
Astımlı olgularda yoğunlaştırılmış soluk havasında nitrik oksit seviyeleri ile astım kontrol ölçekleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Hüsamettin SAZLIDERE¹, Serhat ÇELİKEL², Handan İNÖNÜ¹, Sibel DORUK¹, Ayşe YILMAZ¹, Hüseyin ÖZYURT³, Ünal ERKORKMAZ⁴

¹ Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,

² SB Tokat Devlet Hastanesi, Erişkin Allerjik Hastalıklar Kliniği,

³ Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı,

⁴ Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, Tokat.

ÖZET

Astımlı olgularda yoğunlaştırılmış soluk havasında nitrik oksit seviyeleri ile astım kontrol ölçekleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Astım tedavisinin amacı klinik kontrolün sağlanmasıdır. Çalışmamızda, stabil dönem astımlı olgularda yoğunlaştırılmış soluk havasında nitrik oksit, nitrit ve nitrat düzeyleri ile astım kontrol düzeyi (AKD), astım kontrol anketi (AKA), bronş provokasyon testi (BPT), solunum fonksiyon testi (SFT) arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı. Stabil astım tanısı olan 47 hasta ve 42 kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm olgulara SFT, prik test yapıldı ve yoğunlaştırılmış soluk havasında nitrik oksit, nitrit ve nitrat düzeyi bakıldı. Hasta grubunun ayrıca BPT, AKA ve 2006 GINA (Global Initiative for Asthma) rehberine göre AKD'si belirlendi. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları sırasıyla; 44 ± 11 , 47 ± 11 yıl olup, kadın hasta oranları %85 ve %76 idi. Astımlı hastaların kontrol grubuna göre, solunum fonksiyonlarının daha düşük ve nitrit seviyesinin anlamlı olarak yüksek (sırasıyla 5.42 ± 3.2 , 4.17 ± 2.7 ; $p < 0.05$) olduğu izlendi. AKD ile nitrik oksit ve ürünleri arasında ilişki bulunmazken, AKA ve mini yaşam kalitesi anketi sonuçları arasında ileri derecede anlamlı ilişki saptandı ($p < 0.001$). BPT pozitif olan grupta, AKA değeri ve serum eozinofil mutlak değeri, BPT negatif olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek ($p < 0.05$), FEV₁/FVC, pik ekspiratuar akım yüzdesi değerleri ise anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p < 0.05$). BPT pozitif olanlarda BPT negatif olanlara göre anlamlı olarak daha fazla oranda geri dönüşümlülük saptandı (sırasıyla; 11.2 ± 7.4 , 6.9 ± 6.6 ; $p < 0.05$). Yoğunlaştırılmış soluk havasındaki nitrik ok-

Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Serhat ÇELİKEL, SB Tokat Devlet Hastanesi, Erişkin Allerjik Hastalıklar Kliniği 60100

TOKAT - TÜRKİY

e-mail: scelikel@gmail.com

sit, nitrit, nitrat ile AKA, AKD, BPT ve SFT arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$). Sonuç olarak, soluk havası nitrik oksit ve ürünlerinin stabil astımlı hastaların kontrol durumunu belirlemede yeterli olmadığı saptandı. Astım kontrol düzeyini belirlemede mevcut astım kontrol ölçeklerinin yeterli olabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Astım, astım kontrolü, astım kontrol ölçekleri, nitrik oksit, yoğunlaştırılmış soluk havası.

SUMMARY

The relation between nitric oxide levels in exhaled breath condensate and asthma control questionnaires in asthma patients

Hüsamettin SAZLIDERE¹, Serhat ÇELİKEL², Handan İNÖNÜ¹, Sibel DORUK¹, Ayşe YILMAZ¹, Hüseyin ÖZYURT³, Ünal ERKORKMAZ⁴

¹ Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Gaziosmanpaşa University, Tokat, Turkey,

² Clinic of Adult Allergic Diseases, Tokat State Hospital, Tokat, Turkey,

³ Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Gaziosmanpaşa University, Tokat, Turkey,

⁴ Department of Biostatistics and Medical Informatics, Faculty of Medicine, Gaziosmanpaşa University, Tokat, Turkey.

