre ise eozinofillerdir(19).



Şekil I : Aktive Eozinofil ve Mediatörler:

Eozinofillerden açığa çıkan MBP sitotoksiktir. Bu nedenle bronş epitelinde soyulmaya ve silier aktivitenin bozulmasına sebep olur.

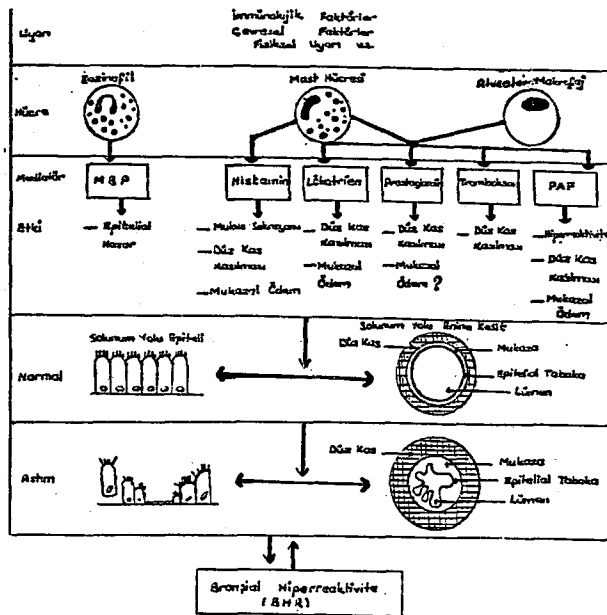
Eozinofilik katyonik protein (ECP) bronşial toksik etkisi yanında potent bir nörotoksik mediatördür. Ayrıca mast hücresi ve bazofillerden histamin salınmasına sebep olur.

Eozinofil kaynaklı nörotoksin (EDN) güçlü nörotoksik bir mediatör olup bazı astım krizlerinde görülen geçici paralizilere sebep olur. Eozinofil peroksidaz (EPO) yüksek konsantrasyonda sitotoksik olup mast hücresi aktivasyonu yapar(12,19,23).

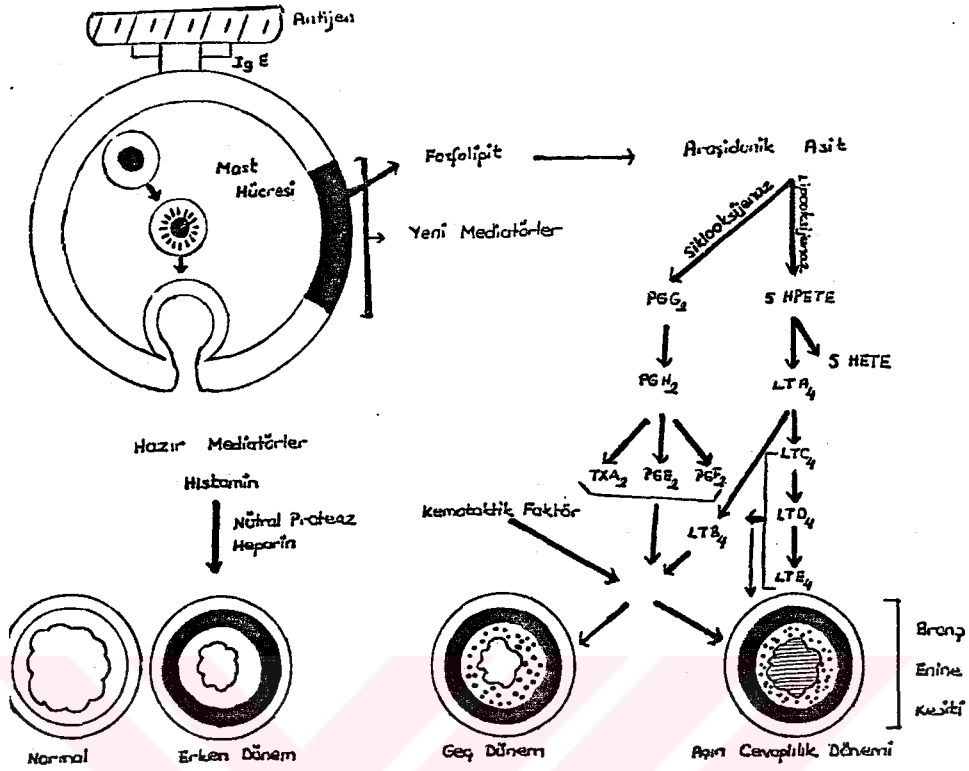
III- Hiperreaktivite (aşırı cevaplılık) dönemi:

Erken ve geç dönemin sonunda bronş mukozasında kalıcı inflamatuvar değişiklikler ortaya çıkmakta, bronş iç ve dış etkenlerle kolayca uyarılıp daralmaktadır. Ayrıca gelişen olaylar tekrarlayıcı özellik kazanmaktadır. Bu aşırı duyarlılık ve aşırı cevabın bütününe bronşial hiperreaktivite (BHR) denmektedir. BHR'nin gelişmesi tek bir mekanizma ile olmamaktadır. Temel olarak, BHR'yi geç faz reaksiyonları ortaya çıkarırken, erken faz mediatörleri de buna katkı yaparlar.

BHR astımın değişmez özelliklerinden biridir. Tüm hastalarda gösterilememesine karşın, bronkoprovakasyon testleri ile ortaya çıkarılabilir(20,21).



Şekil II : Bronşial Hiperreaktivite



Şekil III: Astımın patogenezi

Bronş Genişliğinin (tonusunun) Sinirsel Düzenlenmesi

Astımda bronş genişliğinin düzenlenmesinde mediatörlerle beraber sinirsel kontrol mekanizmaları da rol oynar. Bu mekanizmalar astımın hem erken hem de geç fazında görev almaktadır.

Bronş genişliğinin sinirsel düzenlemesi bronş düz kasında bulunan;

- Gerilme reseptörlerinin,
- J reseptörlerinin,
- İrritan reseptörlerin; mekanik, kimyasal, allerjik egzersiz, SO_2 , soğuk hava gibi uyarıcılarla uyarılması ile başlar. Bu uyarılar majör olarak üç sistemi ilgilendirir.

1- Parasempatik sinir sistemi: Astımın patogeneziinde parasempatik sinir sistemi önemli rol oynamaktadır. Duysal sinir uçlarından kalkan

afferent uyarılar, efferent vagus lifleri ile tekrar akciğere döner ve bronkokonstriksiyon oluşur. Parasempatik postganglionik liflerden salınan asetilkolin bu olayı gerçekleştirir. Kolinerjik sistem akciğerde mukus sekresyonu, inflamasyonu ve bronşial aşırı duyarlılığı arttırıcı etkiye sahiptir. Kolinerjik sistem akciğerdeki etkilerini ortaya çıkarken 3 tip muskarinik reseptörü kullanır(16,24). Bunlardan M_1 reseptörü vagal tonusun devam ettirilmesini sağlar. M_2 reseptörü kolinerjik presinaptik bileşkeye negatif feed back etki yapar; yani etkisi asetilkolinin etkisini önlemektir. M_3 reseptörü postsinaptik reseptör olup asetilkolini bağlayıp bronkokonstriksiyon oluşturmaktadır. Bu etkiler gözönüne alınıp M_1 ve M_3 reseptörleri antagonize edildiğinde, vagal uyarı ile olan bronkokonstriksiyon engellenebilir. Şu anda sadece M_3 reseptörleri ipratropium ve oksitropium gibi ilaçlarla antagonize edilip tedavi amacıyla kullanılmaktadır.

2- Sempatik sinir sistemi: İnsan akciğerindeki düz kaslarda sempatik sinir sisteminin direkt innervasyonu yoktur. Normal insanlarda sempatik sinir sistemi, havayolunun genişliğini pasif olarak ayarlar.

Beta reseptör antagonistleriyle olan bronkokonstriksiyon normal insanlarda minimalken astımlılarda oldukça belirgindir. Tersine beta reseptör agonistleri ile olan cevap, astımlılarda oldukça belirginken normal insanlarda çok azdır. Bu durum sempatik sinir sisteminin havayolu tonusu üzerinde yüksek oranda aktiviteye sahip olmadığını, ancak artmış bronkokonstriktör etki karşısında cevabın arttığını göstermektedir.

Akciğerdeki β_1 reseptörlerinin muhtemelen mukus sekresyonunu düzenleyici etkisi vardır. β_2 reseptörlerinin bronkodilatasyon yanında mukosilier klirensin artırılması, mast hücrelerinden mediatör salınımının önlenmesi, kapiller sızıntısının azaltılması gibi etkileri vardır(16,25).

3- Nonadrenerjik Nonkolinerjik Sistem (NANC):

Astım patogeneğinde son zamanlarda oldukça önem kazan bir sistemdir. Astımda çeşitli nedenlerle soyulmuş olan bronş epitelinin altında

açığa çıkan myelinsiz sinir uçları, çeşitli iç ve dış uyaranlara direkt maruz kalır. Çeşitli inflamatuvar hücrelerce salınan bradikinin gibi mediatörler açıkta kalan bu sinir uçlarını uyararak aksonal refleksi başlatırlar. Aksonal refleksle başlayan uyarı refleksi arkını tamamlamadan kısa devre yaparak substans P, nörokinin A, nörokinin B, calstinin gene related peptit (cGRP) gibi nöropeptitlerin salınımına sebep olur. Bu nöropeptitler mukozal bezlerde hipersekresyona, vazodilatasyon ve ödeme, bronşlarda kasılmaya sebep olur. Substans P, nörokinin A ve B gibi nöropeptitler hızlı kasılması oluşturduğundan taşıkinin olarak adlandırılırlar. Nörokinin A, substans P'den daha güçlü bronkokonstriktördür. Nörokinin B'nin akciğer dokusundaki etkisi ise tartışmalıdır.

Solunum yollarında bronkodilatasyon yapan nöropeptit ViP'in proksimal havayollarında reseptörleri yoğun halde bulunurken, bronşial seviyede reseptörleri yok denecek kadar azdır. Bu nedenle ViP'den beklenen bronkodilatasyon sınırlı kalmaktadır.

Son zamanlarda NANC sistemin inhibitörü olarak nitrik oksit konusunda yoğun çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların sonucunda nitrik oksit, pulmoner hipertansiyon ve yenidoğanın solunum ile ilgili sorunları gibi konularda klinik kullanıma girmiştir. NANC sistemde açığa çıkan nöropeptidler enkefalinaz, peptidil dipeptidaz, aminopeptidaz ve prolin endopeptidaz gibi membrana bağlı peptidazlar tarafından inaktif hale getirilmektedir(26,27,28,37,51,52).

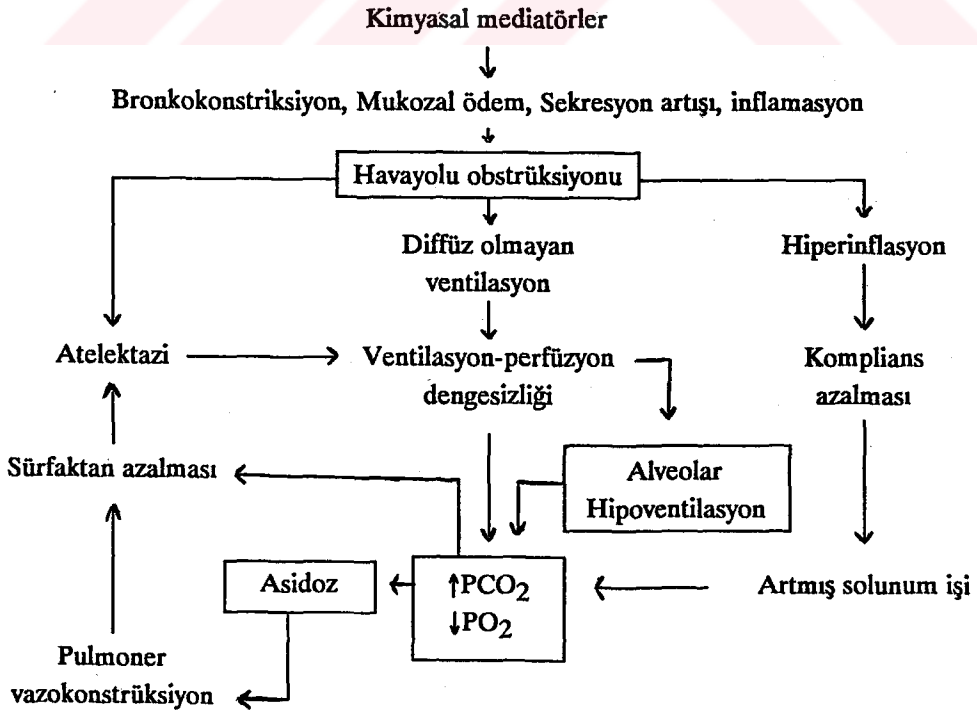
PATOLOJİ

Astımlı hastlardan alınan akciğer biopsilerinde, bronkokonstriksiyon, bronşial düz kas hipertrofisi, mukus sekrete eden bezlerde hipertrofi, bronşial epitelin destrüksiyonu, bazal membranın incilmesi, nötrofil, eozinofil, bazofil ve makrofaj gibi hücrelerin infiltrasyonu, Charcot-Leyden kristalleri; Curschmann spiralleri ve Creola cisimcikleri tespit edilir.

PATOFİZYOLOJİ

Erken ve geç fazın sonunda oluşan havayolu obstrüksiyonu ekspiriyumda daha belirgindir. Havayolundaki obstrüksiyon diffüzdür ancak akciğerin tamamını kapsamaz. Ventilasyon perfüzyon dengesizliği yapan segmental ve subsegmental atelektaziler görülebilir. Artmış residüel volüm nedeniyle komplians azalır ve sonuçta solunum işi artar. Artmış olan transpulmoner basınç nedeniyle ekspiriyum sonunda bazı havayolları erken olarak kapanır. Bu da sonuçta pnömotoraks riskini artırır. Artmış olan intratorasik basınç venöz dönüşü etkileyip kardiyak outputu azaltır. Bunun sonucunda da pulsus paradoksus gelişir.

Ventilasyon perfüzyon dengesizliği, alveolar hipoventilasyon ve artmış solunum işi sonuçta kan gazına yansiyabilir. Gelişen asidoz ve hipoksi uzadığında Tip II alveol hücresi zarar görür ve sürfaktan sentezi azalır. Azalan sürfaktan sentezi atelektazinin ve ventilasyon - perfüzyon dengesizliğinin artmasına sebep olur. Ayrıca kronik astımda hipoksinin uzun sürmesi, artmış solunum işi ve anoreksi nedeniyle büyüme gecikebilir(36).



Şekil IV : Astımın patofizyolojisi

PROGNOZ

Astımın seyrini ve ciddiyetini önceden tespit edebilmek oldukça zordur. Epidemiyolojik çalışmalar prognoz konusunda çelişkili sonuçları ortaya koymaktadır. Astımlı çocukların çok büyük bölümünde, hafif ve orta derecede, tedavi ile normale dönen, solunum sıkıntısı atakları vardır. Çok az bir kısmında ise ciddi, tedaviye dirençli, mevsimsel olmaktan daha çok yıl boyu görülen, çocuğun okul performansını ve günlük aktivitesini etkileyen ataklar vardır. Kronik ciddi astımlı oranı % 6-20 oranında değişmektedir.

Astımın başlama yaşının prognozla ilgisi belli değildir. Ciddi astımlı çocukların çoğunda hırıltılı solunum 1 yaşından önce başlamıştır. 7-20 yıl izlenen astımlı çocukların % 27-72 oranında semptomsuz hale geldikleri tespit edilmiştir. Ama erişkin yaşta rekürrensler olabilmektedir. Steroide bağımlı, sık hospitalizasyon gerektiren ciddi astımlı çocuklar % 95 erişkin yaşta da astmatik olmaktadır. Çocukluk çağından sonra remisyonla giren astmatiklerde BHR'nin kaybolup kaybolmadığı açık değildir. Semptomlar geçtikten 20 yıl sonra metakoline anormal cevap veren vakalar tespit edilmiştir.

Prognoza etki eden faktörler değişik çalışmalarda farklı farklı bulunurken, bazı faktörler tüm çalışmalarda görülmektedir.

- a) Bir yılda 3'den fazla astım atağı geçirenler
- b) Süt çocukluğu döneminden sonra persiste eden atopik dermatitle astımın beraber olduğu vakalar.
- c) Astım atakları sırasında hospitalize edilenler
- d) 14 yaşın giren ve SFT'leri bozuk olarak devam eden astımlılar

Bu faktörlere sahip hastalarda kronikleşme oranı yüksektir(6,29,30,31).

KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Astım akut ve kronik şekilde ortaya çıkabilir. Ataklar genelde geceleri ortaya çıkar ve dakikalar içinde gelişir. Çocukluk çağında her ÜSYE sonrası devam eden öksürük ve egzersiz kısıtlanmasında astım akla gelmelidir. Fiziksel aktiviteden çekinip sedanter hayatı tercih eden ve egzersiz intoleransından bahseden çocuklarda astım şüphelenilmelidir. Viral nedenlerle olan krizler günler içinde şiddetlenirken, aeroallerjenlerle olan ataklar daha kısa sürede ciddi hal alır. Öksürük özellikle nonproduktif karakterdedir. Taşipne, dispne, ekspirium uzunluğu, yardımcı solunum kaslarını kullanılması, siyanoz, taşikardi, pulsus paradoksus hastalığın ve atağın şiddetine göre tespit edilebilir. Hırıltılı solunum ile öksürük beraber olabilirken ayrı ayrıda olabilir. İleri astım atağında hırıltılı solunum duyulmayabilir.

Özellikle küçük çocuklarda ciddi atak sırasında abdominal kasların ve diyafragmanın gerilmesi nedeniyle karın ağrısı ortaya çıkabilir. Akciğerin hava ile dolması nedeniyle dalak ve karaciğer aşağı itilebilir. Ciddi atak sırasında çocuk terleyebilir, hafif ateş olabilir. Gelişen göğüs deformitesi astımın kötü kontrolünü gösterebilir. Komplike olmamış astımda parmaklarda Clubbing görülmesine az rastlanır. Hırıltılı solunum zorlu ekspiriyumda duyuluyorsa obstrüksiyon hafif, hem inspiriyum hem de ekspiriyumda duyuluyorsa obstrüksiyon ciddidir.

Astımlı çocuğun muayenesinde diğer atopi bulgularına, atağı precipite eden enfeksiyon bulgularının olup olmadığına (sinüsit, otit, pnömoni) dikkat edilmelidir.

Hem hastalık, hem de tedavide kullanılan ilaçlar kalbe etkili olduğundan kalp ritmi, nabız ve arteryel tansiyon izlenmelidir.

TANI YÖNTEMLERİ

Egzersiz, viral enfeksiyon veya inhale allerjenle tekrarlayan öksürük ve hırıltılı solunum büyük oranda astım tanısını koydurur. Özellikle

semptomlar bronkodilatatör tedaviye cevap veriyorsa astım tanısı daha çok düşünülür.

Laboratuar bulguları: Eozinofili hem kanda hem de balgamda tespit edilebilir. Kandaki eozinofili genelde 25-400 mm³ arasındadır. Lökositoz her zaman enfeksiyon varlığını göstermez. Balgam kültürü astımda yararlı değildir. Çünkü bakteriyel süperenfeksiyon nadirdir.

