

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

**BİR ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRÜ OLAN
ENALAPRİLİN SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ VE BRONŞ
HİPERREAKTİVİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr.Tunçalp Demir



İstanbul-1994

TEŞEKKÜR

Bilgi ve deneyimleriyle uzmanlık eğitimime katkıları olan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Kemal Sözer'e, Prof. Dr. Müzeyyen Erk'e, Prof. Dr. Sema Umut'a, Doç. Dr. Mustafa Yaman'a, Doç. Dr. Ahmet Rasim Küçükusta'ya, Doç. Dr. Günseli Yılmaz'a, Doç. Dr. Gül Öngen'e;

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda değerli bilgilerinden yararlandığım ve tezimin yapılma sürecinde demokrat bir ortamda çalışmamı sağlayan Doç. Dr. Nurhayat Yıldırım'a;

Her zaman dostluklarını ve yardımlarını gördüğüm Doç. Dr. Nail Yılmaz'a, Doç. Dr. Birsen Sipahioğlu'na ve Doç. Dr. Bilun Gemicioğlu'na;

Tezim sırasındaki yardımlarından dolayı Solunum Laboratuvar'ı sorumlusu Dr. Yakup Coşkun'a;

Bilgisayar düzenlemelerini yapan Dr. Levent ve Sema Saltık'a ;

Değerli görüş ve eleştirileri ile tezime katkıda bulunan Doç. Dr. Aydın Barlas'a;

Çalışma yaşantım süresince her türlü yardımlarını esirgemeyen tüm doktor, hemşire, laborant ve personel arkadaşlara;

*Ve tezim süresince her türlü desteği veren eşime ;
teşekkür ederim.*

Dr. Tunçalp Demir

İÇİNDEKİLER

Sayfa

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
YÖNTEM VE GEREÇLER.....	16
BULGULAR.....	18
TARTIŞMA.....	37
SONUÇ.....	44
ÖZET.....	45
KAYNAKLAR.....	46

GİRİŞ VE AMAÇ

Renin-Anjiotensin sistemi organizmada arteryel kan basıncı ve sıvı-elektrolit dengesi üzerinde etkin olan önemli bir mekanizmadır. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim (Angiotensin Converting Enzyme = ACE ; Kininaz II), bu sistem içinde anjiotensin I'in, anjiotensin II'ye dönüşümünü sağlayan glikoprotein yapıda bir metalloproteazdır. ACE aynı zamanda organizmada güçlü vazodilatatör etkisi olan kininlerin inaktivasyonunu sağlayan enzimdir (Kininaz II) (1,2). Anjiotensin II adrenal korteksin zona glomerulozasına etki edip aldosteron sentez ve salgısını artırarak sodyum (Na) tutulumunu sağlar. Anjiotensin II aynı zamanda organizmadaki en güçlü vazokonstriktör maddedir. ACE inhibisyonu ile organizmada Na tutulumu azalacak ve kardiyovasküler sistemde vazokonstriksiyon yerine vazodilatasyon etkin olacaktır (3,4)

İlk kez 1971 yılında ACE'yi inhibe edici bir maddenin (SQ 20881) bulunmasından sonra günümüze kadar çok sayıda ACE inhibitörü kullanıma girmiştir (5). ACE inhibitörleri son yıllarda hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliğinin tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmaya başlamışlardır.

Klinik kullanımdaki artışla birlikte bu ilaçların çeşitli yan etkileri görülmeye başlanmıştır. Kemik iliği supresyonu, miyeloid hipoplazi, nötropeni, agranülositoz, böbrek yetmezliği, proteinüri, hiperpotasemi, immün kompleks glomerulonefriti, cilt döküntüleri, tat duyusunda bozulma, mukoza ve ciltte anjiyoödem, ağızda aftöz ülserler ve irritatif öksürük bildirilen yan etkiler arasındadır (3,4). İlk kez 1985 yılında kaptoprile bağlı bildirilen öksürük olgusundan sonra, ACE inhibitörlerine bağlı çok sayıda öksürük olgusu yayınlanmıştır (6). Yine bazı olgularda ortaya çıkan öksürüğün bronş hiperreaktivitesindeki artışla birlikte olduğunun bildirilmesi, bu ilaçların özellikle astmatik hastalarda kullanımını tartışmalı duruma getirmiştir.

Bu çalışmamızda bir ACE inhibitörü olan enalaprilin kısa süreli kullanım sonucu solunum fonksiyon testleri ve bronş hiperreaktivitesi üzerine etkilerini inceledik.

GENEL BİLGİLER

Anjiotensinler ve kininler insan organizmasında önemli etkileri olan peptid yapılı otokoidlerdir. Birinci gruptaki peptidlerden anjiotensin II gerçekte hormonal ve parakrin fonksiyon yapar; en güçlü vazokonstriktör maddelerden biridir ve aynı zamanda büyüme faktörüdür. İkinci grupta ise en güçlü vazodilatör madde olan bradikinin bulunur. Bu iki grup madde organizmada renin-anjiotensin ve kallikrein-kinin sistemlerini oluştururlar. Bu iki sistem ise birbiriyle ilişki içindedir. ACE her iki sistem üzerine de etkilidir (Şekil 1). Renin-anjiotensin sisteminde anjiotensin I' i , anjiotensin II'ye dönüştürürken, kallikrein-kinin sistemindeki kininlerin ise inaktivasyonunu sağlar (3,4).

RENİN-ANJİOTENSİN SİSTEMİ

Organizmada sıvı-elektrolit dengesi ve hemodinamiğin düzenlenmesini sağlayan en önemli mekanizmadır. Düşük kan hacmi, böbrek kan akımının azalması ve plazma sodyum düzeyinin düşmesi sistemi aktive ederken, kan basıncı ve kan hacminin azalması ile sodyum retansiyonu sistemin inaktivasyonuna yol açar.

Renin sistemin başlatıcı maddesidir. Prorenin denen inaktif şeklinde kallikreinin etkisi ile aktif şekline geçen renin, anjiotensinojene etkiyerek, anjiotensin I' e dönüşümünü sağlar. ACE ise anjiotensin I' i anjiotesin II'ye dönüştürür. Anjiotensin II organizmada en güçlü vazokonstriktör

maddelerden biridir, aynı zamanda aldosteron üzerinden sodyum tutulumunu artırarak kan basıncının yükselmesine katkıda bulunur. α -Aminopeptidaz anjiotensin II'yi anjiotensin III'e çevirir. Anjiotensin III de anjiotensin II gibi etkin bir maddedir ve kan basıncının artışına yol açar anjiotensinaz denen enzimler anjiotensin II ve III'ün yıkımını ve böylece inaktivasyonunu sağlarlar (4).

Organizmada anjiotensin üreten iki sistem vardır.1)Hormonal renin-anjiotensin sistemi. 2)Doku renin-anjiotensin sistemi.

1.Hormonal renin-anjiotensin sisteminde;böbreklerde juxtaglomeruler hücrelerden salgılanan renin,plazmadaki anjiotesinojene etkiyerek anjiotensinlerin oluşumunu başlatır.

2.Doku renin-anjiotensin sistemi:Damar endoteli ve damar çeperindeki diğer hücrelerde, atrium ve ventrikül miyokardı içinde, adrenal korteks, beyin, göz, testis vb gibi bazı dokularda yerleşmiştir. Buralardaki hücrelerde renin, anjiotensinojen ve ACE biyosentezini kodlayan genlerin ve mRNA'ların varlığı gösterilmiştir.Bu iki sistem birbirinden görece bağımsız çalışır.Plazma renin yada anjiotensin düzeyi yalnız hormonal renin-anjiotensin sisteminin etkinlik düzeyini yansıtır (4).

Anjiotensinojen: (renin substratı)

Molekül ağırlığı 52000-66000 dalton arasında olan glikoprotein yapısında bir moleküldür.Plazmada α 2-globulin fraksiyonunda bulunur. Dolaşımdaki anjiotensinojenin önemli kısmı karaciğer kaynaklıdır. 14 aminoasit içeren anjiotesinojene reninin etkisi ile bir dekapetit olan anjiotensin I oluşur.Anjiotensinojenin karaciğerde yapımı; kortikosteroidler, östrojenler ve anjiotensin II tarafından artırılır (7).

Renin:

35000-42000 dalton molekül ağırlığında, glikoprotein yapıda bir asit proteazdır. Önemli bir kısmı böbrekte juxtaglomerüler hücrelerde sentezlenir, ancak diğer birçok dokuda da sentezlendiği gösterilmiştir. Dolaşımdaki

reninin ~%90'ı inaktif prorenin şeklinde bulunur. Prorenin; kallikrein, plazmin, katepsin D, tripsin gibi proteazlarla ve bir prokallikrein aktivatörü olan Hageman faktörü ile aktive edilerek renine dönüşür. Görüldüğü gibi reninin ve kininlerin aktivasyonunda ortak yönler bulunmaktadır (prokallikrein). Renin anjiotensinojeni leu-10 ve leu-11 arasından hidrolize ederek 10 aminoasitli anjiotensin I'in oluşumunu sağlar (4,7).

ACE: (peptidil dipeptidaz, kininaz II)

Glikoprotein yapıda çinko içeren bir metalloproteazdır. Molekül ağırlığı 130000-160000 dalton arasında değişmektedir. Esas olarak akciğerlerde damar endotel hücrelerinin membranı üzerinde yerleşmiştir. Ayrıca böbrekte glomerul endotelinde, juxtaglomeruler hücrelerde, proksimal tubulus fırçası kenar hücrelerinde ve doku renin-anjiotensin sisteminin bulunduğu hücrelerde bulunur (3,4).

En önemli substratı anjiotensin I'dir. ACE, anjiotensin I'in karboksil ucundan iki aminoasit (histidin-lösin) kopararak bir oktapeptid olan anjiotensin II'nin oluşumunu sağlar. Ayrıca ACE kalikrein-renin sistemine de etki ederek, kininlerin inaktivasyonunu sağlar. Bu inaktivasyon bradikininin karboksil ucundan iki aminoasit (fenilalanin-arginin) koparılması yoluyla olur. Bu nedenle ACE'e kininaz II adı da verilir. Yine ACE'in, enkefalinlerin ve substans P'nin metabolizmasında yeri vardır. Ancak bu son ikisinin fizyolojik önemi kesin değildir (7).

Anjiotensin II:

Renin-anjiotensin sisteminin asıl etkin maddesidir. En önemli etkileri kardiyovasküler sistem ve adrenal kortekste aldosteron yapımı üzerinedir. Anjiotensin II hedef hücrelerdeki etkisini anjiotensin reseptörleri aracılığıyla yapar. İki çeşit anjiotensin reseptörü vardır. AT1 ve AT2 tipi reseptörler. AT1 tipi reseptörler adenil siklaz inhibisyonu ile etki ederken,

AT2 tipi reseptörler guanilat siklaz inhibisyonuna ve hücre membranındaki potasyum kanallarının kapanmasına yol açarlar (4).

Anjiotensin II bilinen en güçlü vazokonstriktör maddelerden biridir. Özellikle arterioller ve prekapiler sfinkterleri daraltarak total periferik damar direncini artırır ve böylece kan basıncını yükseltir. Kan basıncını yükseltici etkisi noradrenalinden 40 kez fazladır. Anjiotensin II postkapiler venüllerin endotel hücrelerini büzerek hücrelerarası porusları açar ve böylece kapiller permeabiliteyi de artırır (4).

Normal bir kimsede sodyum dengesi bozulmamışsa, renin-anjiotensin sisteminin damar tonusunun idamesine yada daha genel bir deyimle kardiyovasküler homeostazise katkısı önemsizdir. Bu durumda deneğe anjiotensin antagonisti ilaç verilmesi kan basıncında belirgin bir düşme yapmaz (4).

Adrenal korteksin zona glomerulozasındaki aldosteron sentez eden hücreler, vücutta anjiotensin etkisine en duyarlı hücre tiplerinden birini oluştururlar. Anjiotensin II aldosteron biyosentezinde kolesterolün pregnenolona, kortikosteronun da 18 hidrosikortikosterona dönüşümünü artırır. Bu etki kan basıncını etkilemeyecek kadar küçük dozlarda bile gerçekleşir. Böylece sodyum ve su dengesinin düzenlenmesinde önemli rol oynar(3,4).