The goal of asthma treatment is to achieve clinical control. The aim of this study was to compare the role of measurement of nitric oxide and its products in exhaled breath condensate and asthma control questionnaire (ACQ), level of asthma control (LAC) according to GINA guidelines and bronchial provocation test (BPT) in assessing asthma control in cases with stable asthma. Thus, 47 patients with the diagnosis of stable asthma and 42 individuals in the control group were enrolled in the study. The mean ages of the patient and the control groups were 44 ± 11 and 47 ± 11 years, respectively. While there was no significant relation between LAC and levels of nitric oxide, nitrite and nitrate, there was a significant relation between ACQ and mini quality of life questionnaire ($p < 0.001$). In the group with positive BPT, ACQ scores and absolute serum eosinophil values were significantly higher ($p < 0.05$), and FEV_1/FVC and PEF percentages were significantly lower than those of the group with negative BPT ($p < 0.05$). Reversibility was significantly higher in participants with positive BPT than in those with negative BPT (11.2 ± 7.4 and 6.9 ± 6.6 , respectively; $p < 0.05$). There was no significant relationship between nitric oxide, nitrite, nitrate in the exhaled breath condensate and ACQ, LAC, BPT and pulmonary function tests ($p > 0.05$). In conclusion, it was found that the levels of exhaled breath condensate nitric oxide, nitrite and nitrate were not sufficient for determining the level of asthma control in patients with stable asthma. It was concluded that the currently available asthma control questionnaires may be adequate for assessing asthma control.

Key Words: Asthma, control of asthma, asthma control questionnaires, exhaled breath condensate, nitric oxide.

Astım tüm dünyada ve ülkemizde önemli bir morbidite ve sağlık harcaması sebebidir (1). Hava yollarının kronik eozinofilik inflamasyonu astımda temel patoloji olarak kabul edilmekte ve bu inflamasyonun baskılanması tedavide ana hedef olarak gösterilmektedir. Solunum fonksiyonları, semptomlar ve ilaç kullanımına göre yapılan astım şiddet sınıflamalarının, sağlık harcamalarını tahmin etmek ve araştırma amaçlı hastaların sınıflanması açısından etkin oldukları bilinse de, hastalığın gidişini, tedaviye yanıtını ve hastalığın kontrolünü değerlendirmede yetersiz kaldıkları görülmüştür (2). Bu nedenle son za-

manlarda astım tedavi rehberlerinde şiddet sınıflamasına göre değil, hastalığın kontrolde olup olmaması kavramına göre takip ve tedavi yapılması eğilimi ortaya çıkmaya başlamıştır (3). Bu amaçla, hastalığın kontrol altında olup olmadığını daha çok klinik parametrelerle değerlendiren, geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış çeşitli ölçek ve anketler geliştirilmiştir. Öte yandan inhaler kortikosteroidlerin dozunu ayarlamak için bronş aşırı duyarlılığı ve balgamda eozinofili gibi alternatif yöntemleri kullanan stratejilerin daha etkin olabileceği ileri sürülmüştür (2,4).

Bu yöntemlere ek olarak son yıllarda soluk havasında ölçülen nitrik oksit konsantrasyonu, astım hastalarının takibinde kullanılmaya başlanmıştır. Soluk havasında nitrik oksit, taşınabilir elektronik analizörlerin yardımıyla ya da soluk havasının yoğunlaştırılmasıyla elde edilen sıvı örneklerinden ölçülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda, tedavi görmemiş astımlılarda soluk havası nitrik oksit değerlerinin yüksek olduğu, inhale kortikosteroidlerin tedavide kullanılmasıyla azaldığı, ataklarda ise arttığı gösterilmiştir (5-7). Ayrıca, soluk havası nitrik oksidi bronş biyopsisi ve indükte balgamda görülen eozinofilik hava yolu inflamasyonu ve hava yolu aşırı duyarlılığı ile uyumlu bulunmuştur (8,9). Yakın zamanda yapılan ve soluk havasında nitrik oksit ölçümlerine göre kortikosteroid dozu ayarlanan iki çalışmada atak sıklığında fark görülmemişken, birinde daha az günlük inhale kortikosteroid dozu ile kontrol sağlanabilmiştir (10,11).