Nazal sekresyon ve balgam sitolojisi: Özellikle büyük çocuklar ve erişkinlerde faydalıdır. Küçük çocuklar yeteri kadar balgam çıkaramazlar. Balgamda Charcot-Leyden kristalleri, Creola cisimcikleri ve Curschmann spiralleri tespit edilebilir. Astımla birlikte sık olarak bulunan nazal allerjide, nazal smearde eozinofil % 6'nın üzerinde bulunur.

Serum Immunglobulin düzeyleri: Tekrarlayan veya kronik enfeksiyonu olan çocuklarda immün yetersizlik sendromlarını ekarte edebilmek için serum IgG, IgM ve IgA düzeyleri ölçülmelidir. Ekstresek astımlıların % 75-83'ünde total serum IgE'de artış gözlenir. Ancak düşük ve normal değerler allerjiyi ayırt ettirmeyeceği gibi, yüksek değerlerde tanı koydurmaz. Allerjik deri testleri ve RAST potansiyel allerjen etkeni belirlemede yararlıdır. Bronkopulmoner aspergilloziste IgE değeri çok yüksek bulunur.

Ter testi: Kronik akciğer semptomları olan her çocukta kistik fibroz'u ekarte edebilmek için ter testi yaptırmak gerekir.

Radyoloji: Astımın ayırıcı tanısı için her hastanın göğüs röntgeni çekilmelidir. Astımda, akciğer grafisinde hiperinflasyon, % 6 vakada atak sırasında atelektazi tespit edilebilir. Bu atelektaziler aylarca persiste edebilir. Ayrıca yabancı cisim, akciğerin parenkimal hastalıkları, konjenital anomaliler, pnomoniler, pnomotoraks ve pnomomediastenium gibi komplikasyonlar direkt radyografi ile belirlenir.

Astım belirtileri ile karışan veya astımın belirtilerini şiddetlendiren sinüsit tanısı için paranasal sinüs grafileri çekilmelidir(1,3,32).

Provokasyon testleri: Tanı konulamayan vakalarda bronşial aşırı duyarlılığı ortaya çıkarmak için yapılır. Çocukluk çağında pek kullanılmayan bu yöntemde, solunum fonksiyon testine uyum sağlayabilecek çocuklara histamin veya metakolin verilerek bronşial provokasyon testleri yapılabilir.

Solunum Fonksiyon testleri (SFT): Objektif, non-invaziv tanı ve tedavinin izlenmesinde son derece yararlı olan testlerdir. Astım dışında aşağıdaki endikasyonlarda da yapılmalıdır(33).

Tablo VI : Solunum Fonksiyon Testi Endikasyonları

| |
|---|
| 1- Tekrarlayan hırıltılı solunum |
| 2- Açıklanamayan dispne |
| 3- Kronik öksürük (özellikle geceleri) |
| 4- Egzersiz intoleransı |
| 5- Tekrarlayan pnömoni |
| 6- Soğuk hava ile temasta veya hava değişikliğinde ortaya çıkan öksürük |
| 7- Geç ve tam düzelmeyen bronşit |
| 8- Bronkoprovokasyon testleri |
| 9- Tedavinin takibi ve izlemi |

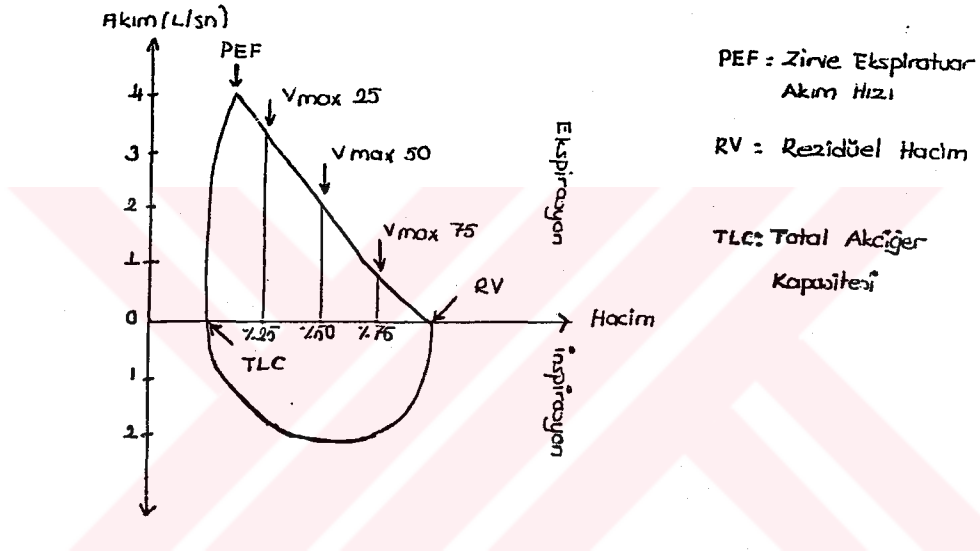
FVC-Zorlu Vital Kapasite: Hastanın maksimal çaba ile alabildiği ve verebildiği hava hacimidir. Normal kişilerde boy, yaş ve cinse göre değişirse de boy uzunluğu en önemli faktördür. Astımda ve obstrüksiyon yapan hastalıklarda azalır.

FEV₁ (1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim): normal bir çocuk vital kapasitesinin % 80'nini ilk 1 saniye içinde üfler. FEV₁ düşüklüğü büyük hava yollarındaki obstrüksiyonu belirler. Bronkodilatatör sonrası % 15'lik FEV₁ artışı obstrüksiyonun geri dönüşümlü olduğunu gösterir.

Hastalar arasındaki farklılığı ortadan kaldırmak için genellikle FEV₁, FVC'nin yüzdesi (FEV₁/FVC) olarak gösterilir.

FEF₂₅₋₇₅ (Orta fazdaki zorlu ekspiratuar akım): Küçük hava yolları hakkında bilgi verir. Astmatik çocuk asemptomatik hale geldikten sonra bile uzun süre düşük kalabilir. Normal değeri beklenenin % 70 ve üzerindeki değerlerdir.

PEF (Zirve ekspiratuar akım): Ekspiriyumun maksimum olduğu akımdır. PEF'e ekspiratuar vital kapasitenin % 25'i için geçen süreden daha önce ulaşılmalıdır. Obstrüktif olaylarda PEF azalır.



Şekil V: Akım-Hacim Eğrisi

Vmax25, Vmax50, Vmax75: Ekspiratuar akımın % 25, % 50 ve % 75'indeki akım hızlarıdır. Obstrüktif hastalıklarda azalır. Vmax25 yüksek akciğer hacimlerinde ölçülen, efora kısmen bağımlı bir testi olmasına rağmen Vmax50 ve Vmax75 düşük akciğer hacimlerinde efordan bağımsız ölçülen testlerdir. Özellikle akciğerlerin statik özelliklerini, hava yol basısını ve periferik solunum yollarının direncini gösterirler.

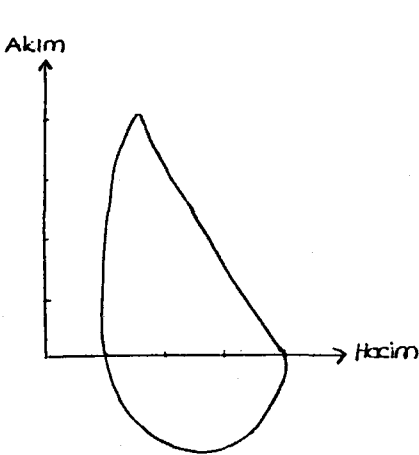
SFT'lerinden teknik olarak hastanın yaptığı üç testten en iyisi dikkate alınır. Ancak ortalamanın hastanın günlük performansını göstermesi açısından daha anlamlı olacağını ileri sürenler vardır.

PEFR ölçümü: Geniş hava yollarını gösteren iyi bir uygulamadır. Belli yaşlarda her iki cins için normal değerler vardır. Hastalar her sabah ve akşam ilaçlarını almadan önce PEF R'nı ölçerek günlük takip kartlarına kaydettiklerinde, astımın anne-baba ile hastanın kendisi tarafından takibi kolaylaşmaktadır. Beklenen değer in % 80'inden küçük değerler obstrüksiyonu gösterdiğinden, evde tedavi başlanmalıdır. % 50'nin altındaki değerler ciddi atak habercisidir.

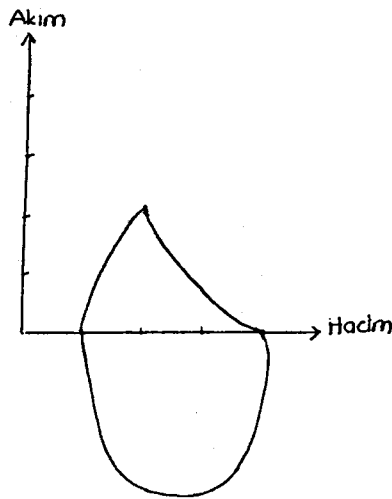
Özellikle yeni astım tanısı almış hastalarda FEV₁ ve PEF işlemin yapıldığı sırada normal olabilir. Bu nedenle β_2 stimulan verilerek reversibilite değerlendirilmelidir. % 10-15 geçen reversibilitede astım düşünülmelidir(5,33,34,35).

Tablo VI : SFT'nin Klinik Kullanımına Ait Örnekler

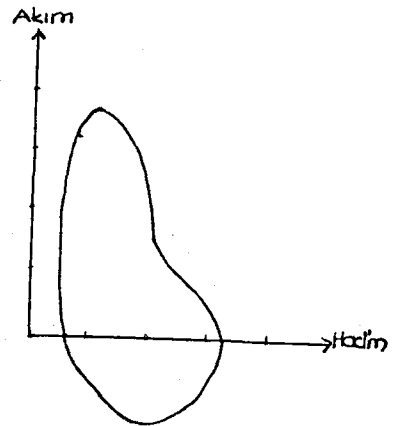
| Test | Obstrüktif Akciğer Hastalığı | Restriktif Akciğer Hastalığı |
|-----------------------|------------------------------|------------------------------|
| FVC | Normal veya Azalmış | Azalmış |
| FEV ₁ | Azalmış | Normal veya Azalmış |
| FEV ₁ /FVC | Azalmış | Artmış |
| FEF ₂₅₋₇₅ | Azalmış | Normal, Artmış veya Azalmış |



Şekil VI: Hafif obstrüksiyon



Şekil VII: Belirgin obstrüksiyon



Şekil VIII: Restriktif akciğer hast.

Tablo VII : SFT'nin Normal Oranları

| <i>Test</i> | <i>Beklenen Değerin %'si</i> | <i>Bronkodilatatör Sonrası Minimum Reversibilite</i> |
|------------------------|------------------------------|--|
| FVC | >80 | + % 10 |
| FEV ₁ | >80 | + % 10 |
| FEF _{% 25-75} | >70 | + % 25 |
| PEFR | >80 | + % 12 |
| FEV ₁ /FVC | >80 | |

Egzersiz tolerans testi: Havayolu duyarlılığını ölçmede kullanılan bir başka testtir. Treadmill egzersiz testinden ya da 6-8 dk'lık bir koşudan sonra, göğüste tıkanıklık hisseden, öksürük refleksi başlayan hastada FEV₁ veya PEF, bazal değerinden % 12'den fazla azalıyorsa bu egzersize bağlı astımı gösterir(5,34).

AYIRICI TANI: Tekrarlayan öksürük ve wheezing ataklarının çoğu astımdır ancak respiratuar, kardiovasküler veya gastrointestinal konjenital anomaliler, havayollarındaki veya özofagustaki yabancı cisimler, infeksiyöz bronşit, kistik fibroz, endobronşial tüberküloz, mantar hastalıkları ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Tablo VIII: Astumun Ayırıcı Tanısı

| | |
|--------------------------------------|--------------------------------|
| - Vasküler halka | - Kistik fibroz |
| - Yabancı cisim aspirasyonu | - Bronşektazi |
| - Tüberküloz | - Habitüel öksürük |
| - Hiperventilasyon send. | - Silier diskinezi |
| - Bronşiolit, bronşit, trakeobronşit | - Bronkopulmoner displazi |
| - GER | - Alfa 1 Antitripsin eksikliği |

Astımı Alevlendiren Faktörler

- 1- Sinüsit
- 2- GER
- 3- Allerjik bronkopulmoner aspergillozis
- 4- Gebelik
- 5- Menses
- 6- Duygusal değişiklikler
- 7- Uyku düzensizlikleri

Astımın Komplikasyonları

- 1- Pnömoni
- 2- Atelektazi
- 3- Bronşektazi
- 4- Pnömotoraks
- 5- Pnömomediastinum
- 6- Göğüs ve iskelet deformiteleri
- 7- Büyüme geriliği
- 8- Öksürük senkobu

TEDAVİ

Amaç, çocuğun mümkün olduğu kadar normal hayatını sürdürmesini sağlayacak şekilde semptomların kontrol altına alınmasıdır. Çocuk egzersiz kısıtlanması olmadan yaşamalı, geceleri rahat uyuyabilmeli ve okula düzenli gidebilmelidir.

Aileye ve çocuğa astımın kronik bir hastalık olduğu, nöbetlerin tekrarlayabileceği ve nöbet sırasında nasıl davranması gerektiği öğretilmelidir. Astımın tetiğini çeken faktörlerin ortamdan uzaklaştırılmasının önemi ayrıntılı olarak vurgulanmalıdır.

Spesifik allerjenden kaçınmanın yanında, nonspesifik iritanlardan yani sigara ve soba dumanı, SO₂, koku ve spreylere, soğuk ve buzlu içecekler, hızlı ısı ve nem değişikliklerinden kaçınmak gerektiği belirtilmelidir.

dir. Kışın kuru havanın yanında % 50'nin üzerinde nem oranında evde sakınılması gereken şartlardır.

Tedavi üç aşamadan oluşur:

- 1- Allerjenden kaçınmak
- 2- Uygun bronkodilatasyon sağlamak
- 3- İnflamasyonu engellemek

Allerjenden kaçınmak

Gerek öykü, gerekse yapılan deri testleri ile gerçek allerjenler saptanmışsa, çocuğun bu etkenlerden uzak tutulması sağlanmalıdır. Ev içi temizliğine dikkat edildiği takdirde, ev tozu ve evtozu akarlarının çoğu ortadan kaldırılabilir veya çeşitli akarosit ilaçlarla ortamdan akarlar uzaklaştırılır. Çalışmalarda evde içilen sigara sayısı ile çocukluk çağı akciğer hastalıklarındaki artış ve astmatik çocuklarda FEV₁ azalışı arasında lineer bir ilişki bulunmuştur(3). Bu nedenle keskin kokular, boyalar, parfümler vb. yanında, özellikle de sigaradan kaçınmak gerekir.

Farmakoterapi:

- *β adrenerjik bronkodilatatörler.* Bu ilaçlar şu durumlarda kullanılır:

- a) Sık atak geçirmeyen çocuklarda intermittan tedavide
- b) Kronik astımda veya sık atak geçiren çocuklarda antiinflamatuar tedaviye ek olarak
- c) Egzersize bağlı astımı önlemek için egzersizden önce
- d) Akut atak sırasında acil yaklaşım olarak

Bu tür ilaçların oral ve inhale formları vardır. Genelde inhale formları tercih edilmektedir. Bu şekilde tremor gibi yan etkiler minimale indirgenmektedir.

Bu ilaçların etkileri geçtikten sonra, antiinflamatuvar etkileri olmadığından astım atağı devam edebilir, hatta kötüleşebilir. Düzenli olarak β_2 stimulan kullanılması sırasında havayolu cevabının azalmayıp hatta artmış olduğunun tespit edilmesi, bu ilaçların uzunsürelili kullanılmalarını oldukça azaltmıştır. β_2 stimulanların "kısa etkili" olanlarının etkisi en fazla 4 saat sürdüğünden, son yıllarda uzun etkili preparatlar kullanıma sunulmuştur. (Salmeterol, formeterol). Astımda genelde β_2 selektivitesi yüksek ve tam olan ilaçlar kullanılmaktadır. Bunlar albuterol, pirbuterol, terbutalin ve tornolate'dır. Son zamanlarda evde sık olarak β_2 mimetik kullanılmasının tıbbi bakımın gecikmesine, mortalite ve morbiditenin artışına sebep olduğuna dair yayınlar mevcuttur(5,36).

Teofilin: Bronkodilatatör olarak uzun süre birçok ülkede popüler olarak kullanılmıştır. Hafif, orta ve ağır astımda ilave ilaç olarak kullanılmaktadır. Ancak son zamanlarda astımda gözler antiinflamatuvar tedaviye çevrildiğinden teofilin kullanımı azalmıştır. Teofilinin belirgin antiinflamatuvar etkisi yoktur ancak bu konu halen tartışma konusudur. Teofilinin oral olarak hızlı ve yavaş salınan iki tür formu vardır. Tek doz ile kararlı plazma seviyesi sürdürülemediğinden ancak 2 dozla etki sağlanabilmektedir. Ayrıca ilaç dozajı için hastanın yaşı, terapotik kan seviyesi, beraberinde bulunan influenza gibi viral hastalıkların olup olmadığı, birlikte kullanılan diğer ilaçlar (Simetidine makrolidler, siprofloksazin, DFH, fenobarbital) tek besine dayalı diyetin olup olmadığı (Karbonhidrat, protein gibi), baş ağrısı, GİS düzensizliği, irritabilite, hipopotasemi, taşikardi gibi düzensizliklerin olup olmadığı bilinmelidir. Bu gibi durumların varlığında ilacın plazma seviyesinin yakın takip edilmesi zorunluluğu vardır(5).

Antikolinergik ajanlar: Antikolinergik ajanlar, vagus siniri aracılığıyla akciğerde oluşan bronkokonstrüksiyonu çözdüklerinden bronkodilatatör etki yapar. Bu grup ilaçlar aynı zamanda aşırı mukus sekresyonunu da azaltırlar. İnhalasyon formu ile kullanılanlar ipratropium bromid ve oksitropium bromiddir. İpratropium bromidin, albuterol sonrası kullanılmasının ilave bronkodilatasyon yaptığına dair bilgiler olmasına rağmen bu iki ilacın beraber kullanımı halen tartışmalıdır(5).

Ketotifen: Kimyasal olarak benzocyclohepatothiophine'dir. Anti-histaminik etkisi ile mast hücrelerini stabilize eder ve lökotrien antagonisti etki gösterir. PAF ile olan bronkokonstrüksiyonu, oldukça güçlü şekilde önler. Ketotifen aslında anaflakside kullanılan bir ajandır. Astımda potansiyel olarak kullanışlı bir ilaç olmasına karşın, pediatrik allerjik hastalarda kullanılmasına ait bilgiler sınırlıdır(37).

Metotreksat: Folik asit antagonisti bir immunosupressif ajandır. Antiinflamatuvar etkisi düşük dozlarda mevcuttur. Bu etkisinden, ağır astımlı erişkinlerde kullanılan steroid miktarını azaltması nedeniyle yararlanılmaktadır. Çocuklarda allerjik hastalıklarda kullanılması konusu belirgin değildir.

Troleandomisin: Makrolid grubu bir antibiyotiktir. Metil prednizolonun pulmoner dokudaki etkisini uzatarak etkili olmaktadır. Bazı çalışmalarda steroidin yan etkilerini artırdığı tespit edilmiştir(5).