Anjiotensin III:

α -aminopeptidaz enzimi, anjiotensin II'nin N-ucundaki aspartik asidi kopararak dezaspartil anjiotensin II yada diğer adıyla anjiotensin III'ü oluşturur. Anjiotensin III de anjiotensin II gibi vücutta etkin bir maddedir. Aldosteron sentezi üzerine etkisi anjiotensin II'ye yakındır (4).

Anjiotensinazlar:

Anjiotensin II ve III'ün yıkımı, anjiotensinazlar adı verilen üç ayrı enzim tarafından yapılır. Bunlar N-ucuna etkiyen α -aminopeptidaz (anjiotensinaz

A), C-ucuna etkiyen karboksipeptidaz (anjiotensinaz B) ve peptid zincirini herhangi bir yerinden koparan endopeptidaz (anjiotensinaz C) dir (4).

KİNİNLER

Organizmadaki bir grup vazodilatör peptidlerdir. Barsak üzerindeki kasıcı etkilerinin yavaş yada hızlı olmasına göre bradikininler ve taşikininler diye ikiye ayrılırlar. Bradikininlere üç ayrı örnek vardır; bradikinin, kalidin (lizil-bradikinin), ve metionil-lizil-bradikinin. Taşikininlere örnek olarak ise nörokinin A, B ve substans P sayılabilir. -Aslında substans P'nin bir kinin yada otakoidden çok bir nöromediyatör ve barsak hormonu olduğu gösterilmiştir-(4,7).

Kininler plazma ve dokularda kininojenler adı verilen özel α -globulinlerin kallikreinler tarafından hidrolizi sonucu oluşurlar. İnsanda iki farklı tip kininojen bulunur:

1.Yüksek molekül ağırlıklı kininojen. Molekül ağırlığı 110000 - 200000 dalton kadardır. Plazmadan dışarı çıkamaz.

2.Düşük molekül ağırlıklı kininojen. Molekül ağırlığı 48000 - 70000 daltondur. Olasılıkla kapillerlerden dışarı çıkar, diğer dokularda kinin sentezinde kullanılır (4,7).

Kallikreinler:

Kininojenden kinin oluşturan kallikreine kininojenaz adı da verilir. Bu enzimin doku ve plazma kallikreini olmak üzere iki tipi vardır. Plazma kallikreini karaciğerde, doku kallikreini ise bulunduğu dokunun hücrelerinde yapılır.

Kallikreinler doku ve plazmada inaktif şekilleri olan prekallikreinler şeklinde bulunur. Prekallikrein; tripsin, Hageman faktörü ve kallikreinin kendisi tarafından aktive edilerek kallikrein şekline dönüşürler (8).

Kallikreinin, kininlerin aktivasyonu dışında proreninin renine dönüşümünü de sağladığı gösterilmiştir. Ancak bunun fizyolojik önemi belirsizdir.

Kininojenlerden doku kallikreini tarafından oluşturulan kinin esas olarak kallidindir; plazmada ise plazma kallikreini tarafından esas olarak bradikinin oluşturulur (4,7).

Kininazlar:

Kininler dokuda ve plazmada çeşitli proteolitik enzimler tarafından yıkılarak inaktive edilirler. Kininler kininaz I ve kininaz II diye adlandırılan iki farklı grup enzim tarafından yıkılırlar. C-ucundaki arginini kopararak etki eden plazma karboksipeptidaz N, membrana bağlı karboksipeptidaz M (CPM) ve deamidaz kininaz I olarak adlandırılırken, yine C-ucundan fenialanin ve arginini birlikte koparan ACE ve nötral endopeptidaz (NEP) kininaz II olarak adlandırılırlar (9). Akciğerlerden kanın geçişi sırasında kininlerin %80-95'i inaktive edilir (4). İnaktivasyonun %90'ından kininaz I sorumludur. Çeşitli ilaçlar tarafından kininazların inhibisyonu, kininlerin etkilerini potansiyalize eder.

Kininlerin Etkileri:

Kininler etkilerini esas olarak kendilerine özgü reseptörler aracılığıyla yaparlar. Şu ana kadar ikisi iyi incelenmiş biri ise tartışmalı olan ve B₁,B₂,B₃ diye adlandırılan 3 tip kinin reseptörü belirlenmiştir (10). Kininler kısmen de fosfolipaz A₂ nin aktivasyonu ile prostoglandin sentezini artırarak etkirler (4).

1.Kardiyovasküler sistemde vazodilatasyon:En güçlü vazodilatör maddelerdir. Esas olarak arteriollerini gevşetirler. Bu etki kısmen direk, kısmen de PGE₂ üzerinden PGF_{2α} üzerinden de venlerde vazokonstriksiyon yaparlar (4).

2.Düz kaslarda spazm: Duodenum dışında tüm barsak kaslarını kasarlar. Bronş düz kasları üzerine de büzücü etkileri vardır. Astımlılarda

bronkokonstriksiyon yaparlar. B₂ reseptörlerinin uyarılması solunum yolları düz kasları üzerine güçlü vazokonstriktif etki gösterirken B₁ reseptörlerinin uyarılması zayıf vazokonstriktif etki görür. Trakea üzerine ise genişletici etkileri vardır. İnhalasyon yada intravenöz yolla verilen bradikininin kobaylarda bronkokonstriksiyon yaptığı ve bunun da bir bradikinin antagonisti olan Hoe 140 ile engellendiği gösterilmiştir (11). Yine spesifik bir nötral endopeptidaz antagonisti olan fosforamidon ve ACE inhibitörü kaptopril kobaylarda bradikinine karşı gelişen havayolu duyarlılığını arttırmaktadır (12).

3.Enflamatuar mediyatör salgılanmasını uyarırlar: PAF (Trombosit aktive edici faktör), peptidölökotrienler, LTB₄ (Lökotrien B₄) ve hidroksitetraenoik asit salınımı artar (8).

4.Duysal sinir uçlarını uyararak substans P gibi taşıkininlerin salgılanmasını arttırırlar. ACE inhibitörlerinin kobaylarda intravenöz olarak verilen substans P'ye karşı gelişen metakolin duyarlılığını hafif derecede arttırdığı gösterilmiştir (13).

5.Allerjik olaylarda enflamatuar cevaba katkıda bulunurlar. Antijenik bir uyardan sonra solunum yollarında kinin salgılandığı görülmüştür (8).

ACE İNHİBİTÖRLERİ

ilk kez 1971 yılında ACE inhibe edici bir maddenin (SQ 20881) bulunmasından günümüze dek çok sayıda ACE inhibitörü bulunmuş ve klinik kullanıma girmiştir.

ACE inhibitörleri genel olarak 3 kimyasal grupta toplanabilir.

1.Sülfidril grubu içerenler: Bu grupta klinik uygulamaya ilk girmiş olan kaptopril bulunur.

2.Karboksialkildipeptidler: Bu grupta enalapril, lizinopril, ramipril, silazapril, ve perindopril bulunur.

3.Fosfor içeren bileşikler: SQ 29852 ve fosinopril bu gruba örnektir. Bu iki bileşik henüz klinik kullanıma girmemişlerdir.

Enalapril:

Kaptoprilden sonra klinik kullanıma girmiş, ikinci ACE inhibitörüdür. Ön ilaç şeklindedir ve karaciğerde hidrolize olup asıl etken madde olan enalaprilat şekline dönüşerek etkisini gösterir. Oral kullanımdan sonra hızla emilir ve biyoyararlanımı besinlerden etkilenmez. Alımdan 3-4 saat sonra en yüksek plazma düzeyine ulaşır. Plazma yarı ömrünün uzun olması($t_{1/2} \approx 11$ saat) ve plazmada ACE'e güçlü bağlanması nedeniyle günde 1 yada 2 doz kullanımı yeterli olmaktadır. Piyasada enalapril maleat şekliyle bulunur ve günlük 5-40 mg total doz önerilmektedir. Klinik kullanım ve yan etkileri genel olarak diğer ACE inhibitörlerinden farklılık göstermez (3,4).

ACE İNHİBİTÖRLERİNİN GENEL ETKİLERİ VE KLİNİK KULLANIMLARI

ACE hem renin-anjiotensin hem de kallikrein-kinin sistemi üzerine etkili bir enzim olduğundan, bunun inhibisyonu her iki sistemi de etkileyecektir.

ACE inhibitörlerinin en önemli etkileri plazma ve dokularda anjiotensin II düzeyini azaltmalarıdır. Anjiotensin reseptörlerine dokunmazlar ve dışardan verilen anjiotensin II'nin etkisini azaltmazlar. Plazmada anjiotensin I ve renin düzeyini yükseltirler, bunun nedeni negatif feed-back inhibisyonunun kalkmasıdır. Aldosteron salgılanması, anjiotensin II düzeyinin düşmesi sonucu uyarı ortadan kalktığı için azalır ve plazma aldosteron düzeyi de düşer (4).

ACE enzim inhibisyonu kininlerin yıkılmasını azalttığı için ACE inhibitörleri vücutta oluşan yada dışarıdan verilen bradikininin vazodilatör, hipotansif ve diğer etkilerini potansiyalize ederler.

Sağlıklı ve tuz kısıtlaması olmayan deney hayvanları ve insanda ACE inhibitörlerinin sistemik kan basıncı üzerine etkileri çok az yada önemsizdir. Hipertansiyon olgularında ACE inhibisyonu sistemik arteriyel direç ile diastolik ve sistolik kan basıncını düşürür. Bu etki hem anjiotensin II'nin direk vazokonstriktör etkisinin inhibisyonu hem de aldosteron üzerinden sodyum

tutulunun engellenmesine bağlıdır. Aldosteron inhibisyonu potasyum tutucu diüretik kullanımı yada dışarıdan potasyum verilmesi gibi durumlar dışında belirgin hiperpotasemiye yol açmaz (3,4,5).

Konjestif kalp yetmezliği olgularında ACE inhibitörleri, kalbin afterload'unu azaltırken kardiyak output ve kardiyak indeksi artırırlar. Yine kalp hızında da düşme olur. Ayrıca bu hemodinamik etkilerinin dışında ACE inhibitörleri doğrudan kalp kasına etkiyerek sol ventrikül duvar kalınlığını ve hacmini azaltırlar. Bu nedenle son yıllarda hipertansiyonla birlikte olsun olmasın konjestif kalp yetmezliği olgularında ACE inhibitörleri kullanılmaya başlamışlardır (3,4).

Ayrıca yine diyabetik nefropatinin önlenmesi ve tedavisinde, kadınlarda postüral su ve tuz retansiyonuna bağlı idiyopatik ödemin ve skleroderma olgularında gelişen hipertansif krizin tedavisinde de kullanılmaktadırlar.

YAN ETKİLERİ

Bu ilaçların yan etkileri genelde ACE inhibisyonu sonucu ortaya çıkan değişikliklere bağlıdır.

İlk doz hipotansiyon ağır hipertansiyonlu ve diüretik kullanmakta olan hastalarda ciddi sorunlara neden olabilmektedir. Aynı sorun diüretik kullanan konjestif kalp yetmezliği olgularında da görülmektedir.

Bilateral renal stenozu olan hastalarda ACE inhibitörleri böbrek yetmezliğini arttırmaktadırlar.

Aldosteron düzeyindeki düşüşe bağlı olarak özellikle potasyum tutucu diüretik kullananlarda potasyum retansiyonu seyrek te olsa görülebilmektedir.

Yine seyrek fakat ciddi majör yan etkileri de proteinüri (>1g/gün) ile kemik ilği baskılanması ve nötropenidir. Nötropeni özellikle kollajen vasküler yada renal parenkimal hastalığa bağlı hipertansiyon olgularında bildirilmektedir.

Anjiyoödem, cilt döküntüleri, ağızda aftöz lezyonlar ve tad duyusunda bozulma bildirilen yan etkilerdendir (3,4).