Bu çalışmada, stabil astımlı hastaların soluk havasında nitrik oksit ve ürünlerinin düzeyleri ile astım kontrolünü değerlendiren anketler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Olguların Seçimi

Çalışmaya GINA (Global Initiative for Asthma) rehberine göre astım tanısı konan 54 olgu dahil edildi. Son bir ay içinde astım nedeniyle acile başvurusu olanlar, son bir ay içinde solunum yolu infeksiyonu geçirenler, son üç ay içinde astım nedeniyle hastaneye yatış öyküsü olanlar, gebeler, 18 yaşından küçükler, soluk havasındaki nitrik oksit ve ürünlerinin seviyesini potansiyel olarak etkileyebilecek, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, bronşektazi, tüberküloz, malignite gibi astım dışı akciğer hastalığı olanlar, gastroözefageal reflü semptomları veya hastalığı olanlar, kronik hastalığı (diyabet, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, irritabl bağırsak sendromu, romatoid artrit, skleroderma gibi inflamatuvar hastalıklar) olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmanın kontrol grubu, polikliniğimize başvuran ve yapılan fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri sonucu patolojik bulgusu olmayanlar olarak tanımlandı ve 42 kişi kontrol grubu ola-

rak çalışmaya dahil edildi. Hasta grubu için tanımlanan dışlanma kriterlerinin tamamı ve ek olarak klinik rinit semptomları kontrol grubu içinde dışlanma kriterleri olarak kabul edildi.

Astımlı hastaların hepsi değişik dozlarda (düşük, orta, yüksek doz) ve değişik etken maddeler olmak üzere (budesonid, flutikazon) inhalan anti-inflamatuvar tedavi, bazıları ek olarak uzun ve kısa etkili betamimetik ve lökotrien antagonisti kullanılmaktaydı.

Çalışmaya alınan tüm olgulara prik testi ve solunum fonksiyon testi (SFT) (Master Screen Pneumo, Jager, Almanya) yapıldı. Serum total IgE, eozinofil yüzdesi ve mutlak değeri ölçüldü. Yoğunlaştırılmış soluk havası örnekleri toplandı. Hasta grubuna ek olarak beş soluk dozimetre yöntemi ile metakolin bronş provokasyon testi (BPT) yapıldı. Mini yaşam kalitesi anketi, astım kontrol anketi (AKA) uygulandı ve GINA rehberine göre astım kontrol düzeyi (AKD) belirlendi.

Yoğunlaştırılmış Soluk Havasının Toplanması ve Nitrat, Nitrit ve Nitrik Oksit Ölçümü

Çalışmaya alınan tüm olgulara işlem hakkında bilgi verildi. Tetkik, hasta oturur pozisyonda, oda havasında solurken iki yollu ağızlığın bağlantılı olduğu ve geri solumayı engelleyen valvi ve tükürük haznesi olan sistemde (EcoScreen, Hoechberg, Almanya), normal tidal volümle 10-15 dakika süreyle burun klipi takılı olarak solutularak soluk havası toplandı. Elde edilen yoğunlaştırılmış soluk havası örneklerinin bir kısmı epan-dorf tüplere konarak derhal kuru buz içerisinde laboratuvara ulaştırıldı. Örnekler analiz edilene kadar -80°C'de saklandı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada kullanılan sürekli değişkenler Kolmogorov-Smirnov normallik testine göre normal dağılım gösterdiği için; tüm sürekli değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırmalarında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı. Sürekli değişkenler aritmetik ortalama ve standart sapma ile ifade edildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile ifade edildi. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson ve Spearman korelasyon analiz-

leriyle incelendi. p değerleri 0.05'in altında hesaplandığında istatistiksel olarak önemli kabul edildi. Hesaplamalar istatistik paket programı kullanılarak yapıldı (SPSS 15.0 Inc. Chicago, IL).