Ca kanal blokerleri: Nifedipin gibi Ca-kanal blokeri ajanlar, allerjenlerle olan bronkokonstrüksiyonu bloke edebilmektedir. Allerjik hastalıklarda kullanılmasına dair bilgiler halen çok kısıtlı ve sadece deneysel aşamadır.

Antiinflamatuvarlar etkili olanlar:

Kortikosteroidler (KS): Potent antiinflamatuvar ilaç olan KS'lerin oral, parenteral ve inhaler formu kullanılmaktadır. Kısa süreli yüksek doz oral kullanım ağır astım ataklarında kullanılırken, yüksek doz İV yol, status astmatikusta kullanılmaktadır. İnhaler KS'ler orta ve ağır astımda idame tedavisi olarak kullanılmaktadır. İnhaler formuların ciddi sistemik etkileri görülmezken, yan etki olarak, boğazda irritasyon ses kısıklığı, orofarengeal kandidiasis nadiren görülebilir. Steroidlerin farmakolojik özellikleri erkek-kız, genç-yaşlılarda farklı değildir. Sadece fenobarbital ve fenitoinle etkileşim klirensleri artar.

Steroidlerin astımdaki tedavi edici etkileri şunlardır:

1- Lökositlerin sayısının, aktivitesinin, inflamasyon bölgesine toplanmasının, mitojen uyarılara cevaplarının ve derinin geç tip hipersensitivite reaksiyonlarının azaltılması

2- Mediatör salınımının supresyonu: Bu etki histamin, prostaglandinin sentez ve salınımının azaltılması ile olur.

3- cAMP miktarını artırarak mediatörlerin etkisini değiştirmek

4- β adrenerjik reseptör sentezini artırarak katekolamin cevabının artırılması

Topikal olarak kullanılan kortikosteroidler, lokal etki ile inflamasyonu azaltır. Aynı şekilde ödem, mukus üretimi, vasküler geçirgenlik ve mukozal IgE seviyesi azalabilir.

Steroidler topikal olarak kullanıldığında erken ve geç faz astım cevabını önlerken, sistemik olarak uygulandığında sadece geç faz cevabı önlerler.

Kısa süreli (<7 gün) steroid kullanılması genelde ciddi yan etkilerle beraber değildir. Ancak uzun süreli ve hergün kullanımda steroidlerin yan etkileri ortaya çıkar. En çok görülen yan etki lineer büyümenin durmasıdır.

Son zamanlarda daha potent etkili inhale KS'ler kullanılmaktadır (Fluticasone ve budesonide gibi)

Günümüzde astımın tedavisi için yetersiz steroid kullanımı aşırı kullanımdan daha fazla görülmektedir(5,36,38).

Çalışmamızla ilgili olduğundan Kromolin ve Nedokromilin farmakolojik özellikleri daha ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

Kromolin Sodyum (Disodium Cromoglycate): 1960'lı yıllarda khelin adlı düz kas gevşeticisi ilacın analogu olarak Amni visnaga adlı bitkiden üretilmiştir. Kimyasal olarak 1,3-bis (2-carboksi) cromon-5-yloxy-2 hydroxipropene'in bir tuzudur. 20 yıldır klinik kullanımda olmasına karşın etki mekanizması halen tam bilinmemektedir.

Kromolin, allerjik ve nonallerjik nedenlerle olan inflamasyon, yani nötrofil, makrofaj, trombosit, monosit ve eozinofillerin toplanmasını inhibe eder. Nonallerjik uyarılardan özellikle sülfür dioksit, soğuk hava ve nebulize suyu daha güçlü inhibe eder. IgE'nin eşlik ettiği ve etmediği mast hücreleri degranülasyonunu önler.

Allerjenik uyarı öncesi alındığında, astımın erken ve geç fazını engeller. BHR'yi azaltır. Geç fazı engellemesi antiinflamatuvar özelliğine bağlıdır ve bu nedenle kronik astımda kullanılmaktadır. Kronik astımda uzun süreli yapılan çalışmalarda kromolinin etkisi % 33-% 71 arasına değişmektedir. Hastalarda kromoline olumlu cevabı önceden tespit edecek bir kriter yoktur. Fakat küçük yaşlarda, ciddi semptomları olan çocuklara etkisinin az olacağı tahmin edilebilir.

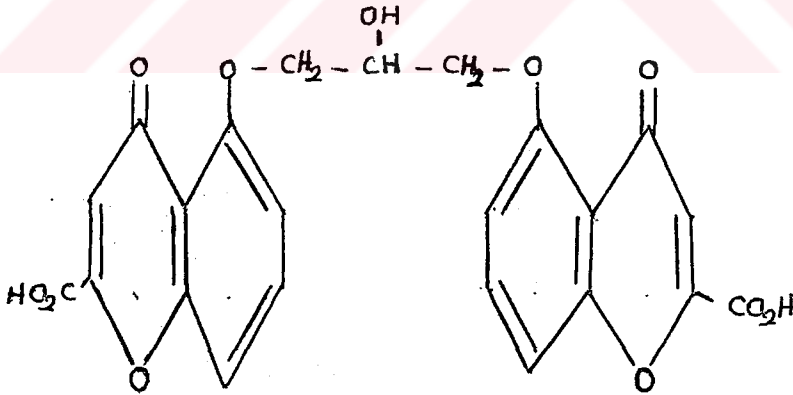
Kromolin egzersiz astımını % 60 oranında önler, ancak etkisi β_2 stimülanlara göre daha azdır.

Kromolinle taşıflaksi insanlarda görülmemektedir. Kromolin suda iyi çözünür, yağda erimez. İnhalasyonla ve oral olarak alınan kromolinin % 1'i absorbe olur. Absorbe edilen kısım idrar ve safra ile değişmeden atılır. Kromolin inhalasyonundan sonra 15 dk.da pik plazma seviyesine ulaşılır. Yarılanma ömrü 3-5 saattir.

Kromolinin yan etkisi oldukça azdır. 10 yıllık klinik izlem sonrası % 2 oranında geçici deri döküntüleri, % 2-18 oranında boğazda irritasyon ve öksürük, % 1 oranında bronkospazm tespit edilmiştir. Gelişen bronkospazm β_2 stimulanlarla kolayca çözülebilir. Sporadik olarak görülen yan etkiler ürtiker, myosit, gastroenterit ve üst solunum yolu obstrüksiyonudur.

Endikasyonları: Kromolinin bronkodilatasyon etkisi yoktur, bu nedenle akut astım krizinde kullanılamaz. Hafif ve orta dereceli astımda tek başına veya steroidlere, teofiline additif etkisi nedeniyle birlikte kullanılır. Astım dışında allerjik rinit, allerjik konjonktivitte kullanılır. Ayrıca aftöz ülserde, yiyecek allerjilerinde, sistemik mastositoziste, ülseratif kolitte ve kronik proktitte yardımcı tedavi olarak kullanılabilir.

Kullanılışı: Doz ve süre: Kromolinin 20 mg toz, % 1 (20 mg) 2 ml nebulize edilebilecek ampül ve 1 mg-5 mg'lık inhaler formları mevcuttur. İlacın etkisinin görülebilmesi için günde 4 doz kullanılması gereklidir. Son zamanlarda, klinik etki görüldükten sonra 3 veya 2 doz kullanılabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Ancak bu konu tartışmalıdır. Kromolinin klinik etkisi genelde 2-4 haftada belirginleşirken, bazen bu etki 6-8 haftaya uzamaktadır. Kromolinin etkisi başladıktan sonra, tedaviye 6 ay kadar devam edilmelidir. İlacın dozajı konusunda farklılık mevcutsa da genelde idame tedavisinde günde 4 kez olmak üzere 20 mg toz preparatlar veya günde 4 kez 2 mg inhaler preparatlar önerilmektedir.



Şekil IX : Kromolinin Kimyasal Yapısı

Nedokromil Sodyum

1980'li yılların başında kromolinin yeni, potent bir analogu olarak, aktif pyranoquinolone dikarboksilik asit derivesi olan nedokromil sod-

yum kullanıma sunuldu. Astım tedavisindeki kullanımını 1987 yılından itibaren artarak devam etmekte olan nedokromil konusunda 1989 ve 1993 yılında yayınlanan(53,54) iki monografide ilacın astım tedavisindeki yeri etkisi ayrıntılı olarak incelenmiştir. 1989 yılındaki monografide nedokromil'in pediatrik yaş grubu astımında kullanılmasından hemen hiç bahsedilmezken 1993 yılındaki monografide pediatrik kullanım konusunda kısıtlı bazı çalışmalar yer almıştır(54).

Astımın patogeneğinde inflamasyonun esas rol oynadığı kabul edildikten sonra antiinflamatuvar tedavi daha güncel bir hale gelmiştir. Bu özelliğe sahip olan ve bilinen önemli yan etkisi olmayan nedokromil ile kromolinin etkinlikleri arasındaki farkı araştıran çalışmalara pek rastlanmazken, erişkinlerde yapılan çalışmalarda nedokromil kromolinden daha etkili bulunmuştur(53,54,56,60,61,63,65,69,70).

Nedokromil'in astım tedavisinde kullanılması 1987 yılında Gonzales ve Brogden'in yaptığı çalışmadan sonra hız kazanmıştır(55). 1989 yılında Beasley ve ark.larının, 1992 yılında National Heart, Lung and Blood Institute'nin, nedokromilin hafif ve orta dereceli astımda antiinflamatuvar tedavi aracı olarak kullanılabileceğini yayınlamalarıyla klinik kullanım yeni bir boyut kazanmıştır.

I- Farmakodinamik Özellikleri:

Pyranoquinolone dikarboksilik asitin disodyum tuzu olan nedokromilin farmakodinamik etkileri:

- A. Antiinflamatuvar etkiler
- B. Bronşial aşırı duyarlılığa olan etkileri

a) Antiinflamatuvar etkiler:

Eozinofil nötrofil ve diğer inflamatuvar hücrelerin fonksiyonları üzerine olan etkileri: Nedokromil sodyum eozinofil ile nötrofillerin PAF

ve LTB₄'le olan kemotaksisini inhibe etmektedir. Kromolinle karşılaştırıldığında, nötrofil kemotaksisinin inhibisyonunda benzer etkiye sahiplerken, nedokromil eozinofil kemotaksisini kromolinden daha güçlü olarak inhibe eder. Nedokromil sodyum, eozinofillerin LTC₄ salınımını, nötrofillerin PAF ile uyarılmasıyla gelişen süperoksit anyon üretimini, astımlı hastalarda IgE ile uyarılan alveolar makrofajlardan interlökin-6 üretimini, bronşial epitel hücrelerden interlökin-2 ve interlökin-8 üretimini inhibe etmektedir(54).

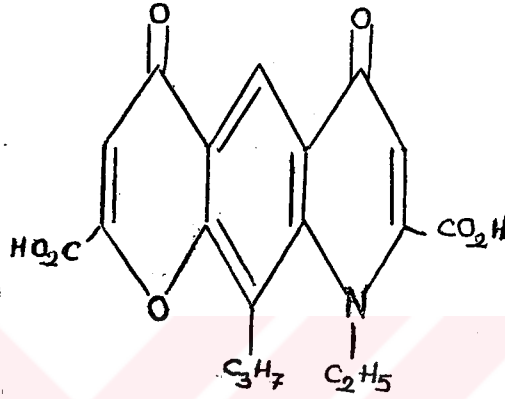
Nedokromil sodyum sağlıklı insanlardan ve astımlılardan alınan bronkoalveolar lavaj sıvısında mast hücresinden histamin salınımını kromolinden daha fazla inhibe etmektedir(54,56). Astımda interlökin-1 uyarısı ile bronşepitelinden aşırı salınan granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF) miktarı nedokromille inhibe edilmektedir. Nedokromil in vitro ve in vivo şartlarda havayolunun inflamatuvar hücreleri olan mast hücreleri, eozinofil, nötrofil, makrofaj ve trombositlerin aktivasyonunu ve mediatör salınımını inhibe etmektedir. Ayrıca nedokromil bradikininle sağlanan akson refleksini inhibe ederek oluşacak bronkokonstriksiyonu engellemektedir. Tüm bu çalışmalara rağmen nedokromilin antiinflamatuvar etkisi tam açık değildir.

b) Bronşial aşırı duyarlılığa olan etkileri

Astımda bronşial aşırı duyarlılığı en etkili şekilde azaltan ilaç kortikosteroidlerdir. Nedokromilinde bronşial aşırı duyarlılığı azalttığı bilinmektedir. 6-8 hafta 16 mg/gün kullanılan nedokromil bronş duyarlılığını histamin, metakolin ve sodyum klorüre karşı azaltmaktadır(57).

Nedokromil sodyum antijen uyarısı (ev tozu akarı) ile oluşan erken ve geç astmatik cevabı plasebo ve kromolinden daha çok azaltmaktadır. Geç cevaba olan etki steroidlerden daha azdır(58). Nedokromil bradikininle olan bronkokonstriksiyonu kromolinle benzer etkinlikle önlerken, sodyum metabisülfid, adenosin monofosfat, nemli hava, soğuk hava ve kuru hava ile olan bronkokonstriksiyonu daha güçlü şekilde önlemekte-

dir(57,60,61). Benzer şekilde nedokromil, sülfürdioksit, substans P, capsacin, nörokinin A ile olan bronkokonstriksiyonuda inhibe etmektedir(59,61). Astım patogenezinde önemli yeri olan PAF ile gelişen erken bronkokonstriksiyon ve bronşial aşırı duyarlılık nedokromille başarılı şekilde önlenmektedir(62). Egzersize bağlı gelişen astımda nedokromil ve kromolin benzer etki göstermektedir(40,54).



Şekil X : Nedokromil'in Kimyasal Yapısı

II. Farmakokinetik Özellikleri

4 mg nedokromil sodyum inhalasyonu takiben 20 dk. içinde pik plazma seviyesi olan 3 µg/L'ye ulaşır. Ulaşılan bu pik değer aşırı egzersiz, tekrarlanan zorlu ekspirasyon ile en az % 50 oranında artabilir. 4 mg nedokromil inhalasyonundan sonra biyoyararlanım % 6-9 oranında değişir. Nedokromil İV uygulamadan sora metabolize edilmez. % 64 idrarla % 36 dışkı ile atılır. Nedokromilin bronkokonstriksiyona karşı koruyucu etkisi sadece inhalasyonla uygulandığında görülür. Aynı etki İV 6 µg/kg ve oral 80 mg dozunda görülmemiştir(54).

III. Astım Tedavisindeki Etkisi

Nedokromil sodyum, astımlı hastaların daha önceden kullandıkları β₂ stimulan, teofilin, oral ya da inhale steroidlere ilave edildiğinde plasebodan daha etkili olarak β₂ stimulan ihtiyacını azalttığı, teofilin ve steroid dozunda azaltma yaptığı tespit edilmiştir(46,47,55).

Nedokromilin teofilinle karşılaştırıldığı çalışmalarda her iki ilacın astımlı hastalarda semptom skorlarını ve bronkodilatatör kullanılmasını azalttığı, PEF değerlerinde iyileştirici etkisinin benzer olduğu görülmüştür. Bu nedenle teofilinin endike olduğu astımlı hastalarda nedokromilin kullanılabilceği vurgulanmıştır(42,63,64,65).

Nedokromil sodyumun, β_2 stimulanlarla karşılaştırıldığı bir çalışmada 180-200 μg 4 doz salbutamol ve 16 mg/gün nedokromil, erişkin astımlı hastalara uygulanmıştır. Bu çalışmada, gece ve gündüz semptom skorları, sabah tıkanıklığı skoru ve PEF artışı nedokromil alan grupta daha etkili şekilde iyileşmiştir(54). Salmeterol ile nedokromilin karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada ise sabah ve akşam PEF değerleri salmeterol alan grupta daha fazla iyileşmişti. Aynı iyileşme semptom skorlarında da görülmüştür(66).

Nedokromilin inhale steroidlerle karşılaştırıldığı çalışmalarda hasta sayısı, izleme süresi, kullanılan steroid dozuna göre farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bu değişik sonuçlara rağmen, hafif ve orta dereceli astımda günlük 16 mg nedokromilin aşağı yukarı günlük 400 μg beklometazon dipropionat ile benzer etkilere sahip olduğu, steroidlere intoleransı olan ve düşük doz inhale steroide ihtiyaç gösteren hastalarda tedavinin alternatifi olabileceği söylenebilir(46,47,67,68). Nedokromil sodyum inhale veya oral steroid alan hastalara 2. ilaç olarak eklendiğinde bir kısım hastalarda steroid dozunu anlamlı şekilde azaltırken, bir kısım hastalarda da steroide ihtiyaç kalmamıştır.

Nedokromil sodyum'un kromolin sodyum ile karşılaştırıldığı çalışmalar oldukça azdır. İki ilacın karşılaştırıldığı çalışmalar erişkin astımında yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğunda nedokromilin 16 mg/gün dozu ile kromolinin 8-10 mg/gün dozu (4 kez/gün) karşılaştırılmıştır. Nedokromilin gündüz ve gece semptom skorunu, bronkodilatatör kullanımını daha etkili azalttığı tespit edilirken, bazı çalışmalarda da iki ilacın etkileri konusunda istatistiksel anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir(69,70,71).

Nedokromilin 12 ay gibi uzun süre kullanıldığı çalışmaların bazısında etkisi güçlü olarak tespit edilirken, bazısında orta etkili bulunmuştur. Uzun süreli kullanımda klinisyenlerin bulduğu etki ile hastaların kayıt ettiği iyilik oranları birbirine uymamaktadır. Nedokromilin havayolu stabilitesini sağlaması genelde 1. haftada başlamakta 6. haftada maksimum olmaktadır(54).

Nedokromilin ne kadar süreyle kullanılacağı literatürde açıkça belirtilmemekle beraber 6 ay - 1 yıl kullanılan çalışmalara daha çok rastlanmaktadır(54).

Nedokromilin günde 4 kez kullanılması tavsiye edilmektedir, ancak havayolu stabilitesi sağlandıktan sonra günde 2 doz kullanılabileceği belirtilmektedir(50,54).

Nedokromilin çocukluk çağı astımında kullanılmasına ait kısıtlı çalışmalarda genelde olumlu etki görülürken, idame tedavisinde kullanılmasına ait çalışmalar arttıkça etkisi daha açık ortaya çıkacaktır. 6-17 yaşlarındaki 174 çocuğu içeren 12 hafta süreli çalışmada nedokromil plaseboya göre semptom skorlarında, PEF değerlerinde belirgin iyilik hali sağlamıştır(72). 7-14 yaşındaki 29 çocuğun 4 hafta süre ile izlendiği bir başka çalışmada ise nedokromil plaseboya göre PEF değerinde, sabah tıkanıklığında ve β_2 stimulan kullanılmasının azalmasında daha etkili olurken, gece ve gündüz semptom skorlarında, öksürük skorunda belirgin iyileşme sağlamıştır.

IV- Tolarabilite:

Nedokromilin 12 ay gibi uzun süre kullanıldığı hastalarda dahi iyi tolere edildiği istenmeyen etkilerin nadir ve hafif olduğu gözlenmiştir. Pek çok çalışmada yan etki nedeniyle ilacın terkedilmesi % 1-4 oranında gerçekleşmiştir. En sık görülen yan etkiler bulantı (% 4), kusma (% 1.7), boğaz ağrısı ve iritasyon (% 5.7), öksürük (% 7), baş ağrısı (% 6) hoş olmayan tat duygusu (% 12-13)'dür.