ACE inhibitörlerinin solunum sistemi üzerine önemli yan etkileri de öksürüğe yol açmalarıdır. İlk kez 1985 yılında Seseko ve Kaneko tarafından kaptoprile bağlı geliştiği bildirilen öksürük olgusundan bu yana çok sayıda ACE inhibitörlerine bağlı öksürük olgusu yayınlanmıştır (6,14-23).

1988 yılında yapılan bir çalışmada öksürük prevalansı kaptopril için %11.5, enalapril için %24.7 ve silazapril için %13.3 olarak bildirilmiştir (24). 1991 yılındaki bir yayında ise aynı oranlar kaptopril için %0.5-2, enalapril için %1.3-2.2 ve lisinopril için %2.9-4.5 olarak bulunmuştur. 1992 yılındaki bir başka çalışmada ACE inhibitörlerine karşı öksürük sıklığı %7 ile %25 arasında bildirilmiştir (25).

ACE inhibitörlerine karşı gelişen öksürük genellikle boğazda gıcık tarzında başlayan, kuru, nonproduktif ve inatçı karakterdedir. Sıklıkla gece yada yatar pozisyonda artmaktadır. İlaça başladıktan sonra 24 saat ile bir kaç ay arasında ortaya çıkmaktadır ve ilacın kesilmesini izleyen bir kaç gün içinde kaybolmaktadır (26).

Öksürüğün nedeni olarak ACE inhibitörlerine karşı aşırı duyarlılık yada ACE inhibitörü kullanımı sonucu artan bradikinin, prostoglandinler ve substans P artışı düşünülmektedir (26).

ACE inhibitörlerine bağlı gelişen bu öksürüğe bronş hiperreaktivitesinin eşlik ettiği yada bronş hiperreaktivitesi oluşumuna bağlı olarak öksürük geliştiğini savlayan yayınlar vardır (27,28). Bazı yayınlarda ise daha önceden bronş hiperreaktivitesi pozitif olanlarda öksürüğün geliştiği ve bronş duyarlılığının arttığı bildirilmiştir (29). Yine bazı çalışmalarda ise ACE inhibitörlerinin SFT ve bronş hiperreaktivitesi üzerine etkisi olmadığı iddia edilmiştir (30,31).

BRONŞ HİPERREAKTİVİTESİ VE BRONŞ PROVOKASYON TESTLERİ

En son oluşturulan konsensusa göre astım; mast hücreleri ve eozinofilleri de kapsayan bir çok hücrenin rol oynadığı solunum yollarının kronik, enflamatuar hastalığıdır. Bu enflamasyon sonucunda sıklıkla spontan yada sağaltımla geri dönüşümlü olan solunum yolları obstriksiyonu

ve değişik uyarılara karşı solunum yolları duyarlılığında artış (Bronş hiperreaktivitesi) ortaya çıkar.(32)

Bronş hiperreaktivitesi solunum yollarının kimyasal, fiziksel,immunolojik yada farmakolojik uyarılara karşı gösterdiği aşırı yanıttır.

Bronş provokasyon testleri (BPT) ile bronş duyarlılığı incelenebilmektedir. Özellikle tipik astım anamnezi veren ancak SFT normal sınırlarda olan olgularda bronş aşırı duyarlılığının araştırması önem taşımaktadır.Yine değişik etkenlerin solunum yolları üzerine etkilerinin incelenmesi amacıyla da BPT yapılmaktadır (32).

Bronş provokasyon testleri; herhangi bir bronkokonstriktör maddenin bir nebülizer aracılığı ile artan dozlarda verilmesini izleyerek özellikle FEV₁ başta olmak üzere SFT'deki değişikliklerin belirlenmesi temeline dayanır (33).

BPT'leri kullanılan bronkokonstriktif ajana göre spesifik ve nonspesifik olmak üzere ikiye ayrılırlar. Spesifik BPT'de bronkokonstriktör ajan olarak hastada bronkokonstriksiyona yol açtığı düşünölen yada deri testlerinde (+) ve IgE düzeyleri yüksek bulunan allerjenler kullanılır.Ancak allerjenin doğrudan kendisi kullanıldığı için ciddi bronkokonstriksiyona neden olabilmektedir. Bu yüzden genelde deneysel amaçlı kullanılmaktadır.

BPT'de nonspesifik ajan olarak çok değişik madde kullanılabilir. Asetilkolin ilk kullanılmış olan nonspesifik ajandır. Karbamilkolin, metakolin, histamin, hipertonic tuz çözeltileri, prostaglandinler, lökotrienler, serotonin ve adenosin de nonspesifik ajan olarak kullanılabilir. Ancak rutinde en çok kullanılan iki ajan metakolin ve histamindir. Metakolin inhalasyonu bronş düz kasları üzerine etkili mediyatörleri uyarak bronkokonstriksiyona neden olmaktadır (34).

Nonspesifik ajanlar insanların tümünde bronkokonstriksiyona yol açmalarına karşın, astmatiklerdeki provokatif dozları normallere göre çok daha düşüktür. Örneğin astmatik olguların metakoline karşı 100-1000 kez daha duyarlı oldukları gösterilmiştir. Kullanılan her madde için yaklaşık astmatik normal sınır dozu vardır. Test en çok bu doza kadar (özel durumlar dışında) sürdürölür (35).

BPT'de FEV₁'de %20 düşüşe yol açan madde konsantrasyonuna PC₂₀ denir. PC₂₀ şu şekilde hesaplanır.

$$PC_{20} = \text{antilog} \left\{ \log c_1 + \frac{(\log c_2 - \log c_1)(20-R_1)}{(R_2-R_1)} \right\}$$

c_1 = sondan bir önceki madde konsatrasyonu

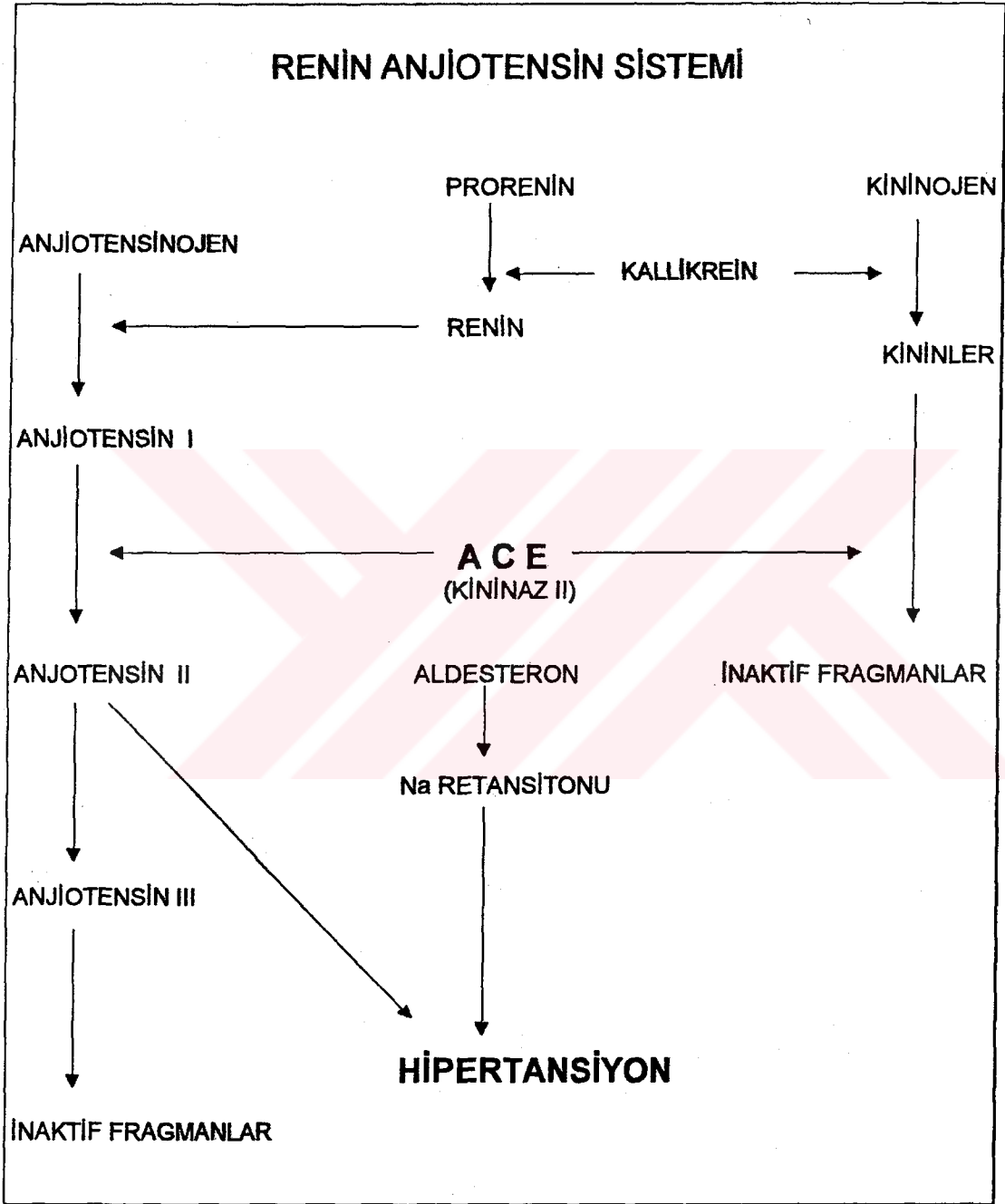
c_2 =son madde konsantrasyonu

R_1 = c_1 'den sonraki FEV₁'deki düşüş (%)

R_2 = c_2 'den sonraki FEV₁'deki düşüş (%)

PD₂₀ ise FEV₁'de %20 düşüşe yol açan kümülatif dozu gösterir. PD₂₀ hesaplanırken son doz PC₂₀ gibi hesaplanır ve o ana kadar ki kümülatif doza eklenir (34).

PC₂₀ ve PD₂₀ ik farklı şekilde değerlendirilir. Birincisinde kullanılan kontrol solusyonundan sonraki FEV₁'e göre %20 düşme değerlendirilir ki bu doğrudan kullanılan bronkokonstriktör maddeye karşı duyarlılığı yansıtır . İkincisinde başlangıç FEV₁'ine göre %20 düşüş değerlendirilir. Bunda ise aslında kontrol solüsyonu + bronkokonstriktör maddeye karşı toplam duyarlılık saptanmış olur (34).



Şekil 1 : Renin-anjiotensin sistemi.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmamıza Ekim 1993 - Nisan 1994 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (CTF) Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'na; öksürük, balgam ve soluk darlığı gibi pulmoner semptomlarla başvuran, yapılan solunum fonksiyon testleri ve PA akciğer grafileri normal sınırlarda bulunan ayrıca kardiyovasküler sisteme ait bir hastalığı bulunmayan , 14'ü kadın, 8'i erkek 22 olgu alınmıştır.

Olgulara başlangıçta Oxyconbeta bilgisayarlı kuru spirometre cihazı ile solunum fonksiyon testleri (SFT) yapılmıştır. Solunum fonksiyon testlerinde, en az üç kez çizilen eğrilerden en iyisi değerlendirmeye alınmış ve aşağıda açıklanan parametreler (FVC, FEV₁, FEV_{0.5}, PEF, MEMF, MEF₅₀, MIF₅₀, MEF₅₀/MIF₅₀, FIVC, FIV₁ ve PIF) değerlendirilmiştir.

-FVC:(Forced Vital Capacity = Zorlu Vital Kapasite)

Maksimum bir inspirasyon sonrası yapılan zorlu bir ekspirasyon ile çıkarılan soluk hacmidir.

-FEV₁:(Timed Forced Expiratory Volume = Zamanlı Zorlu Vital Kapasite)

Maksimum bir inspirasyon sonrası yapılan zorlu bir ekspirasyonun 1. saniyesinde çıkarılan hava miktarını gösterir.

-FEV_{0.5}: Zorlu ekspirasyonun 0.5'inci saniyesinde çıkarılan hava miktarıdır.