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hasta (n= 54) ve kontrol (n= 42) gruplarının yaş ortalamaları sırasıyla; 44 ± 11 ve 47 ± 11 yıl, kadın hasta oranı sırasıyla; %85 ve %76 idi. Hasta ve kontrol grubun beden kitle indeksi (BKİ) değerleri benzerdi (sırasıyla; 29.7 ± 5 ve 29.6 ± 5). Prik test pozitifliği hasta grubunda %33.3, kontrol grubunda %21.4 olarak bulundu. Diğer bazı demografik ve klinik özellikler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hasta ve kontrol gruplarının, SFT değerleri, nitrat, nitrit, nitrik oksit düzeyleri ve eozinofil değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Hasta grubunda nitrit, serum IgE, serum eozinofil yüzdesi ve serum eozinofil mutlak değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p< 0.05).

Hasta ve kontrol grubunda prik test pozitifliği sırasıyla; %33.3 ve %21.4 olarak bulunmuştur.

Hasta ve kontrol grubuna yapılan prik testlerinde ev tozu duyarlılığı dışında fark gözlenmemiştir. Hasta grubunda ev tozu duyarlılığı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (%15.1'e karşı %0, p< 0.01).

Çalışmaya dahil edilen hastaların astım kontrol düzeyine göre, klinik ve laboratuvar değerlerinin dağılımı Tablo 3'te gösterilmiştir. GINA rehberine göre kontrol düzeyi ile nitrik oksit ve ürünleri, BKİ ve BPT (tabloda gösterilmemiştir) arasında anlamlı fark gözlenmezken (p> 0.05), FEV₁ yüzdesi, pik ekspiratuar akım (PEF) yüzdesi, mini yaşam kalitesi anketi, AKA ve IgE açısından anlamlı fark bulunmuştur (p< 0.05).

Çalışmaya dahil edilen hastaların astım kontrol anketi gruplarına göre semptomları, deri prik testi sonuçları, nitrik oksit ve düzeyleri, SFT değerleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

BPT pozitif olan astımlılarda FEV₁ yüzde artışı (%12 ve üzerinde artış), serum eozinofil mutlak değeri, AKA değişkenleri anlamlı olarak yüksek, FEV₁/FVC ve PEF oranları ise anlamlı olarak düşük bulundu. Çalışmaya dahil edilen hastaların BPT pozitif ve negatif gruplarına göre, klinik özel-

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve bazı klinik özellikleri .

	Kontrol grubu (n= 42)	Hasta grubu (n= 54)
Yaş (yıl)	47 ± 11	44 ± 11
Kilo (kg)	76 ± 13	77 ± 13
Boy (cm)	160.92 ± 6.7	161.03 ± 7.3
Beden kitle indeksi (kg/m ²)	29.6 ± 5	29.7 ± 5
Cinsiyet (kadın/erkek)	32/10	46/8
Prik test pozitif (%)	21.4	33.3
Allerjik rinit (%)	0	16.7
Sigara		
Aktif	0	4 (%7.4)
Bırakmış	2 (%4.8)	4 (%7.4)
Hiç içmemiş	40 (%95.2)	46 (%85.2)
Meslek		
Ev hanımı	27 (%64.2)	41 (%75.9)
Memur	13 (%31)	4 (%7.4)
İşçi	2 (%4.8)	5 (%9.3)
Çiftçi	0	3 (%5.6)
Diğer	0	1 (%1.9)
Astım süresi (ay)	-	55 ± 83

Tablo 2. Solunum fonksiyon testi değerleri, eozinofil, nitrik oksit ve ürünlerinin hasta ve kontrol gruplarına göre dağılımı.