Yan etki bakımından kromolinle benzerlik gözlenirken, β_2 adrenerjikler ve teofilinden çok daha az yan etkiye sahiptir. Nedokromilin çocuklarda kullanıldığında tolerabilitesi erişkinlerle aynıdır(54, 69, 71, 72, 73, 74, 75).

V. Endikasyonları

Nedokromil sodyumun akut astım tedavisinde yeri yoktur. Hafif ve orta dereceli astımlı çocuk ve erişkinlerde proflaktik tedavide seçilecek ilaçlardan biridir. Ayrıca, ağır astımlılarda kullanılan steroidlerin dozunu ve yan etkilerini azaltmak için tedaviye eklenebilir.



OLGULAR VE YÖNTEM

Bu çalışmamıza, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları, Klinik İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı polikliniğine, astım bronşiale ön tanısı ile sevk edilen 7 yaşın üzerindeki hastalardan, 15 gün süre ile izlenip öykü, fizik muayene, serum IgE düzeyleri, deri testleri ve STF'leriyle hafif/orta dereceli ekstresek astım bronşiale tanısı konan 47 hasta seçilerek alındı.

Çalışma protokolüne dahil edilen hastaların 3 ay öncesinde kullandıkları steroid ilaçları ve kromolini bırakmış olmalarına dikkat edildi. Antihistaminik, teofilin ve β_2 stimulan kullananlara, bu ilaçlar çalışma öncesi 15 günlük süre içinde bırakıldı. Çalışma boyunca hastaların başka ilaç kullanmalarına izin verilmedi. Ancak akut atak geçirenlerin rahatlayınca kadar inhale β_2 stimulan kullanmalarına, kayıt etmeleri şartıyla izin verildi.

Çalışmaya alınan hastaların o zamana kadar çeşitli ilaçlar kullanmalarına rağmen semptomları devam ediyordu. Olguların ayrıntılı öz ve soy geçmişleri yaşı, cinsiyeti, şikayetlerinin ne kadar zamandan beri olduğu, evde sigara içilip içilmediği, şikayetlerinin mevsimlerle ilişkisi, deri testleriyle duyarlı oldukları allerjenler, daha önceden kısa sürede de olsa kullandığı ilaçlar ve haftada kaç kez inhale β_2 stimulan (puff/hafta) kullanma ihtiyaçları olduğu kayıt edildi. Ayrıca astım bronşiale tanısı ile kaç kez

hospitalize edildikleri belirlendi.

Fizik Muayene: Bütün olguların tartı ve boyları ölçülerek persentil değerleri hesaplandı. Bu ölçümlerin değerlendirilmesinde Neyzi ve ark.nın hazırladığı Türk çocukları için büyüme-gelişme persentil eğrileri kullanıldı(76). Bütün çocukların ayrıntılı fizik muayenesi yapıldı. Dakika solunum sayıları, akciğer oskültasyon bulguları, kalp tepe atımı, kan basınçları kayıt edildi. Diğer atopi belirtileri; ekzema, ürtikeryal deri lezyonları, allerjik selam, burun akıntısı, gözlerde sulanma ve kaşıntı olup olmadığı araştırıldı. Hastaların stomatit, baş ağrısı, bulantı-kusma gibi şikayetleri olup olmadığı tespit edilip kayıt edildi. Çalışma öncesi 15 günlük süre içinde yüksek ateşi, bronkopnomonisi, akciğer tüberkülozu, bronşiektazi ve sinüsiti olan olgular, akciğer grafisi, paranasal sinus grafisi, PPD testi ile ayırt edilip, çalışma grubuna alınmadı.

Solunum Fonksiyon Testleri (SFT): SFT'leri Sensor Medics Model 922 Spirometer aleti ile yapıldı. Çalışmaya alınan çocuklar 7 yaşından büyük olduğundan SFT'ne uyum ve işlemin yapılmasında zorluk çekilmedi. Çocuklar 15 dk süre ile eğitildikten sonra test, oturur pozisyonda ve burunları klipsle kapalı olarak, sabit oda içi basıncı ve ıssında yapıldı. Ölçümler her seferinde 3 kez tekrarlandı ve bunlardan en iyisi dikkate alınıp kayıt edildi. Ölçümlerde zorlu vital kapasite (FVC), 1. saniye zorlu ekspiratuar volüm (FEV₁), FEV₁/FVC oranı, zirve akım hızı (PEF), orta akım hızı (PEF₂₅₋₇₅) kayıt edildi. Normal değerler yaş, cins ve boya göre değiştiğinden standardizasyon için ölçülen değerler hesaplanan normal değer yüzdesi olarak ifade edildi (% predicted). SFT çalışmanın başlangıcında ve 6. haftanın sonunda olmak üzere iki kez yapıldı.

Her hastanın çalışma öncesi semptom skorları kayıt edildi. Ayrıca Mini Wright Peak Flow meter aleti ile sabah ve akşam PEFR değerleri ölçülüp kayıt edildi. Evde de hastaların sabah akşam PEFR değerlerini kayıt etmesi için, işlemin yapılması ve kayıt edilmesi konusunda, hastalara ayrı ayrı eğitim verildi. Gerek PEFR değerlerini gerekse günlük semptom skorlarını kayıt edebilmeleri için hastalara İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk

Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Enfeksiyon, Klinik immünoloji ve Allerji Bilim Dalı, astma takip çizelgesi verildi. Semptom skorlarının ne anlama geldiği ve nasıl skorlanacağı hastalara ve ailelere uygulamalı olarak gösterildi. Şüphede kalındığında irtibat kurabilecekleri gerekli telefonlar verildi. Haftalık izlemler sırasında astım takip çizelgesinin uygun doldurulup doldurulmadığına dikkat edildi. Bu şartları sağlayamayanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların semptom skorlaması şu şekilde yapıldı

Gündüz semptom skoru:

- 0- Gün boyunca belirti yok
- 1- Ara sıra hırıltılı solunum veya nefes darlığı
- 2- Günlük aktiviteyi etkilemeyen hırıltılı solunum veya nefes darlığı
- 3- Günlük aktivitenin bir kısmını (koşma, merdiven çıkma) engelleyen hırıltılı solunum veya nefes darlığı
- 4- Günlük aktiviteye izin vermeyen hırıltılı solunum veya nefes darlığı

Gece semptom skoru:

- 0- Semptom yok
- 1- İnhaler β_2 kullanmayı gerektirmeyen hırıltılı solunum ve/veya öksürük nedeniyle bir kez uyanma
- 2- İnhaler β_2 kullanmayı gerektiren hırıltılı solunum ve/veya öksürük nedeniyle bir kez uyanma
- 3- Gece boyunca birden çok uyanma
- 4- Öksürük veya hırıltılı solunum nedeniyle gecenin çoğunu uyanık geçirme

Sabah tıkanıklığı (sıkışıklığı):

- 0- Semptom yok
- 1- Göğüste hafif sıkışıklık

- 2- İnhale β_2 kullanmayı gerektiren göğüste hafif sıkışıklık
- 3- Göğüste sıkışıklık hissi ile erkenden uyanma ve inhale β_2 stimülan kullanma
- 4- Göğüste sıkışıklık hissi ile erkenden ve birçok kez uyanıp inhale β_2 stimülan kullanma

Öksürük skoru:

- 0- Öksürük yok
- 1- Ara sıra öksürük
- 2- Günlük aktiviteyi değiştirmeyen sık öksürük
- 3- Günlük aktiviteyi etkileyen sık öksürük
- 4- Sıkıntı yapacak kadar sık öksürük.

Olguların gündüz semptom skoru, gece semptom skoru, öksürük skoru ve sabah tıkanıklığından aldığı skorların toplanmasıyla, toplam semptom skoru elde edilip kayıt edildi.

Çalışmaya alınan 47 hastaya rastgele olarak ilk gelene Nedokromil Sodyum (Tilade 2 mg puff, Azim ilaç) 4x4 mg (16 mg/gün), ikinci gelen hastaya sodyum kromoglikat (Intal 1 mg inhaler. Azim ilaç) 4x2 mg (8 mg/gün) olacak şekilde tedavi başlandı. Olgulara ilaçları etkin şekilde kullanabilmeleri konusunda (inhalasyon pratiği) eğitim verildi. Haftalık kontrollerinde ilacın nasıl kullanıldığı tekrar kontrol edildi. Tedavinin başlangıcından itibaren hastalardan ve ailelerden ortaya çıkabilecek yan etkileri kayıt etmeleri istendi. Haftalık kontroller sırasında bu yan etkiler tekrar konuşulup değerlendirildi.

Olgulara inhale β_2 stimülan dışında bilgimiz olmadan hiçbir ilacı kullanmamaları gerektiği belirtildi.

Çalışmaya alınan olgular, 15 günlük çalışma öncesi dönemden sonra 6 hafta boyunca her hafta olmak üzere ayrıntılı sorgulama, fizik muayene ve PEFr uygulamasına tabii tutuldu. Tüm olgulara 6. haftanın

sonunda tekrar SFT'i yapıldı.

Çalışmanın sonunda, nedokromil ve kromolin alan olgulardan elde edilen semptom skorları, sabah ve akşam PEFR değerleri, SFT'leri, ilaçların etkinliğini ortaya koymak için analiz edildi.

Hastaların genel özellikleri ve haftalık β_2 kullanımları Ki-Kare, olguların duyarlı olduğu allerjenler ve olguların çalışmadan ayrılma sebepleri Student-t testi, solunum fonksiyon testleriyle semptom skorlarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U istatistik testleri kullanıldı. $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi. Sonuçlar toplam semptom skoru hariç ortalama \pm standart deviasyon olarak belirtildi.



B U L G U L A R

Çalışmaya alınan 47 olgudan 40 tanesi çalışma protokolüne uygun olarak çalışmayı tamamladı. Nedokromil grubundan 3, kromolin grubundan 4 hasta çalışmayı tamamlayamadı. Çalışmadan ayrılma sebepleri bakımından 2 grup arasında anlamlı fark yoktu ($p < 0.05$). Nedokromil grubunda bir hastanın ilaç maliyetinin yüksekliğini öne sürerek çalışmadan ayrılması dikkatimizi çekti. Tablo IX'da çalışmadan ayrılma sebepleri özetlenmiştir.

Tablo IX : Olguların Çalışmadan Ayrılma Sebepleri

| <i>Sebepler</i> | <i>Nedokromil</i> | <i>Kromolin</i> | <i>p</i> |
|--------------------------------------|-------------------|-----------------|----------|
| Tedavinin Yetersizliği | - | 1 | >0.05 |
| Başka Hastalığın Eklenmesi | 1 | 1 | >0.05 |
| Çalışma Şartlarını Sürdürememe | - | 1 | >0.05 |
| İlaç Maliyetinin Yüksekliği | 1 | - | >0.05 |
| Yetersiz Dozda İlaç Kullanımı | 1 | - | >0.05 |
| Çalışma Planı dışında İlaç Kullanımı | - | 1 | >0.05 |
| Toplam | 3 | 4 | >0.05 |

Ayrılanların dışında 20 hastaya nedokromil, 20 hastaya kromolin verildi. Her iki ilaç grubundaki hastaların genel özellikleri Tablo X'da özetlenmiştir. Her iki grup arasında yaş, cins, kilo, boy, ortalama hastalık süresi, astımın derecesi konusunda anlamlı fark yoktu. Her 2 ilaç grubunda da ailede allerji öyküsü 9 olguda (% 45) oranında saptandı. Nedokromil alan gruptaki hastalar astım nedeniyle daha fazla hospitalize edilmelerine rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Her 2 ilaç grubunda da evde yüksek oranda sigara içilmesi dikkat çeken bir başka bulguydu. Dikkati çeken bir diğer bulgu ise nedokromil grubunda ortalama hastalık süresi 3.2 yıl, kromolin grubunda 3.37 yıl gibi uzun süre olmasına rağmen hiçbir hasta uzun süreli, düzenli tedavi almamıştı, hastalardan hiçbiri sistemik steroid ilaç kullanmamıştı. Çok az hasta (% 5) inhale steroid kullanılırken, bronkodilatatör tedaviye daha çok başvurulduğu görüldü. Hastaların tamamına yakını düzensiz, az bir kısmı düzenli şekilde inhale β_2 stimulan kullanmaktaydı. Başlangıçta her iki gruptaki hastalardan hiçbirinin; astımın uzun süreli, koruyucu tedavisi konusunda fikirleri yoktu. Hiçbir hastamıza immunoterapi denemesi yapılmamıştı.

Her iki gruptaki hastaların deri testleri ile belirlenen allerjenleri Tablo XI'de gösterilmiştir. Buna göre çalışmaya alınan her hastanın güçlü şekilde ev tozu akarlarına duyarlı olduğu diğer allerjenlere duyarlılık oranının düşük olduğu tespit edildi. Her 2 ilaç grubu arasında olguların duyarlı oldukları allerjenler açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Her 2 grupta yer alan olguların önemli bir kısmının tartı ve boyları 50. percentilin altındaydı (Tablo XII). Nedokromil grubundaki çocukların % 25'inin tartısı ve % 15'nin boyu 10. percentilin altındaydı. Kromolin grubundaki çocukların % 15'nin tartısı, % 20'sinin boyu 10. percentilin altındaydı. Nedokromil grubunda 2 çocuğun (% 10) kromolin grubunda 3 çocuğun (% 15) boyu 3. percentilin altındaydı.

Tablo X : Olguların Genel Özellikleri

| | | <i>Nedokromil</i> | <i>Kromolin</i> | <i>p değeri</i> |
|--|------------------|-------------------|-----------------|-----------------|
| Olgu Sayısı | | 20 | 20 | 1.0 |
| Yaş | Ortalama | 10.9±1.98 | 10.7±2.36 | 0.74 |
| | Değişim Aralığı | 7.5-14 | 8-14 | |
| Cins | Erkek | 10 | 11 | 0.75 |
| | Kız | 10 | 9 | |
| Kilo (kg) | Ortalama | 35.8±8.0 | 34.9±9.0 | 0.76 |
| | Değişim Aralığı | 25-48 | 20-52 | |
| Boy (cm) | Ortalama | 140±9.9 | 135.6±10.2 | 0.37 |
| | Değişim Aralığı | 127-157 | 112-155 | |
| Astımın süresi (yıl) | Ortalama | 3.2±2.5 | 3.37±2.3 | 0.86 |
| | Değişim Aralığı | 0.5-11 | 0.5-9 | |
| Astımın Derecesi | Hafif | 5 % 25 | 6 % 30 | 0.72 |
| | Orta | 15 % 75 | 14 % 70 | 0.73 |
| | Ağır | 0 % 0 | 0 % 0 | 1.0 |
| Daha önceden kullanılan tedaviler | Oral steroid | 0 % 0 | 0 % 0 | 1.0 |
| | İnhale steroid | 1 % 5 | 2 % 10 | 0.54 |
| | Kromolin | 1 % 5 | 1 % 5 | 1.0 |
| | Teofilin | 9 % 45 | 11 % 55 | 0.63 |
| | İnhale β_2 | 18 % 90 | 16 % 80 | 0.16 |
| | Oral β_2 | 7 % 35 | 7 % 35 | 1.0 |
| | Antihistaminik | 4 % 20 | 2 % 10 | 0.3 |
| Ailede Allerji Öyküsü | | 9 % 45 | 9 % 45 | 1.0 |
| Hospitalizasyon | | 13 % 65 | 9 % 65 | 0.22 |
| Evde sigara içilmesi | | 13 % 65 | 15 % 75 | 0.49 |

Tablo XI : Olguların Duyarlı Oldukları Allerjenler

| | <i>Nedokromil</i> | <i>Kromolin</i> | <i>p</i> |
|---------------------------------|--------------------|--------------------|----------|
| <i>Allerjen</i> | <i>Olgu sayısı</i> | <i>Olgu sayısı</i> | |
| D.pteronysinus+D.farinae | 20 | 20 | >0.05 |
| Polenler (çim, ağaç, yulaf vs.) | 4 | 5 | >0.05 |
| Küf ve mantarlar | 2 | 1 | >0.05 |
| Kedi tüyü | 2 | 1 | >0.05 |
| Köpek tüyü | 1 | - | >0.05 |
| Diğer | 1 | 1 | >0.05 |

Tablo XII : Olguların Tartı-Boy Persentillerinin Dağılımı

| <i>Persentil</i> | <i>Nedokromil</i> | | | | <i>Kromolin</i> | | | |
|------------------|-------------------|--------------|------------|--------------|-----------------|--------------|------------|--------------|
| | <i>Tartı</i> | | <i>Boy</i> | | <i>Tartı</i> | | <i>Boy</i> | |
| | <i>n</i> | <i>(%)</i> | <i>n</i> | <i>(%)</i> | <i>n</i> | <i>(%)</i> | <i>n</i> | <i>(%)</i> |
| <3 | 1 | 5 | 2 | 10 | - | - | 3 | 15 |
| 3-10 | 4 | 20 | 1 | 5 | 3 | 15 | 1 | 5 |
| 10-25 | 5 | 25 | 7 | 35 | 5 | 25 | 6 | 30 |
| 25-50 | 7 | 35 | 1 | 5 | 8 | 40 | 2 | 10 |
| 50-75 | 2 | 10 | 5 | 25 | 3 | 15 | 6 | 30 |
| 75-90 | 1 | 5 | 2 | 10 | 1 | 5 | 1 | 5 |
| 90-97 | - | - | 2 | 10 | - | - | 1 | 5 |
| >97 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Toplam | 20 | (100) | 20 | (100) | 20 | (100) | 20 | (100) |

Her iki ilaç grubunda başlangıçta yapılan fizik muayenede dakika solunum sayısı, kalp tepe atımı, kan basıncı, akciğer oskültasyon bulguları arasında anlamlı fark yoktu.

SEMPATOM SKORLARI

Başlangıç Semptom Skorları: Her iki gruptaki olguların 15 günlük çalışma öncesi dönemden sonra başlangıç semptomları kayıt edildi (Tablo XIII). Her 2 grup arasında başlangıç semptom skorlarının ortalaması ve toplam semptom skorları arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Başlangıç PEFR Değerleri: Her 2 gruptaki olguların başlangıç sabah ve akşam PEFR değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Tablo XIII : Başlangıç Semptom Skorları ve PEFR değerleri

| <i>Başlangıç</i> | <i>Nedokromil</i> | <i>Kromolin</i> | <i>Anlamlılık</i> | |
|-------------------------|-------------------|-----------------|-------------------|--------|
| Sabah PEFR (L/dk) | 190±29.6 | 187±31.5 | U=193.5 | p>0.05 |
| Akşam PEFR (L/dk) | 208±32.8 | 202±30 | U=18.10 | p>0.05 |
| Öksürük Skoru | 2.2±0.61 | 2.4±0.68 | U=164.5 | p>0.05 |
| Sabah Tıkanıklığı Skoru | 1.9±2.9 | 1.3±0.73 | U=131.5 | p>0.05 |
| Gündüz Semptom Skoru | 1.4±0.68 | 1.4±0.59 | U=153.0 | p>0.05 |
| Gece Semptom Skoru | 1.97±0.75 | 1.9±0.78 | U=173.0 | p>0.05 |
| Toplam Semptom Skoru | 7.47 | 7.0 | U=134.5 | p>0.05 |

I. Hafta Semptom Skorları: I.haftanın sonunda öksürük skoru, sabah tıkanıklığı skoru, gündüz semptom skoru, gece semptom skoru ve toplam semptom skorları her iki ilaç grubunda iyileşmişti. Ancak nedokromil alan gruptaki iyileşme kromolin alan gruba göre daha fazlaydı ve aradaki fark anlamlı bulundu ($p < 0.05$) (Tablo XIV).