-PEF:(Peak Expiratory Flow = Zirve Akım Hızı) Maksimum bir ekspirasyon sırasındaki maksimum akım hızıdır. Hava yolları dışında ekspiratuar solunum kaslarının durumu hakkında da bilgi verir.

-MEMF:(Maximal Mid-Expiratory Flow = Maksimum Ekspiryum Ortası Akım Hızı)=(FEF₂₅₋₇₅ =Forced Mid-Expiratory Flow)

Zorlu vital kapasitenin %25'i ile %75'i arasındaki maksimum akım hızını gösterir.

-MEF₅₀:(Maximum Expiratory Flow) Zorlu vital kapasitenin %50'sinin ekspire edildiği andaki akım hızıdır.

-FIVC:(Forced Inspiratory Vital Capacity = Zorlu Inspiratuar Vital Kapasite) Zorlu bir ekspiryum sonrası yapılan zorlu inspiryumla inhale edilen hava miktarıdır.

-FIV₁:(Timed Forced Inspiratory Flow = Zamanlı Zorlu Inspiratuar Vital Kapasite) Zorlu bir ekspiryum sonrası yapılan maksimum inspirasyonun 1. saniyesinde inhale edilen soluk hacmidir.

-PIF:(Peak Inspiratory Flow = Zirve Inspiratuar Akım Hızı) Zorlu bir inspirasyon sırasındaki maksimum akım hızıdır.

-MIF₅₀:(Maximal Inspiratory Flow) Zorlu inspiratuar vital kapasitenin %50'sinin inspire edildiği andaki inspiratuar akım hızıdır.

-PD₂₀ :(Provokatif Doz) FEV₁'de %20 düşmeye yol açan kümülatif metakolin dozu.

Yine başlangıçta Minato, Autospiro AS-600 kuru spirometre cihazı ve inhalasyon süresini, sayısını, ve her pafındaki ilaç miktarını ayarlamaya olanak veren, Mediprom FDC-68 dozimetre cihazı kullanılarak metakolin inhalasyonu ile Bronş Provokasyon testi (BPT) yapılmıştır. Bronş provokasyon testinde kontrol solüsyonu olarak distile su kullanılmıştır. Distile su inhalasyonundan 90 saniye(sn) sonra SFT tekrarlanmıştır. Daha sonra 100 µg metakolin dozu ile başlanıp 4 dakikada aralarla FEV₁ tayin edilip, doz artırılmıştır. Olgulara kümülatif doz olarak sırayla 0.1, 0.2, 0.4, 0.8, 1.6, ve 3.2 mg metakolin inhale ettirilmiştir. Kontrol solüsyonu sonrasındaki FEV₁'e göre %20 düşüş (PD₂₀) saptanana yada kümülatif doz 3.2 mg'a kadar test sürdürülmüştür (36).

Olgular başlangıçtaki BPT sonuçlarının pozitif yada negatif olmasına göre iki gruba ayrılmıştır. Her iki gruba çift kör olarak birer hafta süre ile enalapril 10 mg/gün (2x5mg) ve plasebo uygulanmıştır. Olgulara ilaç yada plasebo kullandıkları 7. günde SFT ve BPT yinelenmiştir. Enapril ve plasebo kullanımları arasında birer hafta ara verilmiştir.

Bulgular aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiş, iki grubun karşılaştırılması student-t testi ile, aynı grup içindeki sonuçların karşılaştırılması ise eşli-t testi ile yapılmıştır.

BULGULAR

I. BAŞLANGIÇ DEĞERLERİ

YAŞ VE CİNSİYET:

Çalışmaya alınan 22 olgunun 14'ü kadın 8'i erkek idi. Olguların yaş ortalaması ise 29.27 ± 9.10 idi. Olguların 10'unda başlangıç BPT (+), 12'sinde (-) bulundu. BPT (+) olguların yaş ortalaması 26.3 ± 9.47 iken, BPT (-) olguların yaş ortalaması ise 31.75 ± 8.87 idi (Tablo 1b). Her iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($t=1.38$, $p>0.05$).

Tablo1 a : Olguların yaş ve cinse göre dağılımı.

BPT (+)			BPT (-)		
OLGU	YAŞ	CİNS	OLGU	YAŞ	CİNS
1	23	K	2	26	E
4	42	K	3	39	K
5	16	K	7	28	K
6	30	K	8	46	E
10	17	K	9	15	E
12	33	K	11	38	K
13	18	K	14	35	E
20	27	K	15	33	K
21	18	E	16	38	E
22	39	E	17	23	K
			18	23	K
			19	37	E

Tablo 1b : Olguların yaş ve cinse göre dağılımı.

BFT	GLOU	KADIN	ERKEK	YAŞ
(+)	10	8	2	26.30±9.47
(-)	12	6	6	31.75±8.87
TOPLAM	22	14	8	29.27±9.10

YAKINMALAR:

Olguların en çok kliniğe başvurma şikayetleri öksürük (%77) ve soluk darlığı (%63) idi. Bunların dışında hırıltılı solunum, göğüste sıkışma hissi, balgam çıkarma, hapşırık ve burun akıntısı diğer başvuru yakınmalarıydı

Tablo2: Olguların başvuru yakınmaları.

YAKINMALAR	BFT (+)	BFT (-)	TOPLAM
ÖKSÜRÜK	7 (%70)	10 (%84)	17 (%77)
SOLUK DARLIĞI	8 (%80)	6 (%50)	14 (%63)
HIRILTILI SOLUNUM	4 (%40)	2 (%17)	6 (%27)
HAPŞIRIK,BURUN AKINTISI	3 (%30)	2 (%17)	5 (%22)
GÖĞÜSTE SIKIŞMA HISSİ	1 (%10)	2 (%17)	3 (%14)
BALGAM ÇIKARMA	-	1 (%8)	1 (%5)

İMMUNOLOJİK BULGULAR:

Olguların immunolojik yönden incelenmesinde %50'sinde Prick Deri Testleri (+), %32'sinde IgE düzeyleri $\uparrow$ ($>380\text{IU/ml}$), %18'inde nazal eozinofili, %9'unda periferik eozinofili ($>400/\text{mm}^3$) saptandı. BPT (+) olguların % 80'inde Deri Testleri (+) iken bu oran BPT(-) olgularda %25 idi (Tablo 3).

Tablo 3: Olguların immunolojik inceleme sonuçları

İMMUNOLOJİK İNCELEME	BPT (+) (n=10)	BPT (-) (n=12)	TOPLAM (n=22)
DERİ TESTLERİ	8 (%80)	3 (%25)	11 (%50)
IgE $\uparrow$	4 (%40)	3 (%25)	7 (%32)
NAZAL EOZİNOFİLİ	4 (%40)	-	4 (%18)
PERİFERİK EOZİNOFİLİ	2 (%20)	-	2 (%9)

BAŞLANGIÇ SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ:

Olguların başlangıç solunum fonksiyon testleri normal sınırlarda idi. BPT (+) olgularda FVC $3714\pm773\text{ml}$ iken, BPT (-) olgularda $3795\pm860\text{ml}$ idi. Bu sonuçlar beklenen değerlerin BPT (+) olgularda $\%103\pm11$ 'i, BPT (-) olgularda ise $\%96\pm12$ ' idi (Tablo 4).

Tablo 4: Olguların başlangıç SFT değerleri

SFT	BPT (+) OLGULAR	BPT (-) OLGULAR
FVC(ml)	3714 ± 618 ($\%103\pm11$)	3798 ± 860 ($\%96\pm12$)
FEV ₁ (ml)	3113 ± 618	3353 ± 725
FEV ₁ /FVC	$\%83.8\pm5.4$	$\%88.5\pm5.1$
FEV _{0.5} (ml)	2176 ± 454	2512 ± 564
PEF (l/s)	5.27 ± 1.1 ($\%78.1\pm12.3$)	6.3 ± 2 ($\%90.75\pm20.3$)
MMEF (l/s)	3.28 ± 0.8 ($\%88\pm15$)	3.9 ± 0.9 ($\%92\pm19$)
MEF50%FVC (l/s)	3.76 ± 0.9 ($\%84.2\pm18$)	4.5 ± 1.2 ($\%98.6\pm27$)
MIF50%FVC (l/s)	4.29 ± 0.8	4.7 ± 1.7
MEF50%FVC / MIF50%FVC	$\%85\pm19$	103 ± 37
FIVC (ml)	3770 ± 752 ($\%104\pm8$)	3906 ± 933 ($\%99\pm15$)
FIV ₁ (ml)	3394 ± 601 ($\%110\pm13$)	3406 ± 807 ($\%103\pm17$)
PIF (l/s)	4.61 ± 0.8	5.2 ± 1.6

BAŞLANGIÇ BRONŞ PROVOKASYON TESTLERİ:

Çalışmaya alınan 22 olgudan 10 tanesinde BPT (+)sonuç verirken 12 olguda BPT (-) sonuçlanmıştır. BPT (+) olguların başlangıç PD₂₀ değerleri 892±638µg idi (Tablo 5). BPT (-) olgularda ise 3200µg kümülatif metakolin inhalasyonu sonrası oluşan FEV₁'deki düşme %8.75±6.5 idi (Tablo 6).

Tablo 5: BPT (+) olguların PD₂₀ değerleri .

BPT (+) OLGULAR	PD ₂₀ DEĞERLERİ (µg)
1	2293
4	754
5	893
6	426
10	113
12	753
13	544
20	1647
21	409
22	692
ART.ORT.±SD	892 ± 638

Tablo 6: BPT (-) olgularda 3200µg metakolin inhalasyonu sonrası FEV₁'deki düşme.

BPT(-) OLGULAR	BAŞLANGIÇ FEV ₁ (ml)	3200µ METAKOLİN SONRASI FEV ₁ (ml)	FEV ₁ 'DEKİ DÜŞME (ml)	FEV ₁ 'DEKİ DÜŞME (%)
2	3330	2890	440	14
3	2210	2210	0	0
7	2390	2080	310	13
8	3500	3300	200	6
9	4470	3660	810	19
11	3040	2510	530	18
14	3510	3440	70	2
15	2430	2310	120	5
16	4040	3980	60	2
17	2720	2570	150	6
18	2860	2730	130	6
19	3850	3330	520	14
ART.ORT±SD	3195±709	2917±615	278±246	8.75±6.5

II.ENALAPRİL VE PLASEBO SONRASI DEĞERLER

YAN ETKİLER:

7 gün süreyle 10mg/gün enalapril kullanımı sonucu 3 olguda yan etki ortaya çıkarken; plasebo kullanımı sonucu herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. Yan etki gözlenen olgulardan; bir olguda öksürük, bir olguda var olan öksürük yakınmasında şiddetlenme ve bir olguda da ağızda aftöz lezyonlar gözlenmiştir (Tablo 7).

Tablo 7: Enalapril kullanımı sonucu gözlenen yan etkiler.

YAN ETKİ (ENALAPRİL SONRASI)	BPT(+) OLGULAR (n = 10)	BPT (-) OLGULAR (n=12)	TOPLAM (n=22)
ÖKSÜRÜK	1 (%10)	-	1 (%4.5)
VAR OLAN ÖKSÜRÜK YAKINMASINDA ARTIŞ	-	1 (%8.3)	1 (%4.5)
AĞIZDA AFTÖZ LEZYONLAR	-	1 (%8.3)	1 (%4.5)
TOPLAM	1 (%10)	2 (%16.6)	3 (%13.5)

ENALAPRİL VE PLASEBO SONRASI BRONŞ PROVOKASYON TESTİ SONUÇLARI

A)BAŞLANGIÇ BPT (+) OLGULAR

Başlangıç BPT (+) olgularda enalapril sonrası bulunan PD₂₀ değerleri, başlangıç ve plasebo sonrası değerlerden istatistiksel olarak farklı değildi (Tablo 8).

Tablo:8 Enalapril ve plasebo sonrası PD₂₀ değerleri (p>0.05).