	Kontrol grubu (n= 42)		Hasta grubu (n= 54)		t	p
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS		
FVC (%)	105 ± 14	104 ± 17	104 ± 17	104 ± 17	0.214	0.831
FEV ₁ (%)	104 ± 13	89 ± 24	89 ± 24	89 ± 24	3.83	0.001
FEV ₁ /FVC	84 ± 7	74 ± 7	74 ± 7	74 ± 7	6.96	0.001
PEF (%)	104 ± 13	91 ± 21	91 ± 21	91 ± 21	3.63	0.001
Nitrik oksit (µmol/L)	11.24 ± 5.18	12.78 ± 5.76	12.78 ± 5.76	12.78 ± 5.76	-1.36	0.177
Nitrit (µmol/L)	4.17 ± 2.74	5.42 ± 3.16	5.42 ± 3.16	5.42 ± 3.16	-2.03	0.045
Nitrat (µmol/L)	7.07 ± 4.76	7.36 ± 4.18	7.36 ± 4.18	7.36 ± 4.18	-0.32	0.749
Serum IgE (IU/mL)	80.07 ± 127.37	120.17 ± 183.48	120.17 ± 183.48	120.17 ± 183.48	-1.99	0.049
Serum eozinofil (%)	2.18 ± 1.25	3.49 ± 3.35	3.49 ± 3.35	3.49 ± 3.35	-2.07	0.041
Eozinofil mutlak sayısı (/mm ³)	149 ± 92	275 ± 252	275 ± 252	275 ± 252	-2.98	0.004

PEF: Pik ekspiratuar akım, SS: Standart sapma.

Tablo 3. AKD'ye göre klinik ve laboratuvar değerlerinin dağılımı.

	AKD* kontrollü		AKD* kontrolsüz		p
	Sayı	Ort ± SS	Sayı	Ort ± SS	
Nitrik oksit (µmol/L)	22	12.77 ± 6.58	25	12.47 ± 5.36	0.863
Nitrit (µmol/L)	22	5.37 ± 2.86	25	5.67 ± 3.75	0.759
Nitrat (µmol/L)	22	7.40 ± 4.35	25	6.79 ± 4.05	0.623
FEV ₁ (%)	22	98 ± 19	25	85 ± 24	0.036
FVC (%)	22	108 ± 18	25	102 ± 16	0.231
FEV ₁ /FVC	22	76 ± 6	25	72 ± 7	0.097
PEF (%)	22	99 ± 20	25	86 ± 21	0.037
FEV ₁ 'de % artış	17	6.46 ± 6.56	23	10 ± 8	0.164
Astım kontrol anketi	22	0.56 ± 0.57	25	2.22 ± 1.01	0.001
Mini yaşam kalitesi anketi	22	5.58 ± 0.70	25	4.35 ± 0.67	0.001
Yaş (yıl)	22	47 ± 10	25	41 ± 11	0.126
Beden kitle indeksi (kg/m ²)	22	30 ± 4.6	25	30.1 ± 5.7	0.450
Serum IgE (IU/mL)	22	155.42 ± 229.23	25	64.80 ± 67.51	0.020
Serum eozinofil (%)	22	3.32 ± 2.76	25	3.23 ± 2.93	0.775
Eozinofil mutlak değer (/mm ³)	22	269.31 ± 245.66	25	263.56 ± 224.4	0.740
Astım süre (ay)	22	58 ± 103	25	68 ± 70	0.167
Astım kontrol anketi					< 0.001
İyi kontrol (< 1.5)	20	%90.9	7	%28.0	
Kötü kontrol (> 1.5)	2	%9.1	18	%72	

* GINA rehberi astım kontrolü değerlendirme anketi uygulandı. Hastaların verdikleri yanıtlar rehberine göre değerlendirilip kontrol düzeyi belirlendi. Bu çalışmada rehberine göre, tam kontrollü olanlar kontrollü grup, kısmi kontrol ve kontrolsüz olanlar ise kontrolsüz grup olarak alındı.