I. Hafta PEFR Değerleri: I. haftanın sonunda nedokromil ve kromolin alan gruptaki hastaların, sabah ve akşam PEFR değerleri başlangıca göre artarken, iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo XIV).

Tablo XIV: 1. Hafta Semptom Skorları ve PEFR değerleri

| <i>I.hafta</i> | <i>Nedokromil</i> | <i>Kromolin</i> | <i>Anlamlılık</i> | |
|-------------------------|-------------------|-----------------|-------------------|--------|
| Sabah PEFR (L/dk) | 207±26 | 196±2.61 | U=146.0 | p>0.05 |
| Akşam PEFR (L/dk) | 227.2±29 | 210±31 | U=129.0 | p>0.05 |
| Öksürük Skoru | 1.43±0.53 | 2.02±0.7 | U=108.0 | p<0.05 |
| Sabah Tıkanıklığı Skoru | 0.93±0.6 | 1.18±0.64 | U=124.5 | p<0.05 |
| Gündüz Semptom Skoru | 0.9±0.59 | 1.27±0.62 | U=125.0 | p<0.05 |
| Gece Semptom Skoru | 1.22±0.64 | 1.69±0.63 | U=111.0 | p<0.05 |
| Toplam Semptom Skoru | 4.48 | 6.16 | U=111.5 | p<0.05 |

II. Hafta Semptom Skorları: II. haftanın sonunda bütün semptom skorları ve toplam semptom skoru her iki grupta iyileşirken, nedokromil alan grupta iyileşme kromolin alan gruptan daha fazlaydı. Aradaki fark anlamlıydı ($p < 0.05$) (Tablo XV).

II. Hafta PEFR Değerleri: II. haftanın sonunda sabah ve akşam PEFR değerleri her iki ilaç grubunda da artmıştı. Bu artış nedokromil alan olgularda kromolin alan olgulara göre anlamlı olarak daha fazlaydı ($p < 0.05$) (Tablo XV).

Tablo XV: 2. Hafta Semptom Skorları ve PEFR Değerleri

| <i>II.hafta</i> | <i>Nedokromil</i> | <i>Kromolin</i> | <i>Anlamlılık</i> | |
|-------------------------|-------------------|-----------------|-------------------|--------|
| Sabah PEFR (L/dk) | 228±28 | 207±25.8 | U=117.0 | p<0.05 |
| Akşam PEFR (L/dk) | 233±58 | 222.5±31.3 | U=108.5 | p<0.01 |
| Öksürük Skoru | 0.94±0.49 | 1.58±0.48 | U=66.0 | p<0.01 |
| Sabah Tıkanıklığı Skoru | 0.74±0.6 | 1.07±0.55 | U=109.5 | p<0.01 |
| Gündüz Semptom Skoru | 0.72±0.6 | 1.19±0.54 | U=88.5 | p<0.01 |
| Gece Semptom Skoru | 1.04±0.7 | 1.49±0.59 | U=119.0 | p<0.05 |
| Toplam Semptom Skoru | 3.44 | 5.33 | U=108.0 | p<0.05 |

III. Hafta Semptom Skorları: III. haftanın sonucunda tüm semptom skorları ve toplam semptom skoru başlangıca göre her iki ilaç grubunda da iyileşmişti. Ancak iyileşme oranı nedokromil alan grupta anlamlı olarak daha fazlaydı ($p < 0.05$) (Tablo XVI).

III.hafta PEFR Değerleri: III. haftanın sonunda her 2 ilaç grubunda da sabah ve akşam PEFR değerleri arttı. Ancak bu artış nedokromil alan grupta anlamlı olarak daha fazlaydı ($p < 0.05$) (Tablo XVI).

Tablo XVI: 3. Hafta Semptom Skorları ve PEFR Değerleri

| <i>III.hafta</i> | <i>Nedokromil</i> | <i>Kromolin</i> | <i>Anlamlılık</i> | |
|-------------------------|-------------------|-----------------|-------------------|--------|
| Sabah PEFR (L/dk) | 253±33 | 221.5±29.1 | U=12.5 | p<0.05 |
| Akşam PEFR (L/dk) | 262±33 | 222.5±58.9 | U=102.5 | p<0.01 |
| Öksürük Skoru | 0.63±0.32 | 1.39±0.42 | U=26.5 | p<0.01 |
| Sabah Tıkanıklığı Skoru | 0.4±0.32 | 0.91±0.47 | U=84.0 | p<0.01 |
| Gündüz Semptom Skoru | 0.43±0.38 | 1.02±0.43 | U=66.0 | p<0.01 |
| Gece Semptom Skoru | 0.59±0.4 | 1.13±0.52 | U=85.5 | p<0.01 |
| Toplam Semptom Skoru | 2.05 | 4.45 | U=55.5 | p<0.01 |

IV. Hafta semptom Skorları: IV. haftanın sonunda bütün semptom skorları ve toplam semptom skorları başlangıca göre iyileşmişti. Ancak iyileşme nedokromil grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı (p<0.05) (Tablo XVII).

IV. hafta PEFR Değerleri: Sabah ve akşam PEFR değerleri IV. haftanın sonunda her iki grupta da artmaya devam etti. Artış nedokromil grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.05) (Tablo XVII).

Tablo XVII : 4.Hafta Semptom Skorları ve PEFR Değerleri

| <i>IV.hafta</i> | <i>Nedokromil</i> | <i>Kromolin</i> | <i>Anlamlılık</i> | |
|-------------------------|-------------------|-----------------|-------------------|--------|
| Sabah PEFR (L/dk) | 256±34 | 227.7±28.6 | U=100.5 | p<0.01 |
| Akşam PEFR (L/dk) | 261±65 | 236.2±31.9 | U=86.5 | p<0.01 |
| Öksürük Skoru | 0.41±0.31 | 0.89±0.13 | U=43.0 | p<0.01 |
| Sabah Tıkanıklığı Skoru | 0.21±0.238 | 0.84±0.44 | U=54.0 | p<0.01 |
| Gündüz Semptom Skoru | 0.29±0.29 | 0.9±0.38 | U=44.5 | p<0.01 |
| Gece Semptom Skoru | 0.39±0.31 | 0.68±0.35 | U=101.5 | p<0.01 |
| Toplam Semptom Skoru | 1.3 | 3.31 | U=26.5 | p<0.01 |

V. Hafta Semptom Skorları: V. haftanın sonunda tüm semptom skorları ve toplam semptom skoru her iki ilaç grubunda da iyileşmeye devam etti. Nedokromil grubundaki iyileşme anlamlı ölçüde fazlaydı ($p < 0.05$) (Tablo XVIII).

V.Hafta PEFR değerleri: V. haftanın sonunda sabah ve akşam PEFR değerleri ele alındığında nedokromil alan grupta sabah PEFR değerinde artış gözlenmezken, akşam PEFR değeri artmıştı. Kromolin alan grupta ise sabah ve akşam PEF değerinde beraber artış gözlemlendi. Ancak bu artış oranı iki ilaç grubu arasında karşılaştırıldığında sonuç anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo XVIII).

Tablo XVIII : 5 hafta Semptom Skorları ve PEFR Değerleri

| <i>V.Hafta</i> | <i>Nedokromil</i> | <i>Kromolin</i> | <i>Anlamlılık</i> | |
|-------------------------|-------------------|-----------------|-------------------|----------|
| Sabah PEFR (L/dk) | 255.2±36 | 247±33.3 | U=172.5 | p>0.05 |
| Akşam PEFR (L/dk) | 275±41 | 261±31.9 | U=157.5 | p>0.05 |
| Öksürük Skoru | 0.28±0.27 | 0.65±0.28 | U=74.0 | p<0.001 |
| Sabah Tıkanıklığı Skoru | 0.14±0.12 | 0.63±0.28 | U=85.5 | p<0.001 |
| Gündüz Semptom Skoru | 0.19±0.28 | 0.5±0.29 | U=73.5 | p<0.001 |
| Gece Semptom Skoru | 0.24±0.25 | 0.47±0.34 | U=126.0 | p<0.05 |
| Toplam Semptom Skoru | 0.85 | 2.25 | U=24.0 | p<0.0001 |

VI. Hafta Semptom Skorları: Çalışmanın sonu olan bu haftada semptom skorlarından sadece öksürük skoru nedokromil alan grupta kromolin alan gruba göre anlamlı şekilde daha fazla iyileşmişti ($p < 0.05$). Sabah tıkanıklığı skoru, gündüz semptom skoru, gece semptom skoru ve toplam semptom skoru ayrı ayrı değerlendirildiğinde her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0.05$), 6. haftanın sonunda başlangıca göre az da olsa semptom skorlarında iyileşme devam ederken, sadece öksürük skoru nedokromil alan grupta anlamlı olacak şekilde iyileşmişti. Diğer

semptom skorları ele alındığında iki ilaç sonuçta birbirinden farksızdı (Tablo XIX).

VI. Hafta PEFR Değerleri: 6. haftanın sonunda sabah ve akşam PEFR değerleri her iki ilaç grubunda da benzer şekilde başlangıca göre artış göstermişti. Başlangıca göre karşılaştırıldığında iki ilaç grubu arasında PEFR değeri artışı açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo XIX).

Tablo XIX : 6. Hafta Semptom Skorları ve PEFR Değerleri

| <i>VI. Hafta</i> | <i>Nedokromil</i> | <i>Kromolin</i> | <i>Anlamlılık</i> | |
|--------------------------------|-------------------|-----------------|-------------------|--------|
| Sabah PEFR (L/dk) | 260±35.5 | 258.7±38.2 | U=186.5 | p>0.05 |
| Akşam PEFR (L/dk) | 262±68 | 275±43.6 | U=192.5 | p>0.05 |
| Öksürük Skoru | 0.78±0.2 | 0.33±0.24 | U=113.0 | p<0.05 |
| Sabah Tıkanıklığı Skoru | 0.13±0.17 | 0.23±0.13 | U=131.0 | p>0.05 |
| Gündüz Semptom Skoru | 0.12±0.24 | 0.18±0.21 | U=144.5 | p>0.05 |
| Gece Semptom Skoru | 0.17±0.23 | 0.14±0.14 | U=191.5 | p>0.05 |
| Toplam Semptom Skoru | 0.6 | 0.88 | U=131.5 | p>0.05 |

SOLUNUM FONKSİYON TESTİ SONUÇLARI:

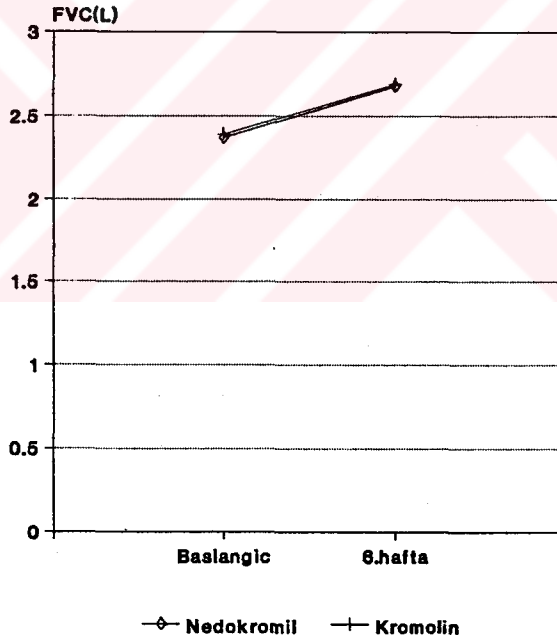
Çalışma planı içerisinde günlük sabah ve akşam PEFR ölçülmesi yer aldığından, spirometre ile ölçülen anlık PEF her iki grup arasında karşılaştırmaya tabii tutulmadı.

Zorlu Vital Kapasite: Başlangıçta nedokromil alan grupta FVC, 2.37±0.45 litreyken, 6. haftanın sonunda 2.68±0.5 litreye ulaştı. Kromolin olan grupta ise başlangıçta 2.39±0.39 litre olan FVC, 6. haftanın sonunda 2.69±0.44 litreye ulaştı. Her 2 ilaç grubunda başlangıca göre 6. haftada ula-

şılan değer anlamlıydı ($p < 0.05$). Fakat nedokromil ve kromolin gruplarının başlangıç ve 6. hafta sonundaki değerleri karşılaştırıldığında sonuçlar anlamsızdı ($p > 0.05$) (Tablo XX) (Şekil XI).

Tablo XX : Başlangıç ve 6. hafta FVC Sonuçlarının Karşılaştırılması

| | <i>Başlangıç FVC litre</i> | <i>6.Hafta FVC litre</i> |
|------------|--------------------------------|------------------------------|
| Nedokromil | 2.37±0.45 | 2.68±0.5 |
| Kromolin | 2.39±0.39 | 2.69±0.44 |
| U | 197.5 | 197.5 |
| p | 0.94 | 0.94 |



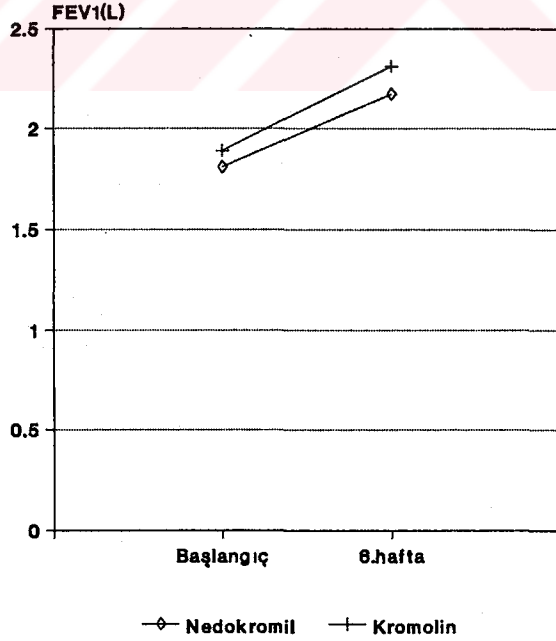
Şekil XI: Her 2 ilaç grubunun başlangıç ve sonuçta ulaştığı FVC değerleri

1. Saniye Zorlu Ekspiratuar Hacimi (FEV_1): Nedokromil alan grupta başlangıç FEV_1 1.81±0.41 litreyken, 6. haftada 2.17±0.46 litreye ulaştı. Aynı şekilde kromolin alan grupta başlangıçta 1.89±0.38 litre olan FEV_1 , 6. hafta sonunda 2.31±0.45 litreye ulaştı. Her iki ilaç grubunun başlangıça göre 6. haftada ulaştığı artış anlamlıyken ($p < 0.05$), iki ilaç grubu karşılaştı-

rıldığında başlangıç ve 6.hafta sonuçları arasındaki fark anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Tablo XXI) (Şekil XII).

Tablo XXI : Başlangıç ve 6. Hafta FEV₁ Sonuçlarının Karşılaştırılması

| | <i>Başlangıç FEV₁</i> | <i>6.hafta FEV₁</i> |
|------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| Nedokromil | 1.81±0.41 | 2.17±0.46 |
| Kromolin | 1.89±0.38 | 2.31±0.45 |
| U | 178.5 | 160.5 |
| p | 0.56 | 0.28 |

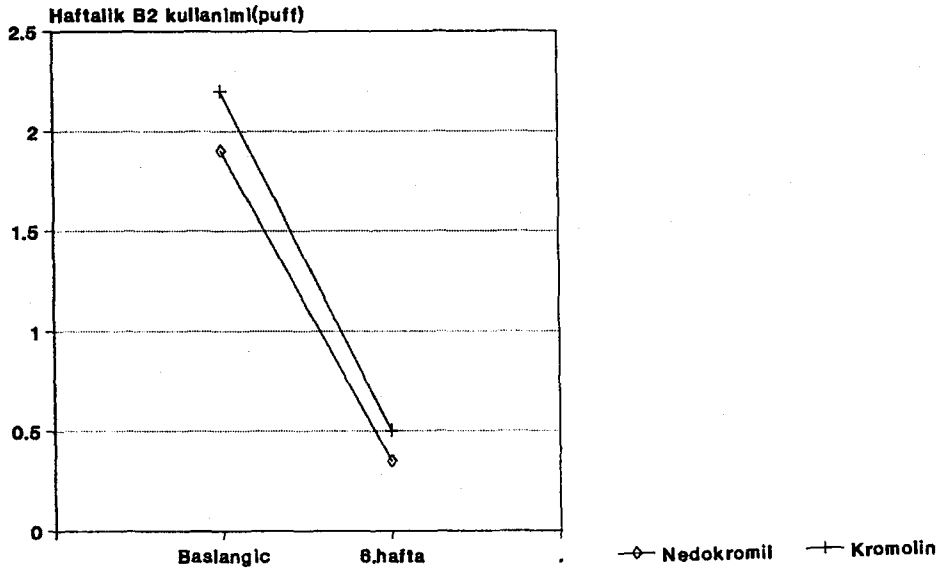


Şekil XII : Her 2 İlaç Grubunun Başlangıç ve Sonuçta Ulaştığı FEV₁ Değerleri

Haftalık β_2 Kullanımının Karşılaştırılması: Çalışma öncesi 15 günlük dönemde hastaların haftalık inhale β_2 stimulan kullanma oranı nedokromil grubunda 1.9 ± 0.9 kez, kromolin grubunda 2.2 ± 1.1 kez olarak bulundu. 6. haftanın sonunda nedokromil grubunda inhale β_2 kullanma oranı 0.35 ± 0.48 'e düşerken, kromolin grubunda bu oran 0.5 ± 0.51 'e düştü. Her iki ilaç grubunda başlangıca göre 6. hafta değerleri anlamlı ($p < 0.05$) olarak düşerken iki ilaç arasında karşılaştırma yapıldığında başlangıç ve 6. hafta değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo XXII) (Şekil XIII).