PD ₂₀ (µg)			
OLGULAR	BAŞLANGIÇ	ENALAPRİL SONRASI	PLASEBO SONRASI
1	2293	2400	1500
4	754	741	620
5	893	443	849
6	426	196	193
10	112	86	85
12	753	162	150
13	944	3200	993
20	1647	1990	1483
21	409	273	457
22	692	1401	646
ART.ORT	892,3	1089,2	697,6
SD	638,81	1103,08	512,86

B)BAŞLANGIÇ BPT (-) OLGULAR

Başlangıç BPT (-) olgulardan birinde enalapril ve plasebo sonrası BPT (+) sonuçlanırken; 2 olguda ise yalnızca plasebo sonrası BPT (+) bulunmuştur. Bu gruptaki olgularda enalapril sonrası FEV₁'de başlangıç ve plasebo sonrasına göre anlamlı bir düşme olmamıştır (Tablo 9).

Tablo 9 : BPT (-) olgularda enalapril ve plasebo sonrası BPT'de, FEV₁ değişiklikleri (p>0.05).

OLGULAR	BAŞLANGIÇ BPT			ENALAPRİL SONRASI BPT			PLASEBO SONRASI BPT		
	İLK* FEV ₁	SON ^s FEV ₁	FEV ₁ 'DE DÜŞME	İLK* FEV ₁	SON ^s FEV ₁	FEV ₁ 'DE DÜŞME	İLK* FEV ₁	SON ^s FEV ₁	FEV ₁ 'DE DÜŞME
2	3330	2890	440 (%14)	3280	2820	460 (%15)	3110	2810	300 (%10)
3	2210	2210	0	2140	2090	50 (%3)	2250	2230	20 (%1)
7	2390	2080	310 (%13)	2720	1930*	790 (%30)	2700	2010*	690 (%26)
8	3500	3300	200 (%6)	3460	3130	330 (%10)	3350	3070	280 (%9)
9	4470	3660	810 (%19)	3860	3160	700 (%19)	4180	3310*	870 (%27)
11	3040	2510	530 (%18)	2890	2410	480 (%17)	2750	2110*	640 (%24)
14	3510	3440	70 (%2)	3490	3450	40 (%2)	3530	3580	-50 (%1)
15	2430	2310	120 (%5)	2230	2250	-20 (%1)	2500	2390	110 (%5)
16	4040	3980	60 (%2)	4250	4080	170 (%4)	4170	4090	80 (%2)
17	2720	2570	150 (%6)	2710	2380	330 (%13)	2620	2630	-10 (%0)
18	2860	2730	130 (%6)	2870	2850	20 (%1)	2890	2710	180 (%7)
19	3850	3330	520 (%14)	4130	4000	130 (%4)	4180	4160	20 (%1)
ART.ORT.± SD	3195± 709	2917± 615	278± 248 (%8.75± 6.5)	3169± 693	2879± 710	290± 272 (%9.83± 9.19)	3185± 692	2925± 732	277± 318 (%9.25± 10.5)

+:Test başlangıcındaki FEV₁*:3200µg metakolin sonrası ölçülen FEV₁

*:BPT (+) sonuçlanmıştır.

ENALAPRİL VE PLASEBO SONRASI SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ

Olguların tümünde enalapril ve plasebo kullanımı sonrasında Solunum Fonksiyon Testleri parametrelerinden FVC, FEV₁, FEV_{0.5}, PEF, MMEF, MEF50%FVC, MIF50%FVC, MEF50%FVC/MIF50%FVC, FIVC, FIV₁ ve PIF ölçülmüştür. Enalapril sonrası ölçülen değerler, başlangıç ve plasebo sonrası değerlerden istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (p>0.05).

1.)FVC

Tablo 10: BPT (+) olgularda enalapril ve plasebo sonrası FVC değerleri ($p>0.05$).

BPT (+) OLGULAR			
FVC(ml)			
OLGULAR	BAŞLANGIÇ	ENALAPRİL SONRASI	PLASEBO SONRASI
1	4010	4000	3710
4	3050	3070	3130
5	3210	3400	3430
6	3000	3200	2800
10	3820	3710	3830
12	3580	3860	3600
13	3380	3130	3360
20	3670	3730	3650
21	5700	5640	5120
22	3720	3720	3790
ART.ORT.	3714	3746	3642
SD	773,10	739,46	609,53

Tablo 11: BPT (-) olgularda enalapril ve plasebo sonrası FVC değerleri ($p>0.05$).

BPT (-) OLGULAR			
FVC(ml)			
OLGULAR	BAŞLANGIÇ	ENALAPRİL SONRASI	PLASEBO SONRASI
2	4130	4320	4160
3	2610	2450	2370
7	2670	3240	3280
8	4350	4640	4840
9	4890	4820	5050
11	3260	3420	3200
14	4190	4560	4270
15	2880	3190	3130
16	4820	4860	4830
17	3410	3290	3400
18	3420	3400	3050
19	4910	4860	5190
ART.ORT.	3795	3920,83	3897,5
SD	860,83	838,76	940,03

2.)FEV₁

Tablo 12: BPT (+) olgularda enalapril ve plasebo sonrası FEV₁ değerleri.
($p > 0.05$)

BPT (+) OLGULAR			
FEV ₁ (ml)			
OLGULAR	BAŞLANGIÇ	ENALAPRİL SONRASI	PLASEBO SONRASI
1	3590	3510	3050
4	2770	2580	2730
5	2520	3210	3060
6	2650	2830	2500
10	3070	2830	3100
12	3130	3110	3080
13	2890	3030	3210
20	3000	3140	3030
21	4660	4670	4320
22	2850	3200	2880
ART.ORT.	3113	3211	3096
SD	618.08	572.97	477.84

Tablo 13: BPT (-) olgularda enalapril ve plasebo sonrası FEV₁ değişiklikleri
($p>0.05$).

BPT (-) OLGULAR			
FEV ₁ (ml)			
OLGULAR	BAŞLANGIÇ	ENALAPRİL SONRASI	PLASEBO SONRASI
2	3620	3810	3400
3	2480	2310	2260
7	2410	2900	2860
8	3510	3420	3640
9	4580	4390	4680
11	3280	3140	2970
14	3740	4120	3820
15	2450	2670	2666
16	4210	4120	4250
17	2870	2820	2900
18	3030	3060	2950
19	4060	4170	4250
ART.ORT.	3353.33	3410.83	3387.16
SD	725.83	691.99	743.62

3.)FEV_{0.5}

Tablo 14: BPT(+) olgularda enalapril ve plasebosonrası FEV_{0.5} değışiklikleri (p>0.05).

BPT (+) OLGULAR			
FEV _{0.5} (ml)			
OLGULAR	BAŞLANGIÇ	ENALAPRİL SONRASI	PLASEBO SONRASI
1	2680	2110	1830
4	2060	1940	2010
5	1650	2470	2000
6	2050	2150	1890
10	2160	1960	2150
12	2260	2160	2260
13	1760	2430	2380
20	1920	2170	2080
21	3190	3240	3110
22	2030	2030	1930
ART.ORT.	2176	2266	2164
SD	454,05	384,57	372,68

Tablo 15: BPT (-) olgularda enalapril ve plasebo sonrası FEV_{0.5} değeri (p>0.05).

BPT (-) OLGULAR			
FEV _{0.5} (ml)			
OLGULAR	BAŞLANGIÇ	ENALAPRİL SONRASI	PLASEBO SONRASI
2	2680	2800	2390
3	2130	1980	1960
7	1830	2210	2180
8	2390	2340	2540
9	3450	3420	3570
11	2380	2280	1980
14	2900	3240	2990
15	1840	2000	2020
16	3310	3240	3350
17	1900	2040	2100
18	2290	2350	2350
19	3050	3230	3170
ART.ORT.	2512,5	2594,167	2550
SD	564,36	553,55	573,45

4.)PEF

Tablo 16: BPT (+) olgularda enalapril ve plasebo sonrası PEF değerleri
($p>0.05$).

BPT (+) OLGULAR			
PEF (l/s)			
OLGULAR	BAŞLANGIÇ	ENALAPRİL SONRASI	PLASEBO SONRASI
1	6,1	4,3	4,4
4	5	5,2	5,5
5	3,9	6	5
6	5,3	5,9	5,2
10	6,5	6,1	6,2
12	5,2	4,7	5,8
13	4,2	7,4	7,2
20	4	5	4,6
21	7,5	7,6	9,1
22	5	5,4	4,3
ART.ORT.	5,27	5,76	5,73
SD	1,15	1,08	1,47

Tablo 17: BPT (-) olgularda enalapril ve plasebo sonrası PEF değerleri
($p>0.05$).

BPT (-) OLGULAR			
PEF (l/s)			
OLGULAR	BAŞLANGIÇ	ENALAPRİL SONRASI	PLASEBO SONRASI
2	6,3	7,3	7
3	7,2	6,2	7,2
7	4,8	6,7	6,5
8	7,5	7,9	8,9
9	8,3	8,9	9,1
11	5,3	5,2	4,1
14	8,7	10,8	9,6
15	5,2	6,4	5,9
16	11,1	10,3	10,4
17	4	4,7	5,3
18	6,6	6,5	7
19	8,5	8,6	7,5
ART.ORT.	6,95	7,45	7,37
SD	2,01	1,90	1,85

5.)MMEF

Tablo 18: BPT (+) olgularda enalapril ve plasebosonrası MMEF değerleri (p>0.05).

BPT (+) OLGULAR			
MMEF (l/s)			
OLGULAR	BAŞLANGIÇ	ENALAPRİL SONRASI	PLASEBO SONRASI
1	4,7	3,8	2,9
4	3,4	3	2,9
5	2,3	4,5	3,3
6	3,1	3,3	2,9
10	2,8	2,4	2,8
12	3,6	3,1	3,3
13	2,8	4,3	4,1
20	3,1	3,3	3,1
21	4,7	4,7	4,3
22	2,3	3,4	2,5
ART.ORT.	3,28	3,58	3,21
SD	0,85	0,73	0,57

Tablo19: BPT (-) olgularda enalapril ve plasebo sonrası MMEF değerleri (p>0.05).

BPT (-) OLGULAR			
MMEF (l/s)			
OLGULAR	BAŞLANGIÇ	ENALAPRİL SONRASI	PLASEBO SONRASI
2	4,2	4,2	3,2
3	4,3	4	4,1
7	2,9	3,3	3,2
8	3,2	2,9	3,1
9	6,1	5,7	5,9
11	4,4	4	3,6
14	4,5	5,1	4,6
15	2,6	2,7	2,8
16	4,8	4,5	5
17	3,1	3,1	3,1
18	3,4	3,7	4,2
19	4,2	4,7	4
ART.ORT.	3,97	3,99	3,9
SD	0,98	0,91	0,92

6.)MEF50%FVC

Tablo 20: BPT (+) olgularda enalapril ve plasebosonrası MEF50%FVC değerleri (P>0.05).

BPT (+) OLGULAR			
MEF50%FVC (l/s)			
OLGULAR	BAŞLANGIÇ	ENALAPRİL SONRASI	PLASEBO SONRASI
1	5,3	4	2,9
4	4	3,4	3,4
5	2,6	4,9	4
6	3,8	3,7	3,2
10	3	2,6	3,1
12	4,3	3,9	3,8
13	3	4,9	4,5
20	3,5	3,6	3,6
21	5,2	5,6	4,6
22	2,9	3,9	2,7
ART.ORT.	3,76	4,05	3,58
SD	0,94	0,86	0,64

Tablo 21: BPT (-) olgularda enalapril ve plasebo sonrası MEF50%FVC değerleri (p>0.05).

BPT (-) OLGULAR			
MEF 50%FVC (l/s)			
OLGULAR	BAŞLANGIÇ	ENALAPRİL SONRASI	PLASEBO SONRASI
2	5	4,9	3,5
3	6	5,3	5,6
7	3,4	3,8	3,8
8	3,5	3,1	3,4
9	6,8	6,9	6,8
11	4,8	4,6	3,9
14	5,1	5,6	5,3
15	2,9	2,7	3,2
16	5,6	5,2	6,1
17	3,3	3,7	3,5
18	3,7	4,7	5,1
19	4,7	5,8	5,5
ART.ORT.	4,56	4,69	4,64
SD	1,21	1,20	1,22

7.)MIF50%FVC

Tablo 22: BPT(+) olgularda enalapril ve plasebo sonrası MIF50%FVC değerleri ($p>0.05$).