AKD: Astım kontrol düzeyi, PEF: Pik ekspiratuar akım, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma.

Tablo 4. AKA'ya göre klinik ve laboratuvar değerlerinin dağılımı.

	AKA* < 1.5		AKA* > 1.5		p
	Sayı	Ort ± SS	Sayı	Ort ± SS	
Nitrik oksit (µmol/L)	27	13.68 ± 6.60	20	11.17 ± 4.58	0.152
Nitrit (µmol/L)	27	5.99 ± 3.37	20	4.90 ± 3.27	0.271
Nitrat (µmol/L)	27	7.68 ± 4.56	20	6.27 ± 3.50	0.255
FEV ₁ (%)	27	99 ± 18	20	80 ± 23	0.003
FVC (%)	27	110 ± 17	20	99 ± 16	0.034
FEV ₁ /FVC	27	76 ± 7	20	72 ± 7	0.050
PEF (%) değişkenliği	22	10 ± 9	18	12 ± 11	0.350
FEV ₁ (%) artışı	22	7 ± 6	18	11 ± 9	0.111
FEV ₁ 'de mutlak değer artışı (mL)	22	164 ± 147	18	242 ± 195	0.160
PEF (%)	27	98 ± 21	20	85 ± 19	0.029
Mini yaşam kalitesi anketi	27	5.42 ± 0.75	20	5.41 ± 0.67	0.001
Beden kitle indeksi (kg/m ²)	27	30 ± 5	20	30 ± 5	0.635
Astım süresi (ay)	27	55 ± 98	20	75 ± 70	0.023
Serum IgE (IU/mL)	27	34 ± 212	20	71 ± 70	0.263
Serum eozinofil (%)	27	3.05 ± 2.60	20	3.57 ± 3.13	0.528
Eozinofil mutlak değer (/mm ³)	27	255 ± 242.58	20	281.45 ± 222.20	0.482
Bronş provokasyon testi					0.091
Pozitif	11	%40.7	14	%70	
Negatif	16	%59.3	6	%30	
FEV ₁ 'de %12 artış					0.032
Pozitif	3	%13.6	9	%50	
Negatif	19	%86.4	9	%50	

* Hastalara astım kontrol anketi uygulandı. Her sorunun karşılığı olan puanları toplanıp toplam soru sayısına bölünmesi ile astım kontrol anketi puanı elde edildi. Astım kontrol anketi puanının 1.5'in üzeri olması kötü kontrol, 1.5'in altında olması iyi kontrol olarak alındı.

AKA: Astım kontrol anketi, PEF: Pik ekspiratuar akım, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma.

liklerin, nitrat, nitrit, nitrik oksit düzeyleri ve SFT değerlerinin dağılımı Tablo 5'te gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan hasta grubunun çeşitli klinik ve laboratuvar değerlerinin AKD ve AKA ile ilişkileri Spearman korelasyon analizi ile incelendiğinde mini yaşam kalitesi anketi ile AKA ve AKD arasında ters yönde kuvvetli, SFT değerleri, astım süresi ve BPT ile AKA arasında ters yönde zayıf istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Reversibilite pozitifliği ile AKA arasında aynı yönde zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Nitrik oksit ve ürünleri ile AKA ve AKD arasında ilişki saptanmadı. Diğer parametrelerle AKD ve AKA arasında ilişki Tablo 6'da gösterilmiştir.

Nitrik oksit ve ürünleri ile klinik ve laboratuvar değerleri arasında ilişki Pearson korelasyon analizi ile incelendiğinde sadece nitrik oksit ve nitrit düzeyleri ile yaş arasında aynı yönde zayıf istatistiksel anlamlı ilişki saptanırken, diğer parametreler arasında ilişki saptanmamıştır (veri tablolandırılmamıştır).