Tablo XXII : Başlangıç ve 6. Hafta Sonunda Haftalık β_2 Kullanımının Karşılaştırılması

| | <i>Haftalık β_2 Kullanımı (Puff) Başlangıç</i> | <i>Haftalık β_2 Kullanımı (Puff) Sonuç</i> |
|------------|---|---|
| Nedokromil | 1.9 ± 0.9 | 0.35 ± 0.48 |
| Kromolin | 2.2 ± 1.1 | 0.5 ± 0.51 |
| p | 0.8 | 0.08 |



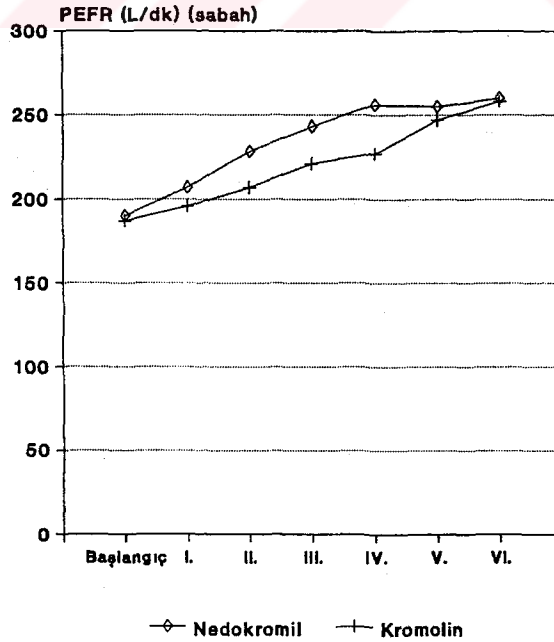
Şekil XIII : Her 2 İlaç Grubunun Başlangıç ve 6. Hafta Sonunda Ulaştığı Haftalık β_2 Kullanım Değerleri

Hergün İzlenen Parametrelerin Haftalara Göre Ayrı Ayrı Değerlendirilmesi

Sabah Zirve Ekspiratuar Akım Hızı: Hergün ölçülen bu parametrede başlangıca göre 1. haftadan itibaren artış saptandı. Ancak 2., 3. ve 4. haftalardaki artışlar nedokromil alan grupta kromolin alanlara göre anlamlı oranda daha yüksekti ($p < 0.05$). Bununla birlikte her iki ilacın 6. haftanın sonucunda ulaştığı artış miktarı birbirinden farklı değildi ($p > 0.05$) (Tablo XXIII) (Şekil XIV).

Tablo XXIII : Sabah Zirve Ekspiratuar Akım Hızı (PEFR) Karşılaştırılması

| | Başlangıç | 1.Hafta | 2.Hafta | 3.Hafta | 4.Hafta | 5.Hafta | 6.Hafta |
|------------|-----------|------------|----------|------------|------------|----------|------------|
| Nedokromil | 190±29.6 | 207±26 | 228.5±28 | 243±33 | 256±34 | 255.2±36 | 260±35.5 |
| Kromolin | 187±31.5 | 196.5±26.1 | 207±25.8 | 221.5±29.1 | 227.7±28.6 | 247±33.3 | 258.7±38.2 |
| U | 193.5 | 146.0 | 117.0 | 126.5 | 100.5 | 172.5 | 186.5 |
| p | 0.85 | 0.13 | 0.02 | 0.04 | 0.006 | 0.44 | 0.70 |

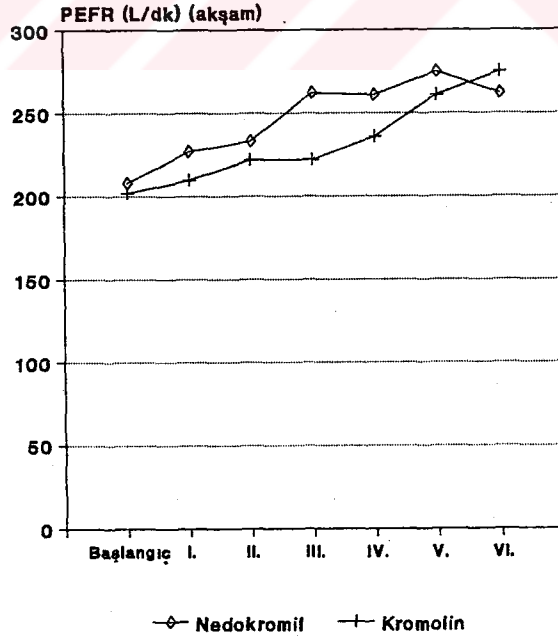


Şekil XIV : Sabah PEFR Değerlerinin Haftalara Göre Artışı

Akşam Zirve Ekspiratuar Akım Hızı: Sabah PEFR değeri gibi başlangıca göre 1. haftadan itibaren başlayan anlamlı artış, her iki ilaç grubunda da 6 haftaya kadar sürdü. Ancak iki ilaç grubu karşılaştırıldığında başlangıç, 1. hafta, 5. hafta ve 6. hafta değerleri birbirlerinden farklı bulunmazken 2., 3. ve 4. haftadaki PEFR artışları nedokromil alan grupta anlamlı olarak daha iyiydi (Tablo XXIV) (Şekil XV).

Tablo XXIV : Akşam Zirve Ekspiratuar Akım Hızı (PEFR) Karşılaştırılması

| | Başlangıç | 1.Hafta | 2.Hafta | 3.Hafta | 4.Hafta | 5.Hafta | 6.Hafta |
|------------|-----------|----------|------------|--------------|------------|------------|----------|
| Nedokromil | 208±32.8 | 227.2±29 | 233.5±58 | 262.5±33 | 261±65 | 275±41 | 262±68 |
| Kromolin | 202±30 | 210±31 | 225.5±31.3 | 222.5±158.39 | 236.2±34.8 | 261.2±31.9 | 275±43.6 |
| U | 181.0 | 129.0 | 108.5 | 102.5 | 86.5 | 157.0 | 192.5 |
| p | 0.60 | 0.054 | 0.01 | 0.007 | 0.0017 | 0.22 | 0.83 |

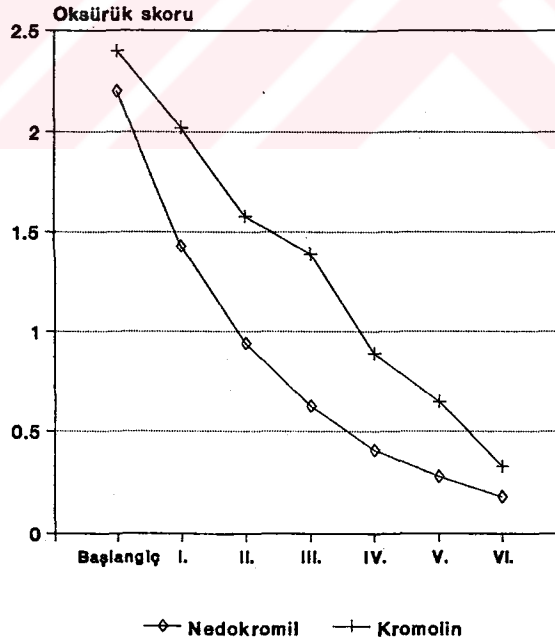


Şekil XV : Akşam PEFR Değerlerinin Haftalara Göre Artışı

Öksürük Skoru: Bu semptom, her iki ilaç grubunda başlangıçtaki değerler açısından anlamlı farka sahip değilken, ($p > 0.05$). 1.2.3.4.5. ve 6. hafta skorları nedokromil grubunda, kromolin grubuna göre anlamlı şekilde daha fazla iyileşme göstermişti ($p < 0.05$) (Tablo XXV) (Şekil XVI).

Tablo XXV : Öksürük Skoru Karşılaştırılması

| | <i>Başlangıç</i> | <i>1.Hafta</i> | <i>2.Hafta</i> | <i>3.Hafta</i> | <i>4.Hafta</i> | <i>5.Hafta</i> | <i>6.Hafta</i> |
|------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Nedokromil | 2.2±0.61 | 1.43±0.53 | 0.94±0.49 | 0.63±0.32 | 0.41±0.31 | 0.28±0.27 | 0.18±0.20 |
| Kromolin | 2.4±0.68 | 2.02±0.7 | 1.58±0.48 | 1.39±0.42 | 0.89±0.13 | 0.65±0.28 | 0.33±0.24 |
| U | 164.0 | 108.0 | 66.0 | 26.5 | 43.0 | 74.0 | 113.0 |
| p | 0.27 | 0.01 | 0.0002 | 0.00001 | 0.0001 | 0.005 | 0.015 |

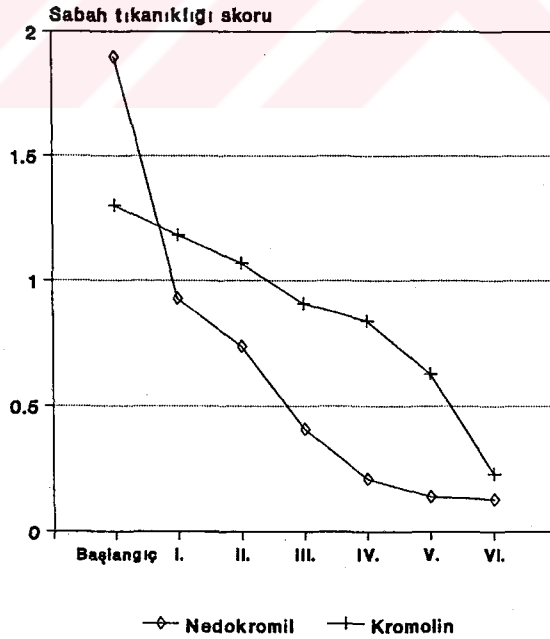


Şekil XVI : Öksürük Skorunun Haftalara Göre Azalışı

Sabah Tıkanıklığı Skoru: Başlangıçta iki grup arasında anlamlı fark yokken, 1.2.3.4.5. haftalarda nedokromil grubundaki iyileşme kromolin grubundan anlamlı olarak daha fazlaydı ($p < 0.05$). Ancak 6. hafta değerleri açısından iki ilaç arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo XXVI), (Şekil XVII).

Tablo XXVI : Sabah Tıkanıklığı Skoru Karşılaştırılması

| | Başlangıç | 1.Hafta | 2.Hafta | 3.Hafta | 4.Hafta | 5.Hafta | 6.Hafta |
|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Nedokromil | 1.9±2.9 | 0.93±0.6 | 0.74±0.6 | 0.4±0.32 | 0.21±0.23 | 0.14±0.2 | 0.13±0.17 |
| Kromolin | 1.3±0.73 | 1.18±0.64 | 1.07±0.55 | 0.91±0.47 | 0.84±0.44 | 0.63±0.28 | 0.23±0.13 |
| U | 131.5 | 124.5 | 109.5 | 84.0 | 54.0 | 85.5 | 131.0 |
| p | 0.41 | 0.038 | 0.01 | 0.001 | 0.0001 | 0.0014 | 0.052 |

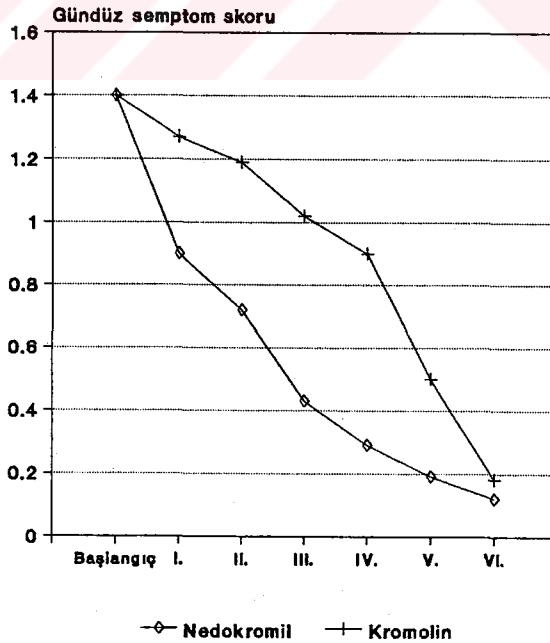


Şekil XVII : Sabah Tıkanıklığı Skorunun Haftalara Göre Azalışı

Gündüz Semptom Skoru: Bu semptom skorunda iki ilaç grubu arasında, başlangıçta anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) 1.2.3.4. ve 5. haftalarda nedokromil alan gruptaki iyileşme, kromolin alan gruba göre anlamlı oranda yüksekti ($p < 0.05$). Fakat 6. hafta sonunda ulaşılan iyilik hali açısından iki ilaç arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo XXVII) (Şekil XVIII).

Tablo XXVII : Gündüz Semptom Skoru Karşılaştırılması

| | Başlangıç | 1.Hafta | 2.Hafta | 3.Hafta | 4.Hafta | 5.Hafta | 6.Hafta |
|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Nedokromil | 1.4±0.68 | 0.9±0.59 | 0.72±0.6 | 0.43±0.38 | 0.29±0.29 | 0.19±0.23 | 0.12±0.24 |
| Kromolin | 1.4±0.59 | 1.27±0.62 | 1.19±0.54 | 1.02±0.43 | 0.9±0.38 | 0.5±0.29 | 0.18±0.21 |
| U | 153.0 | 125.0 | 88.5 | 66.0 | 44.5 | 73.5 | 144.5 |
| p | 0.74 | 0.03 | 0.02 | 0.0002 | 0.00001 | 0.0005 | 0.1 |

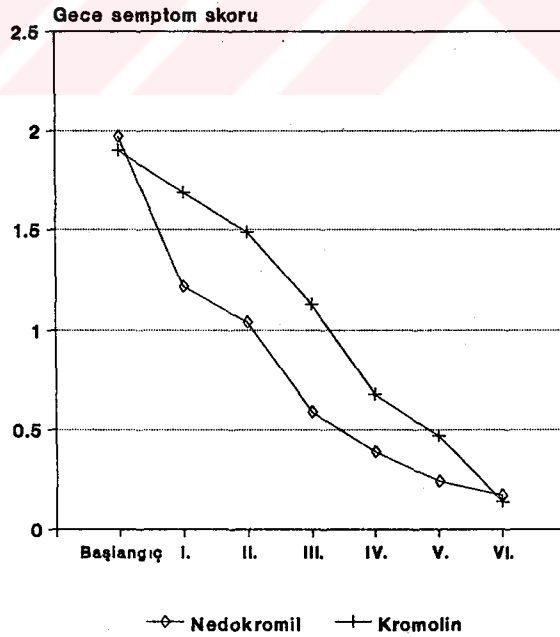


Şekil XVIII : Gündüz Semptom Skorunun Haftalara Göre Azalışı

Gece Semptom Skoru: Benzer şekilde bu semptom skorunda da başlangıç değerleri açısından iki ilaç grubu arasında anlamlı fark yoktu. 1., 2., 3., 4. ve 5. hafta sonuçları nedokromil alan grupta anlamlı olarak daha iyiydi. ($p < 0.05$). 6. hafta sonunda ulaşılan değerler açısından iki ilaç grubu arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0.05$) (Tablo XXVIII), (Şekil XIX).

Tablo XXVIII : Gece Semptom Skoru Karşılaştırılması

| | Başlangıç | 1.Hafta | 2.Hafta | 3.Hafta | 4.Hafta | 5.Hafta | 6.Hafta |
|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Nedokromil | 1.97±0.75 | 1.22±0.64 | 1.04±0.7 | 0.59±0.4 | 0.39±0.31 | 0.24±0.25 | 0.17±0.23 |
| Kromolin | 1.90±0.78 | 1.69±0.63 | 1.49±0.59 | 1.13±0.52 | 0.68±0.35 | 0.47±0.34 | 0.14±0.14 |
| U | 173.0 | 111.0 | 119.0 | 85.5 | 101.5 | 126.0 | 191.5 |
| p | 0.8 | 0.01 | 0.02 | 0.001 | 0.006 | 0.04 | 0.8 |

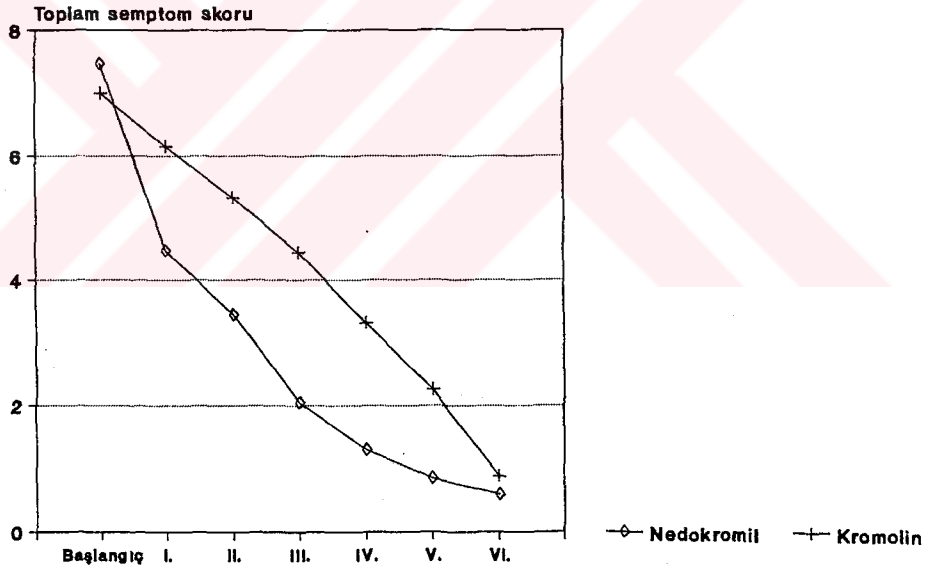


Şekil XIX : Gece Semptom Skorunun Haftalara Göre Azalışı

Toplam Semptom Skoru: Tüm semptomların toplamından oluşan bu parametrede her iki ilaç grubunun başlangıç değerleri arasında anlamlı fark bulunmazken ($p > 0.05$), 1.2.3.4. ve 5. haftadaki değerler, nedokromil alan grupta belirgin olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Toplam semptom skoru iki ilaç grubunda 6. hafta değerleri bakımından anlamlı farklılığa sahip değildi ($p < 0.05$) (Tablo XXIX), (Şekil XX).

Tablo XXIX : Toplam Semptom Skoru Karşılaştırılması

| | <i>Başlangıç</i> | <i>1.Hafta</i> | <i>2.Hafta</i> | <i>3.Hafta</i> | <i>4.Hafta</i> | <i>5.Hafta</i> | <i>6.Hafta</i> |
|------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Nedokromil | 7.47 | 4.48 | 3.44 | 2.05 | 1.3 | 0.85 | 0.6 |
| Kromolin | 7.0 | 6.16 | 5.33 | 4.45 | 3.31 | 2.25 | 0.88 |
| U | 134.5 | 111.5 | 108.0 | 55.5 | 26.5 | 24.0 | 110.5 |
| p | 0.55 | 0.05 | 0.04 | 0.002 | 0.0001 | 0.00001 | 0.059 |



Şekil XX : Toplam Semptom Skorunun Haftalara Göre Azalışı

Başlangıca Göre Haftalık % Artış veya Azalışlar

Her iki ilaç grubu birden ele alındığında, başlangıç değerleri ve 6. hafta değerleri arasında öksürük skoru dışında anlamlı fark bulunmazken, ara haftalardaki başlangıca göre % artış veya azalışlar nedokromil grubunda çok anlamlı olarak fazlaydı.

Başlangıca göre 1.2.3. ve 4. haftalardaki tüm artış veya azalışlar nedokromil grubunda anlamlı olarak daha fazla bulunurken, sabah ve akşam PEFR değerleri ele alındığında, 5. ve 6. haftada iki grup arasında, başlangıca göre artışlarda anlamlı fark tespit edilmedi. Aynı şekilde gündüz Sempt. skoru, gece Sempt. skoru ve sabah tıkanıklığı skorunun başlangıca göre 6. haftadaki % azalışı iki grup arasında farklı değildi. Bununla birlikte, sadece öksürük skorundaki bütün haftalar boyunca görülen % azalma, nedokromil grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı (Tablo XXX).