BPT (+) OLGULAR			
MIF50%FVC (l/s)			
OLGULAR	BAŞLANGIÇ	ENALAPRİL SONRASI	PLASEBO SONRASI
1	3,3	3,1	4,1
4	4,4	3,8	3
5	4,7	5,3	3,7
6	4,8	5,2	4,5
10	5,4	4,6	4,9
12	3,9	4,7	4,2
13	3,6	5,3	4,6
20	3,5	4	3,7
21	5,7	6,4	6,7
22	3,6	4,2	3,7
ART.ORT.	4,29	4,66	4,31
SD	0,84	0,94	1,0

Tablo 23: BPT (-) olgularda enalapril ve plasebo sonrası MIF50%FVC değerleri ($p>0.05$).

BPT (-) OLGULAR			
MIF 50%FVC (l/s)			
OLGULAR	BAŞLANGIÇ	ENALAPRİL SONRASI	PLASEBO SONRASI
2	4,6	5,1	5
3	3,6	3,1	5
7	2,6	4,3	4,4
8	4,1	4,3	4,2
9	4	6,1	5,7
11	4,1	4,7	4
14	9	9,9	9,8
15	3,4	3,5	3,6
16	5,5	3,6	5,3
17	4,2	3,6	4,8
18	6,1	6	6,6
19	6,3	8,3	9
ART.ORT.	4,79	5,20	5,61
SD	1,71	2,07	1,94

8.)MEF50%FVC/MIF50%FVC

Tablo 24: BPT(+) olgularda enalapril ve plasebo sonrası
MEF50%FVC/MIF50%FVC değerleri (p>0.05).

BPT (+) OLGULAR			
MEF50%FVC/MIF50%FVC (%)			
OLGULAR	BAŞLANGIÇ	ENALAPRİL SONRASI	PLASEBO SONRASI
1	109	129	71
4	91	89	113
5	55	92	103
6	79	71	71
10	56	52	63
12	110	83	98
13	83	92	104
20	100	90	97
21	91	88	69
22	81	93	73
ART.ORT.	85,5	87,9	86,2
SD	19,12	19,30	18,38

Tablo 25: BPT(-) olgularda enalapril ve plasebo sonrası
MEF50%FVC/MIF50%FVC değerleri (p>0.05).

BPT (-) OLGULAR			
MEF50%FVC/MIF50%FVC (%)			
OLGULAR	BAŞLANGIÇ	ENALAPRİL SONRASI	PLASEBO SONRASI
2	109	96	70
3	167	171	112
7	131	88	86
8	83	74	83
9	170	113	119
11	117	98	93
14	57	57	54
15	85	83	89
16	111	153	115
17	79	103	73
18	61	78	77
19	75	70	61
ART.ORT.	103,75	98,66	86
SD	37,68	33,53	20,95

9.)FIVC

Tablo 26: BPT (+) olgularda enalapril ve plasebo sonrası FIVC değerleri
($p>0.05$).

BPT (+) OLGULAR			
FIVC (ml)			
OLGULAR	BAŞLANGIÇ	ENALAPRİL SONRASI	PLASEBO SONRASI
1	3820	3620	3720
4	3430	3100	2780
5	3440	3270	3460
6	3130	3300	3050
10	3840	3750	3900
12	3620	3980	3690
13	3320	3200	3490
20	3500	3950	3790
21	5810	5790	5700
22	3790	3450	3550
ART.ORT.	3770	3741	3713
SD	752	783	777

Tablo 27: BPT (-) olgularda enalapril ve plasebo sonrası FIVC değerleri
($p>0.05$).

BPT (-) OLGULAR			
FIVC (ml)			
OLGULAR	BAŞLANGIÇ	ENALAPRİL SONRASI	PLASEBO SONRASI
2	3940	3950	3970
3	2550	2330	2440
7	2700	3380	3360
8	4780	4760	4800
9	5270	5040	5060
11	3440	3470	3170
14	4380	4510	4260
15	3030	3160	3220
16	5030	4910	4980
17	3450	3230	3360
18	3500	3460	3430
19	4810	4960	5220
ART.ORT.	3906	3930	3939
SD	933	887	910

10.)FIV₁

Tablo 28: BPT (+) olgularda enalapril ve plasebo sonrası FIV₁ değerleri (p>0.05).

BPT (+) OLGULAR			
FIV ₁ (ml)			
OLGULAR	BAŞLANGIÇ	ENALAPRİL SONRASI	PLASEBO SONRASI
1	3090	2480	2880
4	3330	2860	2460
5	3410	2990	3330
6	3040	3230	2980
10	3700	3630	3780
12	3110	3770	3570
13	3090	3140	3300
20	3060	3460	3140
21	5000	5390	5460
22	3110	3340	3060
ART.ORT.	3394	3429	3396
SD	601	785	812

Tablo 29: BPT (-) olgularda enalapril ve plasebo sonrası FIV₁ değerleri (p>0.05).

BPT (-) OLGULAR			
FIV ₁ (ml)			
OLGULAR	BAŞLANGIÇ	ENALAPRİL SONRASI	PLASEBO SONRASI
2	3440	3870	3820
3	2460	2240	2440
7	2200	3320	3220
8	3980	4070	3700
9	4090	4880	4870
11	2270	3370	3250
14	4380	4510	4220
15	2910	2930	2820
16	4580	3580	4580
17	3340	2970	3150
18	3430	3440	3430
19	3800	4910	5170
ART.ORT.	3406	3674	3722
SD	807	812	839

11.)PIF

Tablo 30: BPT (+) olgularda enalapril ve plasebo sonrası PIF değerleri
($p>0.05$).

BPT (+) OLGULAR			
PIF (l/s)			
OLGULAR	BAŞLANGIÇ	ENALAPRİL SONRASI	PLASEBO SONRASI
1	3,7	3,2	4,1
4	4,6	4,6	4,3
5	4,9	4,5	4,1
6	4,9	5,6	5
10	5,6	5	5,7
12	4,4	4	4,4
13	4,7	6,2	5,4
20	3,5	4,1	3,7
21	6	6,9	6,8
22	3,8	4,5	3,7
ART.ORT.	4,61	4,86	4,72
SD	0,80	1,10	0,99

Tablo 31: BPT (-) olgularda enalapril ve plasebo sonrası PIF değerleri
($p>0.05$).

BPT (-) OLGULAR			
PIF (l/s)			
OLGULAR	BAŞLANGIÇ	ENALAPRİL SONRASI	PLASEBO SONRASI
2	4,9	4,9	5,1
3	3,6	3,8	5
7	2,8	4,6	4,5
8	4,5	4,6	4,4
9	6,2	6,3	7,2
11	4,2	4,9	4,2
14	9,2	10,4	10,3
15	4,6	4	4,5
16	6,1	4,8	5,6
17	4,4	4,3	5,4
18	6,3	6,2	6,6
19	5,7	8,4	9
ART.ORT.	5,2	5,6	5,98
SD	1,65	1,97	1,95

Tablo 32:Toplu olarak bronş provokasyon testi sonuçları.

PARAMETRELER	BPT POZİTİF OLGULAR			BPT NEGATİF OLGULAR		
	BAŞLANGIÇ	ENALAPRİL SONRASI	PLASEBO SONRASI	BAŞLANGIÇ	ENALAPRİL SONRASI	PLASEBO SONRASI
FVC (ml)	3714±773	3746±739	3642±609	3795±860	3920±838	3897±940
FEV1 (ml)	3113±618	3211±572	3096±477	3353±725	3410±691	3387±743
FEV0.5 (ml)	2176±454	2266±384	2164±372	2512±564	2594±553	2250±573
PEF (l/s)	5.27±1.15	5.76±1.08	5.73±1.47	6.95±2.01	7.45±1.90	7.37±1.85
MMEF (l/s)	3.28±0.88	3.58±0.73	3.21±0.57	3.97±0.98	3.99±0.91	3.90±0.92
MEF50%FVC (l/s)	3.76±0.94	4.05±0.86	3.59±0.64	4.56±1.21	4.69±1.20	4.64±1.22
MIF50%FVC (l/s)	4.29±0.84	4.66±0.94	4.31±1.0	4.79±1.71	5.20±2.07	5.61±1.94
MEF50%FVC/						
MIF50%FVC (%)	85.5±19.1	87.9±19.3	86.2±18.3	103.7±37.6	98.6±33.5	86.0±20.9
FVC (ml)	3770±752	3741±783	3713±777	3906±933	3930±887	3939±910
FIV1 (ml)	3394±601	3429±785	3396±812	3406±807	3674±812	3722±839
PIF (ml)	4.61±0.8	4.86±1.1	4.72±0.99	5.20±1.65	5.60±1.97	5.98±1.95
PD20 * yada FEV1'de düşme**	892±638*	1089±1103*	697±512*	278±246**	290±272**	277±318**

* BPT (+) olgular için , ** BPT (-) olgular için

TARTIŞMA

Renin-anjiotensin sistemi organizmada sıvı-elektrolit dengesi üzerine etkili en önemli sistemlerden biridir. Bu sistem içinde anjiotensin II hem güçlü bir vazokonstriktör maddedir, hem de aldosteron üzerinden sodyum tutulumunu sağlar. Dolayısıyla kan basıncı üzerine yükseltici etkiye sahiptir (3,4).

ACE ise anjiotensin I'ın anjiotensin II'ye dönüşümünü sağlar. ACE inhibitörleri anjiotensin I'ın anjiotensin II'ye dönüşümünü engelleyerek antihipertansif etki gösterirler (3,4).

Oral etkili ilk ACE inhibitörü kaptoprilin 1977 yılında bulunmasından günümüze dek çok sayıda ACE inhibitörü geliştirilmiştir (37). Enalapril de etki mekanizması bakımından kaptoprile benzeyen ve esas olarak yarı ömrünün uzunluğu ile ondan ayrılan bir ACE inhibitörüdür (3). ACE inhibitörlerinin, son yıllarda hipertansiyon ve kalp yetmezliği tedavisinde gittikçe artan sıklıkta kullanılmaya başlamasıyla birlikte bu ilaçlara bağlı yan etki sorunu da gündeme gelmeye başlamıştır. Kemik iliği depresyonu, miyeloid hipoplazi, nötropeni, agranülositoz, böbrek yetmezliği, proteinüri, immun kompleks glomerulopatisi, cilt lezyonları, tat duyusunda bozulma, mukoza ve ciltte anjiyoödem, ağızda aftöz ülser oluşumu gibi yan etkilerinin yanında bu ilaçların irritatif karakterde öksürüğe neden oldukları görülmüştür (3,4,38).

Bizim de kısa süreli enalapril uyguladığımız 22 hastadan 1'inde ağızda aftöz lezyonlar (%4.5), 1'inde irritatif karakterde öksürük (%4.5) ve 1'inde ise var olan öksürük yakınmasında şiddetlenme (%4.5) görülmüştür.

İlk kez 1985 yılında Seseko ve Kaneko kaptoprile bağlı gelişen bir öksürük olgusunu bildirmişlerdir. Esansiyel hipertansiyon nedeniyle izlenen bir hastada 37,5mg/gün dozda kaptopril kullanımı sonucu kuru ve inatçı karakterde öksürük geliştiği, ilacın kesilmesi ile 2-3 gün içinde kaybolduğu ve ilacın deneme amacıyla tekrar verilmesi ile birkaç gün içinde öksürüğün yinelediği görülmüştür. Öksürüğün; toksik reaksiyon, aşırı duyarlılık yada kaptopril kullanımı sonucu artan bradikininin yada prostaglandin düzeyleri sonucu olabileceği düşünülmüştür (6).

1986 yılında ise Israel-Biet ve arkadaşları enalapril kullanımına bağlı ilk kronik öksürük olgusunu yayınlamışlardır (21).