TARTIŞMA

Astımlı hastaların yoğunlaştırılmış soluk havasında nitrik oksit ve ürünleri ile astım kontrolü arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bu çalışmada, antiinflamatuvar tedavi alan astımlı hastalarla sağlıklı kontroller arasında yoğunlaştırılmış soluk havasında nitrik oksit açısından fark saptanmamıştır. Ayrıca, hasta grubunda yoğunlaştı-

Tablo 5. BPT'ye göre klinik ve laboratuvar değerlerinin dağılımı.

	BPT pozitif		BPT negatif		p
	Sayı	Ort ± SS	Sayı	Ort ± SS	
Nitrik oksit (µmol/L)	28	11.97 ± 5.35	26	13.65 ± 6.16	0.289
Nitrit (µmol/L)	28	5.30 ± 3.23	26	5.55 ± 3.15	0.777
Nitrat (µmol/L)	28	6.67 ± 4.16	26	8.10 ± 4.15	0.212
Astım kontrol anketi	25	1.85 ± 1.34	22	0.97 ± 0.74	0.007
Mini yaşam kalitesi anketi	28	4.74 ± 0.97	26	5.11 ± 0.81	0.143
FEV ₁ (%)	28	84 ± 23	26	95 ± 25	0.105
FVC (%)	28	101 ± 18	26	107 ± 17	0.199
FEV ₁ /FVC	28	72 ± 7	26	76 ± 6	0.021
FEV ₁ 'deki % artış	23	11 ± 7	24	6.9 ± 6.63	0.043
FEV ₁ 'de mutlak değer artışı (mL)	23	242 ± 16	24	181 ± 163	0.207
PEF (%)	28	84 ± 19	26	99 ± 20	0.008
Astım süre (ay)	28	71 ± 100	26	38 ± 57	0.072
Yaş (yıl)	28	42 ± 12	26	46 ± 9	0.148
Beden kitle indeksi (kg/m ²)	28	30 ± 5	26	31 ± 5	0.273
Serum eozinofil (%)	28	4.27 ± 3.99	26	2.65 ± 2.25	0.090
Eozinofil mutlak değer (/mm ³)	28	333.07 ± 283.17	26	211.5 ± 198.81	0.049
Serum IgE (IU/ml)	28	116.31 ± 197.27	26	124.33 ± 171.19	0.998
FEV ₁ 'de %12 ve üzeri artış					0.004
Pozitif	13	56.5	3	12.5	
Negatif	10	43.5	21	87.5	

BPT: Bronş provokasyon testi, PEF: Pik ekspiratuar akım, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma.

rılmış soluk havasında nitrik oksit ve ürünleri düzeyi ile astım kontrolü arasında ilişki bulunamamıştır. Bunlara karşın, astım hastalarında akciğer fonksiyon testleri, AKD, AKA, BPT ve mini yaşam kalitesi anketi arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir.

Hava yolu inflamasyonunun takibinde indirekt ve direkt göstergeler kullanılabilir. Semptomlar, SFT'ler, bronş hiperreaktivitesi, zirve akım hızı değişkenliği, kan ve idrarda inflamasyon belirteçlerinin tespiti indirekt göstergeleridir. İnvaziv olmamaları en önemli avantajlarıdır, fakat doğrudan inflamasyonu gösterememeleri kullanımını sınırlamaktadır (12,13). İnvaziv inflamasyonun direkt göstergeleri ise; bronş biyopsisi, bronkoalveoler lavaj, balgam, soluk havasında nitrik oksit ve yoğunlaştırılmış soluk havası belirteçleridir.