Tablo XXX : Semptomların ve PEFR Değerlerinin Başlangıca Göre % Artış Veya Azalışlarının Karşılaştırılması

| Haftalar | Başlangıca Göre % Artış ve Azalışlar | | | | | | | | | | | |
|---------------------|--------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | I. | | II. | | III. | | IV. | | V. | | VI. | |
| İlaç Grupları | Nedo | Kro | Nedo | Kro | Nedo | Kro | Nedo | Kro | Nedo | Kro | Nedo | Kro |
| Sabah PEFR L/dk | 9.61 | 5.35 | 20.35 | 11.41 | 28.76 | 18.96 | 35.76 | 22.52 | 35.07 | 33.39 | 37.82 | 39.26 |
| U | 123.0 | | 102.0 | | 128.5 | | 104.5 | | 198.0 | | 181.5 | |
| P | <0.05 | | <0.01 | | <0.05 | | <0.01 | | >0.05 | | >0.05 | |
| Akşam PEFR L/dk | 9.87 | 4.10 | 19.05 | 10.28 | 27.79 | 14.87 | 33.05 | 16.85 | 33.23 | 29.82 | 32.2 | 35.93 |
| U | 99.0 | | 111.0 | | 93.0 | | 73.0 | | 180.5 | | 155.0 | |
| P | <0.05 | | <0.05 | | <0.05 | | <0.01 | | >0.05 | | >0.05 | |
| Öksürük Skoru | 31.19 | 14.93 | 90.15 | 65.72 | 71.18 | 38.91 | 82.11 | 59.98 | 87.78 | 70.87 | 91.87 | 83.82 |
| U | 106.5 | | 62.5 | | 28.5 | | 33.0 | | 82.5 | | 124.0 | |
| P | <0.05 | | <0.01 | | <0.01 | | <0.01 | | <0.05 | | <0.05 | |
| Sabah Tık.Skoru | 30.19 | 7.21 | 49.22 | 14.91 | 67.44 | 25.06 | 84.0 | 29.91 | 89.83 | 64.0 | 89.5 | 80.24 |
| U | 57.5 | | 17.0 | | 12.5 | | 2.5 | | 31.0 | | 131.0 | |
| P | <0.05 | | <0.01 | | <0.01 | | <0.01 | | <0.01 | | >0.05 | |
| Gündüz Sempt. Skoru | 29.28 | 4.42 | 45.94 | 9.19 | 67.78 | 18.75 | 78.06 | 27.22 | 87.11 | 61.25 | 91.78 | 86.75 |
| U | 60.0 | | 38.5 | | 16.0 | | 11.5 | | 35.5 | | 130.5 | |
| P | <0.05 | | <0.01 | | <0.01 | | <0.01 | | <0.01 | | >0.05 | |
| Gece Sempt. Skoru | 33.94 | 8.6 | 50.39 | 20.41 | 71.04 | 41.05 | 79.46 | 64.64 | 87.42 | 76.98 | 91.93 | 92.95 |
| U | 51.0 | | 52.5 | | 35.5 | | 81.5 | | 100.5 | | 169.5 | |
| P | <0.011 | | <0.01 | | <0.01 | | <0.05 | | <0.05 | | >0.05 | |

Yan Etkiler: Nedokromil ve kromolin çalışmaya katılan hastalar tarafından genellikle iyi tolere edildi. Görülen yan etkiler önemli boyutlara ulaşmadı. Her iki ilaç grubunda en fazla görülen yan etki % 20 ve % 15 ile öksürüktü. İnhalasyon sırasında görülen bu öksürük, inhale β_2 stimulan gerektirecek boyuta ulaşmadan birçok hastada ileriki haftalarda kayboldu. Nedokromil konusunda en fazla sözedilen hoş olmayan tat yan etkisi bizim çalışmamızda % 15 oranında görüldü. Bir diğer yan etki olan stomatit, ağızda biriken ilaç kalıntıları ile ilgili olabileceğinden, bu şikayeti olan olgulara ilaç uygulanması sonrası ağızlarını su ile çalkalamaları önerildi. Her iki ilacın yan etkileri Tablo XXXI'de özetlenmiştir.

Tablo XXXI : İlaçların Yan etkileri

| <i>Yan Etkiler</i> | <i>Nedokromil</i> | | <i>Kromolin</i> | |
|--------------------|-------------------|------|-----------------|------|
| Hoş Olmayan Tat | 3 | % 15 | - | |
| Farenjit | - | | - | |
| Öksürük | 4 | % 20 | 3 | % 15 |
| Bronkospazm | - | | - | |
| Baş Ağrısı | 1 | % 5 | 1 | % 5 |
| Stomatit | 1 | % 5 | 1 | % 5 |

T A R T I Ő M A

Astım bronşiale insidansı giderek artmakta olan, morbiditesi yüksek ve son zamanlarda mortalitesi de artan kronik bir hastalıktır. ABD'de çocukların okula gitmesini engelleyen hastalıklar arasında astım ilk sırayı almaktadır. Çocuğun sağlığı yanında ailenin psikososyal düzenini de etkileyen bir hastalık olduğundan, tedavisi konusunda yapılan çalışmalar güncelliğini korumaktadır.

Astımın fizyopatolojisinin ve patogenezinin ayrıntılı şekilde anlaşılması ile etiyolojik faktörler daha ayrıntılı şekilde ortaya konmaktadır. Bu nedenle tedavide nedene yönelik çalışmalar hız kazanmıştır.

Astımda değişik tedavi metodlarının olmasına karşın, ilaç tedavisi her zaman ilk planda yer almaktadır. Özellikle gelişen ilaç endüstrisi ve teknolojisi sayesinde yeni yeni ilaçlar gündeme gelmektedir. Astımın klinik şekillerinin çok farklı ve değişken olması kullanılan ilaçların etkinliğinin de farklı olmasına yol açmakta, böylece kullanılan ilaçların sayısı artmaktadır.

Uzun yıllar astımdaki esas olayın bronkokonstriksiyon olduğundan düşünülduğünden ilaç tedavisinde bronkodilatatörler hep ilk sırada yer almıştır. Ancak son zamanlarda bronkodilatatör ilaçların uzun süreli kullanımında yan etkilerinin fazla görülmesi ve mortalite üzerine olumsuz etkileri

dolayısı ile ve aynı zamanda astım patogeneğinde bronkokonstriksiyondan çok inflamasyonun önemi nedeniyle gözler son zamanlarda antiinflamatuvar tedaviye çevrilmiştir(2,3,4). Bilinen en güçlü antiinflamatuvar ajan olan kortikosteroidlerin astımda, özellikle sistemik kullanımları sonucu görülen yan etkileri nedeniyle, inflamasyonu önleyen daha güvenli ilaçlar araştırılmaya başlanmıştır. Bu ilaçlardan biri olan sodyum kromoglikat (Kromolin) astım tedavisinde 20 yıldan beri kullanılmaktadır. Son yıllarda kromolinden daha güçlü antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu söylenen(54) nedokromil sodyum erişkin astımında başarılı şekilde kullanılmaktadır. Nedokromilin çocukluk çağı astımında kullanılması konusunda kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur(53,54). Yapılan bu çalışmalarda bazı semptom skorlarında kromolinden daha etkili olduğu ve β_2 stimulan ihtiyacını daha fazla azalttığı vurgulanmaktadır(69,70). Ayrıca nedokromil ile steroidlerin uzun süreli tedavide beraber kullanılması durumunda nedokromilin additif etkisinin kromolinden daha fazla olduğu belirtilmektedir(46,47,67). Aynı şekilde kronik tedavide düzenli olarak kullanılan teofilin ve β_2 stimulanların yanına 2. ilaç olarak nedokromil kullanıldığında bu ilaçlara olan ihtiyacı ortadan kaldırmaktadır. Böylece özellikle teofilinle olabilecek yan etkiler önlenmektedir(64,65). Profilaktik tedavide kullanılan kromolinin etkisinin devamı için günde 4 kez kullanılması zorunluluğu benzer etkileri olan ve bazı çalışmalarda günde 2-3 kez kullanılabileceği söylenen nedokromile olan dikkati, daha da artırmıştır(50,54).

Biz randomize grup karşılaştırmalı bu çalışmamızda 7,5 - 14 yaş arasındaki 40 hafif-orta dereceli astımlı çocuğu, 15 gün çalışma öncesi dönemde izledikten sonra rastgele iki gruba ayırdık. Gruplardan birine nedokromil sodyum 4x4 mg (Tilade-Azim ilaç) ve diğerine kromolin sodyum 4x2 mg (intal-Azim ilaç) kullanarak 6 hafta süreyle bu iki ilacın çocukluk çağı astımındaki etkisini, tolerabilitesini, varsa birbirlerine karşı olan üstünlüklerini ortaya koymayı amaçladık.

İki ilacın birbiriyle karşılaştırılması ve nedokromilin çocukluk çağı astımında kullanılmasıyla ilgili yayınların az sayıda olması bizi bu çalışmaya sevketti.

İki ilacın etkisini karşılaştırırken semptom skorları, günlük sabah-akşam PEFR ölçümü, solunum fonksiyon testleri ile haftalık inhale β_2 stimulan kullanımını izleyip değerlendirmeye aldık.

Çalışmaya alınan olguların genel özellikleri, duyarlı oldukları allerjenler açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu (Tablo X ve XI). Olguların tartı ve boy persentillerinin genelde 50 persentilin altında olduğu tespit edildi (Tablo XII). Nedokromil grubundan 2 çocuğun (% 10), kromolin grubunda, 3 çocuğun (% 15) boyunun 3. persentilin altında olması dikkatimizi çekti. Bu durum her iki gruptaki hastaların yaklaşık 3.2 yıldan beri astım semptomlarına sahip olması ve uygun tedavi ile belirtilerinin kontrol edilmemesine bağlı olabilir. Literatürde de belirtildiği gibi astımlı hastalarda semptomlar kontrol edildikten sonra boy büyümesinin hızlandığı bilinmektedir(2).

Her iki hasta grubunda da evde sigara içilmesinin % 65 ve % 75 gibi yüksek oranda görülmesi dikkati çeken bir başka bulguydu. Bu bakımdan iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Her iki ilaç grubundaki olguların ailelerindeki atopik hastalık öyküsü % 45 oranında eşit olarak görüldü. Bu oran literatür bilgisi ile uygunluk göstermekteydi(1,5,19).

Olgular gerek nedokromili gerekse kromolini iyi tolere ettiler. Hastalara daha önceden beklenmeyen her etkiyi kayıt etmeleri söylendiğinden, yan etkiler oldukça itinayla tespit edildi. İki grupta da yan etkiler birbirine benzemektedir (Tablo XXXI). Her iki ilaç grubunda en sık görülen yan etki öksürüktü (% 20 ve % 15). Bu sonuçlar literatürle kısmen uygunluk gösteriyordu(54). İlaçları kullanırken ortaya çıkan bu irritatif öksürük β_2 stimulan ihtiyacı göstermeden çalışmanın 3. ve 4. haftalarında kendiliğinden geçti. Literatürde sıkça söz edilen ve çocukluk çağı astımında nedokromolinin kullanımını sınırlayan, ağızda hoş olmayan tat değişikliği, bizim çalışmamızda % 15 oranında görüldü. Bu oran literatürde ifade edilen sınırın hemen üstündeydi(54). Ancak hiçbir olgumuz ağızta tat değişik-

liği nedeniyle çalışmayı bırakmadı. Nedokromilin maliyetinin ykseklilđi hastalar tarafından sık söz edilen bir yakınma olmasına rağmen, sadece bir hasta bu nedenle çalışmayı bıraktı (Tablo IX).

Çalışmamız süresince izlenen günlük semptom skorlarında (ksrk skoru, sabah tıkanıklılığı skoru, gündüz semptom skoru, gece semptom skoru ve toplam semptom skoru) birinci haftadan itibaren iyileşme gözlenirken, iyilik halinin daha erken haftalarda ve daha yüksek oran ile grlmesi nedokromil grubunda rastlanan genel bir özellikti. Öksürük skoru dışında tüm skorlar ele alındığında 1.2.3.4. ve 5. haftalarda nedokromilin iyileştirici etkisi kromolinden daha önce başlamıştı. Ayrıca haftalar ilerledikçe nedokromil ile sağlanan iyileşme oranı paralellik çizerken (4-5 haftada), kromolin alan grupta iyileşme son haftalarda daha belirgin olarak artmıştı. 6. haftanın sonunda öksürük skoru nedokromil grubunda kromolin grubuna göre daha fazla iyileşme gösterirken, diğer tüm semptomlarda iki ilaç arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0.05$). İfade edilen bu son durum "Başlangıca Göre % Artış veya Azalışlar" tablosunda (Tablo XXX) daha belirgin olarak grlmektedir. rnek olarak öksürük skorunun ele alıp 1. ve 4. hafta sonuçları karşılaştırıldığında, nedokromil alan grupta başlangıca göre öksürük skorun % 31.19'u 1. haftada, % 82.11'i 4. haftada iyileşirken, aynı semptom kromolin grubunda 1. haftada % 14.93, 4. haftada % 59 oranında iyileşmişti. Benzer şekilde sabah tıkanıklılığı skoru değerlendirildiğinde, nedokromil 1. haftada % 30.19, 4. haftada % 84 oranında iyilik sağlarken, kromolin alan grupta bu semptomun iyileşme oranı 1. haftada % 7.21, 4. haftada % 29.91 oranında gerçekleşmişti. Gündüz semptom skoru ise nedokromil alan grupta 1. haftada % 29.28, 4. haftada % 78.06 oranında iyileşirken, kromolin alan grupta 1. haftada % 4.42, 4. haftada ancak % 27.22 oranında iyileşme görülmüştü. Gece semptom skoru da benzer şekilde nedokromil alan grupta 1. haftada % 33.94, 4. haftada % 79.46 oranında iyileşme görülürken, bu oran kromolin grubunda ancak 1. haftada % 8.6, 4. haftada % 64.64 oranında gerçekleşmişti. Kısaca özetlemek gerekirse öksürük skoru dışında iki ilacın sonuçta ortaya koydukları iyilik hali birbirinden farksızken, nedokromil daha erkenden ve daha yüksek oranda semptom skorlarında iyileşme sağlamıştır.

Evde günlük sabah ve akşam ölçülen PEFR değerleri ele alındığında, başlangıca göre yükselme her iki ilaç grubunda da 1. haftadan 6. haftaya kadar devam etti. Ancak nedokromil alan olgularda 1.2.3. ve 4. haftalardaki iyileşme (PEFR değerlerinde artma) kromolin alan olgulardan daha fazlaydı (Tablo XXIII - XXIV). (Şekil XIV-XV). Her iki ilaç grubunun 5. ve 6. haftalarda ulaştığı PEFR değerleri birbirinden anlamlı ölçüde farklı değildi (Tablo XVII , XIX). Nedokromil PEFR değerlerinde de ilk 4 haftada kromolinden daha erken ve yüksek oranda iyileşme sağladı. Tablo XXX'da görüleceği gibi nedokromil alan olgularda 1. hafta sabah PEFR değeri başlangıca göre % 9.61 oranında, 4. haftada % 35.76 oranında artarken, kromolin alan olgularda 1. haftada % 5.35, 4.haftada ancak % 22.52 oranında artış görüldü. Aynı şekilde akşam PEFR değerleri ele alındığında nedokromil alan olgularda 1. haftada % 9.87, 4. haftada % 33.05 oranında yükselme saptanırken kromolin alan olgularda ancak 1. haftada % 4.1, 4.haftada % 16.85 oranında yükselme saptandı. Özetlemek gerekirse semptom skorlarında olduğu gibi PEFR değerlerinde de nedokromille kromolinin sonuçta sağladıkları iyileşme birbirinden farksızken, nedokromil daha erken ve daha yüksek oranda PEFR değerlerini artırmıştır.

Nedokromil ile kromolinin karşılaştırıldığı çalışmalarda nedokromilin farklı semptom skorlarını kromolinden daha fazla iyileştirdiği tespit edilirken(54,69,70,71) öksürük skorunun nedokromil ile daha fazla iyileştiği bilgisine rastlanılmadı. Bizim çalışmamızda ise literatür bilgisine ilave olarak 6. haftanın sonunda sadece öksürük skoru nedokromil ile daha fazla iyileşmişti. Ayrıca nedokromil ile ilgili çalışmalarda söz edilmeyen, ancak bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz bir diğer önemli konu nedokromilin erkenden ve daha yüksek oranda etki yapmasıydı. Diğer taraftan nedokromil ile erişkin astımında yapılan çalışmalarda sık olarak söz edilen nedokromilin kromolinden daha fazla PEFR değeri artışı yaptığı(63,69,71) ifadesi bizim çalışmamızda 6. haftanın sonunda tespit edilmedi. PEFR değeri açısından iki ilaç arasında fark yoktu. Nitekim, nedokromil ile çocuk astımı üzerinde yapılan kısıtlı çalışmalarda PEFR değerine olan katkısı konusunda farklı sonuçlar elde edilmiştir(54,72).

Astımda SFT akciğerleri değerlendirmede oskültasyon bulgularından daha değerli sonuçlar verebilir. Klinik olarak hiçbir bulgu saptanmayan birçok olguda SFT bozuk çıkabilir. Biz, çalışmamızın etkinliğini artırmak için SFT'ni rahatça yapabilecek yaş grubu olan 7.5-14 yaş grubunu seçtik. Son zamanlarda daha küçük yaşlarda da SFT'nin yapılabileceği belirtilmektedir(33,34).

Nedokromil grubunda başlangıçta FVC 2.37 ± 0.45 litre (öngörülen değerin % 72.1) gibi düşük bir değerden 6. haftanın sonunda 2.68 ± 0.5 litreye (ön görülen değerin % 87'e) ulaştı. Başlangıca göre olan bu artış anlamlıydı ($p < 0.05$). Kromolin grubunda başlangıçta FVC 2.38 ± 0.4 litreyken (öngörülen değerin % 71'i) 6.haftanın sonunda 2.69 ± 0.44 litreye (öngörülen değerin % 88'i) ulaştı. Bu artışta anlamlıydı ($p < 0.05$) (Tablo XX), (Şekil XI). İki ilacın FVC üzerindeki bu iyileştirici etkisi karşılaştırıldığında aralarındaki farkın anlamlı olmadığı tespit edildi ($p > 0.05$). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda nedokromilin FVC'yi kromolinden daha etkili şekilde artırdığına dair çalışmalar oldukça azdır. Fakat genelde SFT'lerine iki ilaç benzer etki göstermektedir. Bizim çalışmamızda da bu sonuç tekrar tespit edildi.

SFT'nin bir diğer parametresi olan ve obstriktif akciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde önemli bir yere sahip olan FEV₁ değeri nedokromil alan grupta başlangıçta 1.81 ± 0.41 litreden (öngörülen değerin % 71'i) 6. haftanın sonunda 2.17 ± 0.46 litreye (öngörülen değerin % 85.1'i) yükseldi. Görülen bu artış anlamlıydı ($p < 0.05$). Aynı şekilde kromolin alan olgularda başlangıç FEV₁, 1.83 ± 0.38 litreden (öngörülen değerin % 73.9'u), 6. haftanın sonunda 2.31 ± 0.45 litreye (öngörülen değerin % 90.37'i) ulaştı. Bu artış anlamlıydı ($p < 0.05$) (Tablo XXI), (Şekil XII). İki ilacın FEV₁ üzerinde bu iyileştirici etkileri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0.05$). Yine erişkin astımında yapılan çalışmalarda, nedokromil ile kromolinin FEV₁ üzerine benzer etkileri olduğu sonucu bizim çalışmamızda da aynı şekilde tespit edildi(42,48,53,54,3,69,71,72).