Coulter ve Edwards 1987 yılında enalapril ve kaptoprile bağlı öksürük olgularını incelemişler ve enalaprilin öksürük yapma olasılığının kaptoprilden daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada öksürük oluşumunun bayanlarda erkeklere oranla daha sık olduğu ileri sürülmüştür (18). Benzer bulgu lisinopril ile yapılan bir çalışmada da yinelenmiştir. Bu çalışmada lisinoprile bağlı öksürük oluşumunun bayanlarda ve sigara içmeyenlerde daha sık olduğu bildirilmiştir (39). Yine bir başka çalışmada ACE inhibitörlerine bağlı gelişen öksürük için kadın-erkek oranı 2:1 olarak bildirilmiştir (26).

Goldszer ve arkadaşları yaptıkları prevalans çalışmasında öksürük gelişme olasılığını kaptopril için %11.5 , enalapril için %24.7 ve silazapril için %13.3 bulurken, Sebastian ve arkadaşları aynı olasılığı kaptopril için %17 ve enalapril için %22 olarak bulmuşlardır (23,24). 1991 yılı ABD Physicians' Desk Reference listesinde ise ACE inhibitörlerine bağlı öksürük oluşma sıklığı kaptopril için %0.5-2 , enalapril için %1.3-2.2 ve lisinopril için %2.9-4.5 olmak üzere daha düşük oranlarda bildirilmiştir (25). Genel olarak ACE inhibitörlerine bağlı gelişen öksürük sıklığı değişik çalışmalarda %0 ile %39 arasında bildirilmektedir.

Bizim olgularımızda irritatif karakterde öksürük oluşması (%4.5) ve var olan öksürük yakınmasında şiddetlenme (%4.5) toplamı %9 olarak

bulunmuştur. Her ne kadar çalışmamız olgu sayısı açısından bir yan etki prevalansı vermek için yeterli olmasa da, prospektif çalışmalar içinde en fazla olgu sayısına sahip çalışmalardan biridir.

ACE inhibitörü kullanımının bronş astımını provoke ettiği, dispne ve wheezing oluşumuna yol açtığı ileri sürülmüştür (10). Yine bazı yazarlar ACE inhibitörlerine bağlı öksürüğün bağımsız bir yan etki olmadığını, β -Bloklerde olduğu gibi ACE inhibitörlerinin de subklinik astımı açığa çıkardığını savlamışlardır. Buna kanıt olarak da öksürük gelişen bir kısım olguda metakolinle yapılan BPT'nin pozitif bulunmasını göstermişlerdir .

Bucknall ve arkadaşları ACE inhibitörlerine bağlı öksürük gelişen 6 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada histamin için PC35SGaw* değerlerinin ACE inhibitörü kullanan grupta, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düştüğünü ileri sürmüşlerdir. Aynı çalışmada ACE inhibitörlerinin SFT üzerine herhangi bir etkisi olmadığında gösterilmiştir (28).

Yine Kaufman ve arkadaşlarının çalışmasında ACE inhibitörü (kaptopril ve enalapril) kullanan 17 hasta incelenmiş ve bunların içinde öksürük gelişen 9 hastanın 8'inde nonspesifik bronş hiperreaktivitesi pozitif bulunurken, öksürük gelişmeyen 8 hastanın ise tümünde bronş hiperreaktivitesi negatif bulunmuştur. Bunun sonucunda ACE inhibitörlerine bağlı gelişen öksürüğün altta yatan bronş hiperreaktivitesine bağlı olduğu ileri sürülmüştür (29).

Bucca ve arkadaşları da kaptoprile bağlı öksürük gelişen 9 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, bu hastalarda kontrol gruplarına oranla PC25MIF50** ,PC15FEV1*** ve PCcough**** değerlerinin anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuşlar ve kaptopril'e bağlı gelişen öksürüğün ekstratorasik havayolu reseptörlerindeki duyarlılık artışına bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir (27).

15 hasta üzerinde çalışan Boulet ve arkadaşları, uzun süreli kaptopril kullanımının SFT ve nonspesifik bronş hiperreaktivitesi üzerine etkisi

* Havayolu konduktansında %35 düşmeye yol açan histamin konsantrasyonu.

** MIF50'de %25 düşmeye yol açan histamin konsantrasyonu.

*** FEV1'de %15 düşmeye yol açan histamin konsantrasyonu.

**** 5 yada daha fazla öksürüğe yol açan histamin konsantrasyonu.

olmadığını ve öksürüğün bunlardan bağımsız olarak geliştiğini bildirmişlerdir (31)

BPT pozitif 21 hastayı inceleyen Kaufman ve arkadaşları ise ACE inhibitörü kullanımı sonucu bunların 3'ünde öksürük geliştiğini, yalnızca birinde hafif derecede wheezing ortaya çıktığını ve yine aynı hastalarda SFT ve metakolin için PD₂₀ değerlerinin değişmediğini bildirmişlerdir (30).

Bizim çalışmamızda başlangıç bronş hiperreaktivitesi pozitif ve negatif olmak üzere iki grup hasta prospektif olarak incelenmiştir. Her iki grupta da enalapril sonrası SFT'de anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Literatürde de bu konuda görüş birliği vardır.

Bronş hiperreaktivitesi pozitif olgularda enalapril sonrası PD₂₀ değerlerinde her ne kadar yükselme (Başlangıç PD₂₀=892±638µg, enalapril sonrası PD₂₀=1089±1103µg) görülse de bu istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0.05). (Literatür'de de ACE inhibitörlerinin PD₂₀ üzerine olumlu etkisine ait bir bilgi yoktur.)

Bronş hiperreaktivitesi negatif olgularda enalapril sonrası total doz 3200µg metakolin ile FEV₁'de oluşan düşme başlangıç değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0.05). Yine aynı olgulardan yalnız 1'inde enalapril sonrası BPT pozitif olarak bulunmuştur. Ancak bu olguda plasebo sonrası da BPT'nin pozitif olması ve başlangıçtaki BPT'nde 3200µg metakolin sonrası FEV₁'de oluşan düşmenin %13 gibi ortalamadan yüksek bir değerde olması (Bronş hiperreaktivitesi negatif olgularda başlangıç BPT'nde FEV₁'deki düşme %8.75±6.5) olaydan enalapril'i sorumlu tutmamızı engellemektedir. Bronş hiperreaktivitesi negatif olgulardan 2 tanesinde ise yalnız plasebo sonrası BPT pozitif bulunmuştur.

ACE inhibitörlerinin değişik oranlarda (%0-39) öksürüğe yol açtıkları genel olarak kabul edilmektedir (41). Yine aynı ilaçların SFT üzerine de olumsuz etkileri olmadığı değişik çevrelerce benimsenmektedir. Bunlar kadar kesin olmamakla beraber genel eğilim ACE inhibitörlerinin bronş hiperreaktivitesi üzerine olumsuz etkileri olmadığı yönündedir. Bizim bulgularımız da sonuçta genel eğilimle çakışmaktadır. Ancak ACE

inhibitörlerinin hangi yolla öksürüğe yol açtıkları SFT ve bronş hipreaktivitesi üzerine nasıl etki ettikleri (yada etmedikleri ?) ise kesinlik kazanmış değildir.

Bilindiği gibi ACE akciğerlerde önemli miktarda bulunmakta ve yerleşim yeri de damarların lümenal yüzeyidir (42). ACE inhibisyonunun akciğer fizyolojisi üzerine her hangi bir olumsuz etkisi gösterilememiştir. Örneğin KOAH'lı hastalarda yapılan bir çalışmada solunum fonksiyonları üzerine olumsuz bir etki gözlenmemiştir (43). Hatta, ACE inhibitörlerinin akciğer dolaşımını hipoksik pulmoner vazokonstriksiyona karşı koruduğu ileri sürülmüştür (41,44).

ACE inhibitörlerinin solunum sistemi üzerine etkileri konusunda en çok kininler ve substans P sorumlu tutulmaktadır. Bilindiği gibi ACE aynı zamanda kininaz II'dir ve kininlerin yıkımını sağlamaktadır. Yine substans P'nin yıkımında da ACE rol oynamaktadır. ACE inhibisyonu bu maddelerin yıkımını azaltıp organizmadaki miktarlarını arttıracaktır.

Kininler özellikle enflamatuvar ve bronkokonstriktif etkilerinden dolayı astma patogenezindeki olası mediyatörlerden biri olarak düşünülmektedirler. Kobaylarda bradikininin İ.V. yada inhalasyon yoluyla verilmesinin bronkokonstriksiyona yol açtığı gösterilmiştir. Bir bradikinin antagonisti olan Hoe 140'ın ise bu bronkokonstriksiyonu inhibe ettiği saptanmıştır (11).

ACE inhibitörleri kaptopril ve enalapril ise intradermal bradikininin anjiyoödem yapıcı etkisini arttırmaktadırlar. Bu da ACE inhibitörlerine bağlı yan etkilerden biri olan anjiyoödem bradikinin üzerinden olabileceğini göstermektedir (45).

Kobaylarda kaptopril'in bradikinine bağlı gelişen bronkokonstriksiyonu arttırdığı, gönüllülerde yapılan bir çalışmada ise ACE inhibitörlerinin intradermal bradikinin enjeksiyonundan sonra öksürüğe yol açtıkları gösterilmiştir (41).

Sağlıklı bir kişide kininler plazmada düşük düzeyde bulunurlar, yapım ve yıkımları belli bir denge içindedir (12). Artmış bradikininin doğrudan akciğer düz kaslarının kontraksiyonuna ve lokal ödeme yol açabileceği yada fosfolipaz A₂ üzerinden PG ve lökotrien düzeylerini arttırarak öksürük ve bronkokonstriksiyona yol açabileceği düşünülmektedir. Fuller ve arkadaşları

yaptıkları in vitro çalışmada oluşan bronkokonstriksiyonun kolinerjik mekanizma ile olduğunu ileri sürerken, Molimard ve arkadaşları ise yine in vitro olarak bradikinine bağlı gelişen bronkokonstriksiyonun siklooksijenaz yoluyla olduğunu, kolinerjik mekanizmanın etkisiz olduğunu ileri sürmüşlerdir (46,47). Yine bradikininin mast hücrelerinden histamin salınımını arttırabileceği ileri sürülmüştür (41).

Kininlerin antijenik bir uyarıdan sonra solunum yollarından salgılandığı ve astmatik olgularda inhale bradikininin bronkospazma yol açtığına ait çalışmalar vardır (12).

Terapötik dozlardaki ACE inhibitörlerinin plazma düzeylerinin bradikinin birikimine yol açabilecek düzeyde olmadığı bilinmektedir. Yine ortaya çıkan yan etkilerin plazma bradikinin düzeyi ile ilişkisine ait bulgu yoktur. Plazma kinin düzeyindeki değişikliklerin doku düzeyini doğrudan yansıtmadığı da bilinmektedir (41).

Umeki ve arkadaşlarının tanımladıkları ; periyodik paralizi, hipokalemi, alkoloz ve yüksek plazma renin ve anjiyotensin I düzeyi ile giden ACE disfonksiyonuna bağlı sendromda yüksek plazma bradikinin düzeyine karşın öksürük gelişimi bildirilmemiştir (48).

Organizmada kininlerin yıkımı yalnız ACE tarafından yapılmamaktadır. Ayrıca; karboksipeptidaz M (CPM) ve nötral endopeptidaz (NEP) kininlerin yıkımında rol oynamaktadır. Farelerde yapılan bir çalışmada CPM, NEP ve ACE'nin bradikininin inaktivasyonuna sinerjist etki ettikleri ve bradikininin damar geçirgenliği üzerine etkisinin artması için bunlardan en az ikisinin inhibisyonunun gerektiği ileri sürülmüştür. Bu bulgulara dayanılarak ACE inhibitörlerine bağlı öksürük gelişen olgularda NEP ve CPM gibi peptidazların düşük düzeyde bulunabileceği söylenmiştir (9).

Substans P de ACE tarafından yıkılan potent bir bronkokonstriktör maddedir ve etkisinin ACE inhibitörleri tarafından potansiyalize edilebileceği ileri sürülmüştür. 22 hipertansif hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 1-12 hafta sürelerle enalapril kullanımı sonucu serum substans P düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Ancak kininlerde olduğu gibi burada da plazma düzeyi doku düzeyini yansıtmayabilir (41).