Literatürde nedokromilin β_2 stimulan ihtiyacını kromolinden daha fazla azalttığına dair yayınlar varken(69,70,71) bizim çalışmamızda iki ilaç bu konuda benzer etkiye sahipti. Bizim çalışmamızda başlangıçta nedokromil alan olgularda haftalık inhale β_2 stimulan kullanımı 1.9 ± 0.9 puff'dan, 6. haftanın sonunda 0.35 ± 0.48 puff'a inmişti. Başlangıca göre bu azalış oldukça anlamlıydı ($p < 0.01$). Kromolin alan olgularda ise başlangıçta inhale β_2 stimulan kullanma oranı haftada 2.2 ± 1.1 puff'dan, 0.5 ± 0.51 puff'a düşmüştü. Bu azalışta anlamlıydı ($p < 0.01$) (Tablo XXII), (Şekil XXIII). Çalışmanın sonunda iki ilacın β_2 stimulan ihtiyacını azaltması bakımından birbirinden farklı etkiye sahip olmadığı tespit edildi ($p > 0.05$). Bu sonuç diğer çalışmalarda elde edilen sonuçlara benzemiyordu. Retrospektif olarak olgular tekrar sorgulandığında özellikle kromolin grubundaki hastaların bazı astım ataklarında kromolinin etkisini değıştireceği kanısıyla, inhale β_2 stimulan kullanmadıkları tespit edildi. Bu nedenle kromolin grubundaki bu rölatif az inhale β_2 stimulan kullanma oranı iki ilaç arasındaki farkı ortadan kaldırmış olabilir.

Sonuç olarak, bu çalışma ile çocukluk çağında astımın profilaktik tedavisinde sık kullanılan kromolin ile, bazı özellikleriyle kromoline benzeyen, ancak daha güçlü etkiye sahip olduğu ifade edilen nedokromilin terapötik değerlerinin birbirine benzediğini sadece öksürük skorunda nedokromilin daha etkin olduğunu tespit ettik. Bizim çalışmamızda nedokromilin, diğer çalışmalarda söz edilmeyen ilk haftalarda ve daha yüksek oranda etki göstermesi özelliği tespit edildi. Gerçekte nedokromil kromolinden çok daha kısa sürede etkisini maksimuma çıkarmıştı. Ancak 6. haftaya ulaşıldığında -başlangıca göre- öksürük skoru dışında tüm semptom skorları, sabah-akşam PEF değerleri, SFT'leri, β_2 stimulan ihtiyacının azaltılması iki ilacın birbirinden farksız olduğu ortaya koydu.

Sonuçta görülen bu benzer etki nedeniyle, nedokromilin ülkemiz şartlarında maliyetinin kromoline göre oldukça yüksek olması, ağızda hoş olmayan tat değışikliğinin daha fazla görölmesi tespit edilen dezavantajlardır. Ancak, hızlı ve kısa zamanda, daha güçlü etki elde edilmek istendiğinde, nedokromil kromolinin iyi bir alternatifi olarak tercih edilebilir.

Ö Z E T

İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon, Klinik İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalında yapılan bu çalışmaya; astım bronşiale ön tanısı ile polikliniğimize sevk edilen hastalardan, 15 günlük çalışma öncesi dönem sonrasında, hafif ve orta dereceli astım tanısını alan 47 çocuk alındı. 7 olgu çeşitli nedenlerle çalışmadan ayrıldı. 40 hastadan 20 tanesine nedokromil 4x4 mg, diğer 20 tanesine kromolin 4x2 mg vererek 6 hafta süreyle izledik. İzlem süresince olgular günlük öksürük skoru, sabah tıkanıklığı skoru, gece semptom skoru, gündüz semptom skoru ve toplam semptom skoruyla, evde sabah-akşam PEFR ölçümü, çalışmanın başlangıcında ve sonunda SFT ile takip edilip değerlendirildi.

Her iki ilaç grubundaki olguların genel özellikleri birbirine benzemekteydi. Olguların tartı ve boy persentillerinin genelde 50. persentilin altında olması dikkatimizi çekti. Ayrıca her iki gruptaki olguların evlerinde yüksek oranda sigara içilmesi tespit edildi.

Her iki gruptaki hastalar iki ilacı da genelde iyi tolere ettiler. Yan etki dolayısıyla hiçbir hasta çalışmayı terketmedi. Nedokromil grubunda % 15 oranında görülen ağızda hoş olmayan tat değişikliği, önemli sorun teşkil etmezken, hastalar ilacın maliyetinin yüksekliğini sıkça gündeme getirdiler. Her iki ilaç grubunda en sık görülen yan etki olan öksürük, iler-

leyen haftalarda kendiliğinden geçti.

Her iki ilaç grubunda da takip edilen parametreler 1. haftadan itibaren iyileşmeye başladı. Ancak bu iyileşme ilk haftalarda nedokromil grubunda daha hızlı ve daha yüksek orandaydı. 6. haftanın sonunda öksürük skoru hariç iki ilaç arasında anlamlı fark yoktu. Günlük PEFR ölçümlerinde de nedokromil ilk haftalarda daha erken ve yüksek oranda iyileşme sağladı. Fakat sonuçta iki ilaç arasında anlamlı fark yoktu. Benzer şekilde FVC, FEV₁ değerlerindeki artış ve haftalık β_2 stimulan kullanımının azalması konusunda başlangıca göre iki ilaç arasında anlamlı fark yoktu.

Sonuçta, her iki ilacın astımın tedavisinde benzer etkilere sahip olduğunu, sadece öksürük skorunun nedokromil ile daha fazla iyileştiğini tespit ettik. Ancak nedokromilin ilk haftalarda daha hızlı ve yüksek oranda iyilik sağlaması nedeniyle çabuk ve güçlü etkinin istendiği olgularda nedokromilin kromoline iyi bir alternatif olacağını söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

- 1- Goldenhersh MJ, Rachelefsky GS: Childhood asthma: Overview Pediatric in Review 1989; 8:227-233.
- 2- Bierman CW; Pearlman DJ: Asthma in Chernick V, Kending EL (eds). Disorders of the Respiratory Tract in Children WB. Saunders Company, 1990 pp.557-601.
- 3- Goldenhersh MJ, Rachelefsky GS: Childhood asthma: Management, Pediatrics in Review 1989: 10(9) 259-267
- 4- Barnes P: A new approach to the treatment of asthma. N.Eng. J. Med 1989; 321:1517-1527.
- 5- Gail G, Shapiro,MD. Childhood asthma: Update. Pediatrics in Review 1992:11 403-411.
- 6- Sheffer AL. et al. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Heart, Lung and Blood Institute. National Asthma Education Program. Expert Panel Report January 17, 1990.
- 7- D.Cypcar,MD. J. Stark,MD, PhD. R.F.Lemanske MD. Pediatric. Clinics of North America Volum 39(11)1259-1273, 1992.

- 8- Aquilina AT, Hall WJ, Douglas RG et al: Airway reactivity in subjects with viral upper respiratory tract infections. *Am. Rev. Respir Dis.* 122:3, 1990.
- 9- Mertsola J., Ziegler T. Ruuskanen O, et al. Recurrent wheezy bronchitis and viral respiratory infection. *Arch Dis Child* 66:124, 1991.
- 10- Welliver RC, Sun M, Rignaldo D, et al: Predictive value of respiratory syncytial virus specific IgE response for recurrent wheezing following bronchitis. *J. Pediatrics* 109:776, 1986.
- 11- Wegner LD, Gundel RH, Reilly P, et al: Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the pathogenesis of asthma: *Science* 247:456, 1990.
- 12- Martinez F. Cline M, Burrows B. Increased incidence of asthma in children of smoking mothers. *Pediatrics* 89:21, 1992.
- 13- Eliason O, Scheizer HH, de Graff AC Jr.: Morbidity in Asthmatics in relation to the menstrual cycle. *J. Allergy Clin Immunol* 77:87, 1986.
- 14- Greenberger PA, Patterson R. Management of asthma during pregnancy. *N. Eng. J. Med* 312:887 1985.
- 15- Peyton A, Eggleston: *Exercise - Induced Asthma Childhood Asthma: Pathophysiology and Treatment Second Edition* 15:429-441, 1993.
- 16- Malcolm Hill, Pharm D, Stanley J. Szeffler MD and Gary L Larsen MD. *Pediatric Clinics of North America* Volum 39 1212-1213 1992.
- 17- Kaliner M: Asthma and mast cell activation. *J. Allergy Clin Immunol* 83:510-520 1989.
- 18- Piacentini GL, Kaliner MA: The potential roles of leukotrienes in bronchial asthma. *Am. Rev. Respir Dis* 143 596-599, 1991.

- 19- J.A. Robert, and S.T.Holgate: Asthma: Basic mechanisms. Childhood asthma pathophysiology and treatment second edition. Tinkelman David G. and Charles K. Naspitz page 10-12, 1993.
- 20- Hopp RJ. Townley RG. Biven RE, Beytra AK, Nair NM. The presence of airway reactivity before the development of asthma. Am. Rev. respir Dis. 141:2-8, 1990.
- 21- A.K. Bewtra and R.G. Towley: Bronchial hyperresponsiveness in normal and asthmatic children. Childhood Asthma pathophysiology and treatment second edition p.30-37, 1993.
- 22- Venge P, kokansson L. Current understanding of the role of the eosinophil granulocyte in asthma. Clin Exp. Allergy 21: Supplement 3. 31-37, 1981.
- 23- Durham SR, Cookson WO, Favia J, Croddock CF, Benson MK. Basic mechanisms in allergen induced late asthmatic responses. Clin Exp. Allergy 19:117A, 1989.
- 24- Barres PJ. Muscarinic Subtypes: Implications for lung disease. Thorax 44:161-167 1989.
- 25- Skimer C, Gaddie J, Palmer K.N.V. et al. Comparison effect and metoprolol and propranolol on asthmatic airway obstruction. BMJ 1:154, 1986.
- 26- Barnes PJ: Asthma an axon reflex. Lancet 1:242-244, 1986.
- 27- Belvisi MG, Stretton CD, Yaroud M, et al: Nitric oxide is the endogenous neurotransmitter of bronchodilator nerves in asthma. Eur. J. Pharmacol 210:221-222 1992.

- 28- Palmer JBD, Cuss FMC, Warren JB, Barnes PJ: The effect of infused vasoactive peptide on airway function in normal subject. *Thorax* 41:663-666, 1986.
- 29- Gordon R, Bloomberg MD and Robert C, Strunk MD, Crisis in asthma care. *Pediatric Clinics of North America* 6:1121 p.1235-1236 1992.
- 30- Bronnimann S, Burrows B. A prospective study of the naturel history of asthma: Remisyon and Relapse rates: *Chest* 90, 480-484, 1986.
- 31- Kelly WJW, Hudson F, Phelan PD, et al: Childhood asthma in adult life: A further study at 28 years of age. *BMJ* 294:1060-1062, 1987.
- 32- Zimmerman B, Stringer D, Fenny S, et al: Prevalence of abnormalities found by Sinus X-rays in Childhood asthma. Lack of relation to severity of asthma. *J. Allergy Clin Immunol* 80:268-1987.
- 33- Gary A, Mueller MD and H.Eigen,MD: Pediatric pulmonary function testing in Asthma. *Pediatric Clinics of North America*, 1243-1256, 1992.
- 34- American Thoracic Society. Standardization of spirometry 1987. Update *Am. Rev respir Dis*, 136:1285-1298, 1987.
- 35- Hargreave FE, Dolavich J. Newhouse MT: The assesment and treatment of asthma. A corference report *J. Allergy Clin Immunol* 85:1098-1111, 1990.
- 36- Nelson Textbook of Pediatrics ed. R.E.Behrman,R.M Kliegman W. Nelson V.C. Vaughan III - 14th ed. p.579-584, 1992.
- 37- Naspitz et al. Ketotifen Childhood asthma. Pathophysiology and treatment ed by David G. Tinkelman Page 348-350, 1993

- 38- Barnes PJ: Effect of corticosteroids on airway hyperresponsiveness. *Am. Rev. Respir Dis* 141:570-576 1990.
- 39- J.O.Warner, M. Götz, C.I. Landau, P. Ivison, A.D. Milner, S. Pedersen and M. Silverman: Management of Asthma: a consensus statement. *Archives of Disease in Childhood* 1989, 64 1065-79.
- 40- M.D. Griffin, N. Mac Donald E.R. Fadden. Short and long term effect of Sodium Cromoglycate on the airway reactivity of asthmatics. *J. Allergy Clin. Immunol* 71:33, 1983.
- 41- Naspitz et al. Nedocromil: Childhood asthma: pathophysiology and treatment ed. by David G. Tinkelman p.346-347, 1993.
- 42- B.Callaghan MB, N.C.Teo, MB, and L. Clancy MD: Effects of the Addition of Nedocromil sodium to Maintenance Bronchodilator therapy in the management of Chronic Asthma, *Chest* 1992:101:787-792.
- 43- J.N.Fink, M.D. S. Forman MD. W.S. Silvers MD: A double-blind study of the efficacy of nedocromil sodium in the management of asthma in patients using high doses of bronchodilators. *J. Allergy Clin Immunol* 1994:94 473-481.
- 44- S.I. Wasserman MD, CT. Furukawa MD. SI. Henochowicz. Asthma Symptoms and airway hyperresponsiveness are lower during treatment with nedocromil sodium than during treatment with regular inhaled albuterol. *J. Allergy Clin Immunol* 1995:95; 541-547.
- 45- S. Malhotra, D. Gribben D. Hadder: Nedocromil sodium, a new drug for the management of bronchial asthma. *Thorax* 1984 39:809-812.
- 46- U.G. Svendsen, MD. L. Frolund, M.D. F. Madsen MD. A comparison effects of nedocromil sodium and beclomethasone dipropionate on pulmonary function, symptoms and bronchial responsiveness in patients with asthma. *J. Allergy Clin Immunol* 1989:84:224-231.

- 47- C.S.Wang,S. Cooper J.R. Britton: Steroid sparing effect of nedocromil sodium in asthmatic patients an high doses of inhaled steroids. Clinical and Experimental Allergy 23 pp.370-376, 1992.
- 48- H.J.Schwartz MD. J.P.Kemp MD: Hihglights of the nedocromil sodium clinical study presentations. J. Allery Clin Immunol. 92:204-209, 1983.
- 49- F.M de Benedictis MD. G.Tuter MD. Comparison of the protective effects of cromolyn sodium and nedocromil sodium in the treatment of exercise-induced asthma in children J.Allergy Clin Immunol 1994:94:684-688.
- 50- P.Creticos MD, J.Burk MD. The use of twice daily nedocromil sodium in the treatment of asthma J.Allergy Clin Immunol 1995; 95:289-836.
- 51- N.Cirimi, F.Palermo R.Oliveri: Nedocromil sodium bronchoconstriction induced by inhale NKA. Clinical and Experimental Allergy 1992 22, p.75-81.
- 52- C.Mirone, A.Fontana: Effects of nedocromil sodium on bronchospasm and HS-NCA release induced by allergen inhalation in asthmatic patients. Clinical and Experimental Allergy 1994, 281-287.
- 53- Drugs 1989:37 (Suppl):63-8.
- 54- Drugs 1993 May: 45(5) 693-715.
- 55- Gonzales JP, Brogden RN. Nedocromil sodium. Drugs 34:560-577, 1987.
- 56- Okayama Y., Benyon RC, Rees PH, Lowman MA. Inhibition profiles of sodium cromoglicate and Nedocromil sodium on mediator release from mast cells of human skin, lung, tonsil, adenoid and intestine. Clinical and Experimental Allergy 22:401-409, 1992.

- 57- Sant JC, Bell EH. The long term effect of nedocromil sodium on the maximal degree of airway narrowing to methacholine in atopic asthmatic subjects. *Clinical and Experimental Allergy* 22:554-560, 1992.
- 58- Aalbers R, Kaufman HF. The effect of nedocromil sodium on the early and late reaction and allergen-induced bronchial hyperresponsiveness. *Journal Allergy and Clinical Immunology* 87:993-1001, 1991.
- 59- Abraham WM, Ahmed A. Airway effects of inhaled bradykinin, substance P, and neurokinin A in sheep. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 87:577-567, 1991.
- 60- Richard R, Phillips GD. Nedocromil sodium is more potent than sodium cromoglycate against AMP-induced bronchoconstriction in atopic asthmatic subjects. *Clinical and Experimental Allergy* 19:285-291 1989.
- 61- Crimi E, Brusasco V, Crimi P. Effect of nedocromil sodium on the late asthmatic reaction to bronchial antigen challenge. *J. of Clinical Allergy and Immunology* 83:985-990, 1989.
- 62- Di Maria GU, Bellofiore S. Nedocromil sodium inhibits the increase in airway reactivity induced by platelet activating factor in humans. *Chest* 102:123-128, 1992.
- 63- Rebuck et al. A 3 month evaluation of the efficacy of Nedocromil sodium in asthma. Canadian multicenter study group. *J of Allergy and Clinical Immunology* 85:612-617, 1990.
- 64- Crimi E et al. Nedocromil sodium versus theophylline in the treatment of bronchial asthma. *J. of Allergy and Clinical Immunology Suppl.* 328-1991.
- 65- Cherniack RM, Wasserman SI et al. A double blind multicenter group comparative study of the efficacy and safety of nedocromil sodium in the management of asthma. *Chest* 97:1299-1306, 1990.

- 66- Johnson ME, Lloyd HC. Salmeterol Xinafoate: A Comparison with nedocromil sodium in patients with mild asthma. Abstract. Thorax 47:883:1992.
- 67- Harper GD, Neill P. et al. A comparison of inhaled beclomethasone dipropionate and nedocromil sodium as additional therapy in asthma. Respiratory Medicine 84:463-469, 1990.
- 68- Bergman K.Ch. et al. A placebo-controlled blinded comparison of nedocromil sodium and beclomethasone dipropionate in bronchial asthma lung (suppl) 168, 230,239, 1990.
- 69- Lal S. Dorow PD. et al. Nedocromil sodium is more effective than cromolyn sodium for the treatment of chronic reversible obstructive airways disease. Chest 104 438-447, 1993.
- 70- Orefice U et al. A long term treatment with sodium cromoglicate, nedocromil sodium and beclomethasone dipropionate reduces bronchial hyperresponsiveness in asthmatic subjects. Respiration 59, 97-101, 1992.
- 71- Boldy D. Ayres JG. Nedocromil sodium and cromoglycate in patients over 50 years of age with reversible air flow obstruction. Thorax 44:3629, 1989.
- 72- Armenio L, Baldini G. et al. Double-blind, placebo controlled study of nedocromil sodium asthma. Archives of Disease in Childhood 8:193-197, 1993.
- 73- Businca L. et al. A double-blind placebo-controlled study to assess the efficacy of nedocromil sodium in the management of childhood grass-pollen asthma. Clin and. Exp; Allergy 20:683-688, 1990.

- 74- Richard A. et al. An overview of human safety data with nedocromil sodium. *J. Allergy Clin. Immunology* 32:202-204, 1993.
- 75- Bruce Clark. General pharmacology; pharmacokinetics, and toxicology of nedocromil sodium. *J. Allergy Clin. Immunology* 92:200-202, 1993.
- 76- Neyzi O: Büyüme ve Gelişme: Neyzi O, Ertuğrul T: *Pediatric Clit I.* 1993. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul ss.69-102.