PG'lerin de ACE inhibitörlerinin yan etkilerinden sorumlu olabileceği düşünülmüştür. C-liflerinin PGE₂ tarafından uyarılması öksürüğe yol açmaktadır. İnsanda ACE inhibitörü kullanımı sonucu idrarda PGE₂ ve metabolitlerinin idrarla atılımının arttığı görülmüştür. Kobaylarda kaptopril kullanımı sonucu PG benzeri maddelerin salınımının arttığı gösterilmiştir. Bazı olgularda ACE inhibitörlerine bağlı gelişen öksürüğün non-steroidal antienflamatuar ilaçlarla kaybolması da PG'lerin etkisini düşündürmektedir (49). Bradikinin reseptörlerinin uyarılması ile insan solunum yolu düz kaslarında gelişen vazokonstriksiyonun indometasin ile ortadan kaldırıldığı gösterilmiştir (47).

Yine ACE genlerindeki polimorfizm nedeniyle genetik etkenler üzerinde de durulmaktadır (50). Yan etkilerin kadınlarda daha sık görülmesi de genetik etkenlerle açıklanmaya çalışılmaktadır.

Görüldüğü gibi ACE inhibitörlerinin solunum sistemi üzerine etkileri konusunda kesin görüş birliği yoktur. Bu ilaçların öksürüğe yol açtıkları herkes tarafından kabul edilmekle birlikte olayın fizyopatolojisi tümüyle aydınlatılamamıştır. ACE inhibitörlerinin kallikrein-kinin sistemi üzerinden akciğer fizyolojisine etkileri üzerinde de görüş birliği yoktur. Ancak bizim çalışmamızda da (enalapril üzerinde) gösterdiğimiz gibi bu ilaçların SFT ve nonspesifik broş hiperreaktivitesi üzerine olumsuz etkileri bulunmadığı genel kabul görmektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak bir ACE inhibitörü olan enalaprilin , şu anda tam görüş birliğine varılamamış bir mekanizma ile öksürük oluşumuna yol açtığını ; ancak solunum fonksiyon testleri ve bronş hiperreaktivitesi üzerine olumsuz etkileri olmadığını söyleyebiliriz.

ÖZET

ACE inhibitörleri günümüzde hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliği tedavisinde gittikçe artan sıklıkla kullanılmaktadırlar. Güvenilirlikleri, hasta uyumu, renovasküler hipertansiyon dahil tüm olgularda etkili olmaları ve konjestif kalp yetmezliği tedavisinde miyokard üzerinde geçek anlamda küçülmeye yol açan tek ilaç olmaları bu ilaçları tercih nedeni durumuna getirmektedir.

Ancak 1985 yılında yayınlanan ilk öksürük olgusundan günümüze değin bu ilaçların solunum sistemi üzerine yan etkileri konusu sıklıkla üzerinde durulmaya başlamıştır. Öksürük yapıcı yan etkileri genel kabul görmekle birlikte bunun nedeni ve SFT ve bronş hiperreaktivitesi üzerine etkileri tartışmalıdır.

Çalışmamız bir ACE inhibitörü olan enalaprilin prospektif olarak, kısa süreli kullanımının SFT ve BPT üzerine etkilerini incelemek amacıyla planlandı. Ekim 1993 - Nisan 1994 tarihleri arasında CTF Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'na çeşitli pulmoner semptomlarla başvuran ve PA akciğer grafileri ile SFT'leri normal sınırlarda bulunan 22 olgu incelendi. Olgular başlangıç BPT sonuçlarına göre (pozitif-negatif) iki gruba ayrılmıştır. Her iki grup olguya çift kör olarak birer hafta süreyle enalapril 10mg/gün ve plasebo uygulanmıştır. İlaç yada plasebo kullanımının 7. gününde SFT ve BPT yinelenmiştir.

Kısa süreli enalapril kullanımı sonucu olgularımızın %9'unda öksürük yada var olan öksürük yakınmasında şiddetlenme görülürken, SFT ve nonspesifik bronş hiperreaktivitesi üzerine anlamlı bir etki saptanmadı.

KAYNAKLAR

1-Oparil S, Haber E: The renin-angiotensin system .N Engl J Med 1974;291:389-401

2-Williams G: Converting-enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. N Engl J Med 1988;319:1517-1525

3-Garrison JC, Peach MJ: Renin and angiotensin. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (8. edition) Vol.1 Pergamon Press, Inc. Singapore 1991;749-763

4-Kayaalp O: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Peptid yapılı otakoidler. (6.baskı) Cilt 3, Ankara, 1993:2959-2986

5-Vidt DG, Bravo EL, Fouad FM: Captopril. N Engl J Med 1982; 306:214219

6-Sesoko S, Kaneko Y: Cough associated with the use of captopril. Arch Intern Med 1985; 145:1524

7-Reid J: Polypeptides. Basic and Clinical Pharmacology, Bertram G. Katzung (4.edition) Appleton & Lange, Lebanon 1989: 217-227

8-Weiss EB, Stein M: Bronchial Asthma- Mechanisms and Therapeutics (3.edition). Little, Brown and Company 1993:98-100

9-Dragovic T, Igic R, Erdös EG and Rabito SF: Metabolism of bradykinin by peptidases in the lung. Am Rev Respir Dis 1993;147:1491-1496

10-Trifilieff A, Da Silva A, Gies J-P: Kinins and respiratory tract diseases. Eur Respir J 1993; 6:576-587

11-Wirth KJ, Gehring D, Schölkens BA: Effect of Hoe 140 on bradykinin-induced bronchoconstriction in anesthetized guinea pigs. Am Rev Resp Dis 1993; 148:702-706

12-Chodimella V, Skidgel RA, Krowiak EJ, Murlas CG: Lung peptidases, including carboxypeptidase, modulate airway reactivity to intravenous bradykinin. Am Rev Resp Dis 1991; 144:869-874

13-Shore SA, Stimler-Gerard NP, Coats SR and Drazen JM: Substance P-induced bronchoconstriction in the guinea pig. Am Rev Resp Dis 1988;137:331-336

14-Stoller JK, Elghazawi A, Mehta AC, and Vidt DG: Captopril-induced cough. Chest 1988; 93:659-661

15-Levey BA: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough. *Chest* 1990;98:1052-1053

16-Semple PF, Herd GW: Cough and wheeze caused by inhibitors of angiotensin-converting enzyme. *N Engl J Med* 1986;314:61

17-Editorial: ACE-inhibitors and cough. *Products* 1989;1431:29

18-Coulter DM, Edwards IR: Cough associated with captopril and enalapril. *Br Med J* 1987;294:1521-1523

19-Webb D, Benjamin N, Collier J, Robinson B: Enalapril-induced cough. *Lancet* 1986; 8:1094

20-Fuller RW, Choudry NB: Increased cough reflex associated with angiotensin converting enzyme inhibitor cough. *Br Med J* 1987;295:1025-1026

21-Salena BJ: Chronic cough and the use of captopril: Unmasking asthma. *Arch Intern Med* 1986;146:202-203

22-Israel-Biet D, Delaisements C, Chretien J: Enalapril-induced cough. *Lancet* 1986;18:918

23-Sebastian JL, McKinney WP, Kaufman J, Young MJ: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough. *Chest* 1991; 99: 36-39

24-Goldszer RC, Lilly LS, Solomon HS: Prevalence of cough during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Am J Med* 1988; 85: 887

25-Simon SR, Black HR, Moser M, Berland WE: Cough and ACE inhibitors. Arch Intern Med 1992; 152:1698-1700

26-Cohen MR: The ACE inhibitor cough. Hospital Pharmacy 1990; 25:1037

27-Bucca C, Rolla G, Pinna G, Oliva A, Bugiani M: Hyperresponsiveness of the extrathoracic airway in patient with captopril-induced cough. Chest 1990; 98:1133-1137

28-Bucknall CE, Neilly JB, Carter R, Stevenson RD, Semple PF: Bronchial hyperreactivity in patients who cough after receiving angiotensin converting enzyme inhibitors. Br Med J 1988; 296:86-88

29-Kaufman J, Casanova JE, Riendl P, Schlueter DP: Bronchial hyperreactivity and cough due to angiotensin-converting enzyme inhibitors. Chest 1989; 95:544-548

30-Kaufman J, Schmitt S, Barnard J, Busse W: Angiotensin converting enzyme inhibitors in patients with bronchial responsiveness and asthma. Chest 1992; 101:922-925

31-Boulet LP, Milot J, Lampron N, Lacourciere Y: Pulmonary function and airway responsiveness during long-term therapy with captopril. JAMA 1989; 261:413-416

32-US Department of Health and Human Services: International consensus report on diagnosis and management of asthma. NIH Publication No.92-3091, 1992

33-Rosenthal RR: Inhalation challenge: Procedures, indications, and techniques. J Allergy Clin Immunol 1979; 64:564-568

34-Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer H, Cockcroft DW, O'Bryne PM, Anderson SD, Juniper EF, Malo JL: Airway responsiveness: Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Eur Resp J 1993; 6, Suppl 16, 53-83

35-Townley RG, Bewtra AK, Nair NM, Brodkey FD, Watt BA, Burke KM: Methacholine inhalation challenge studies. J Allergy Clin Immunol 1979; 64:569-574

36-Paggiaro PL, Vagaggini B, Dente FL, Bacci E, Bancalari L, Carrara M, Di Franco A, Giannini D, Giuntini C: Bronchial hyperresponsiveness and toluene diisocyanate. Chest 1993; 103:1123-1128

37-Ferguson RK, Rotmensch HH, Vlases PH: Clinical use of captopril. JAMA 1982; 247:2117-2119

38-Slater EE, Merril DD, Guess HA, Roylance PJ, Cooper WD, Inman WHW, Ewan PW: Clinical profile of angioedema associated with angiotensin converting enzyme inhibition. JAMA 1988; 260:967-970

39-Os I, Bratland B, Dahlöf B, Gisholt K, Syvertsen JO, Tretli S: Female sex as an important determinant of lisinopril-induced cough. Lancet 1992; 339:372

40-Popa V: Captopril-related (and -induced?) asthma. Am Rev Resp Dis 1987; 136:999-1000

41-Israili ZH, Hall WD: Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. Ann Intern Med 1992; 117:234-242

42-Johnson AR, Ashton J, Schulz WW, Erdös EG: Neutral metalloendopeptidase in human lung tissue and cultured cells. Am Rev Resp Dis 1985; 132:564-568

43-Oliver RM, Peacock AJ, Fleming JS, Waller DG: Renal and pulmonary effects of angiotensin converting enzyme inhibition in chronic hypoxic lung disease. Thorax 1989; 44(6):513-515

44-Soares GP, Romaldini H, dos Santos ML, Ratto OR: The role of angiotensin-converting enzyme inhibitor (captopril) on the mechanism of hypoxic pulmonary vasoconstriction. Experimental study in dogs. Arq Bras Cardiol 1989; 52(6):307-314

45-Ferner RE, Simpson JM, Rawlins MD: Effects of intradermal bradykinin after inhibition of angiotensin converting enzyme. Br Med J 1987; 294:1119-1120

46-Fuller CW, Dixon CMS, Cuss FMC, Barnes PJ: Bradykinin-induced bronchoconstriction in humans. Am Rev Resp Dis 1987; 135: 176-180

47-Molimard M, Martin CAE, Naline E, Hirsch A, Advenier C: Contractile effects of bradykinin on the isolated human small bronchus. Am J Resp Crit Care Med 1994; 149:123-127

48-Umeki S, Ohga R, Ono S, Yasuda T, Morimoto K, Terao A: Angiotensin I level and sporadic hypokalemic periodic paralysis. Arch Intern Med 1986; 146:1956-1960

49-Nicholls MG, Gilchrist NL: Sulindac and cough induced by converting enzyme inhibitors. Lancet 1987; 11:872

50-Yeo WW, Ramsay LE, Morice AH: ACE inhibitor cough: a genetic link? Lancet 1991; 337:187