Araştırmalar soluk havasındaki nitrik oksit değerlerine göre astım tedavisinin yönlendirilebileceğini göstermiştir (14). Bir çalışmada, inhale

kortikosteroid dozunun soluk havasındaki nitrik oksit konsantrasyonu kontrol edilerek ayarlandığında, astımın atak sıklığında değişiklik olmadan, inhale kortikosteroid dozunun kümülatif olarak azaldığını saptamışlardır (15). Bununla birlikte, solunum fonksiyon parametrelerinde, oral prednizon kullanımında veya balgamdaki eozinofil seviyesinde önemli farklılıklar olmadığı görülmüştür. Çeşitli çalışmalarda, tedavi gören ve steroid kullanan astım hastalarının solunumla havaya verdikleri nitrik oksit miktarı ile balgamdaki nitrik oksit miktarının azalarak, sağlıklı insanlardaki seviyeye gerilediği saptanmıştır (16,17). Bizim çalışmamızda da tedavi altında olan astım hastaları ile kontrol grubu arasında yoğunlaştırılmış soluk havasında nitrik oksit ve nitrat düzeyi farklı bulunmadı ($p > 0.05$). Kontrol ve çalışma grubunda soluk havasında nitrik oksit ve nitrat değerleri arasında anlamlı bir farkın bulunmamasının nedeni, hastaların tedavi altın-

Tablo 6. Hasta grubunda AKD ve AKA ile klinik ve laboratuvar değerleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi.

Değişkenler	Sayı	Spearman korelasyon katsayıları (r)	
		AKD	AKA
Nitrik oksit (µmol/L)	47	-0.006	-0.168
Nitrit (µmol/L)	47	-0.049	-0.203
Nitrat (µmol/L)	47	-0.110	-0.181
FVC (%)	47	-0.131	-0.294*
FEV ₁ (%)	47	-0.269	-0.419*
FEV ₁ /FVC	47	-0.228	-0.300*
PEF (%)	47	-0.283	-0.305*
FEV ₁ 'de % artış	40	0.220	0.212
FEV ₁ 'de mutlak değer artışı (mL)	40	0.207	0.195
PEF % değişkenliği	40	0.250	0.129
FEV ₁ 'de %12 ve üzeri artışa göre reversibilite pozitifliği	40	0.232	0.395*
FEV ₁ 'de 200 mL ve üzeri artışa göre reversibilite pozitifliği	40	0.311	0.347*
Bronş provokasyon testi	47	-0.145	-0.290*
Mini yaşam kalitesi anketi	47	-0.703*	-0.657*
Astım süre (ay)	47	0.191	0.293*
Yaş (yıl)	47	-0.198	-0.243
Beden kitle indeksi (kg/m ²)	47	0.121	-0.046
Cins	47	-0.024	-0.071
Serum IgE (IU/mL)	47	-0.332*	-0.160
Serum eozinofil (%)	47	-0.083	0.049
Eozinofil mutlak değer (/mm ³)	47	-0.058	0.079

* p< 0.05.

AKD: Astım kontrol düzeyi, AKA: Astım kontrol anketi, PEF: Pik ekspiratuar akım.

da olması ve steroid kullanmaları olabilir. Tedavi gören hastalardaki nitrik oksit konsantrasyonunun düşmesi, steroidlerin NOS enzimini inhibe etmesine bağlanmaktadır (18).

Hava yolu aşırı duyarlılığı, metakolin gibi provokatif ajanın seri halinde dozlarının artarak verilmesinden sonra FEV₁'de %20 azalmaya neden olan provokatör konsantrasyonu (PC₂₀) ile ölçülür. Bronşlarla ilgili bu işlemler zaman alıcı ve pahalıdır, astım yönetiminde kesin yerleri tartışmalıdır (19). PC₂₀'nin takibi inhale kortikosteroid kullanan hastalarda astım kötüleşmesinin belirleyicisi olarak tatminkar bulunmazken, kortikosteroid dozunun hava yolu aşırı yanıtına göre ayarlanarak verildiği bir çalışmada astımlı hastalarda daha iyi klinik kontrol sağlanmıştır (4,20). Öte yandan bazı çalışmalarda BPT ile "fractional exhaled nitric oxide (FeNO)" arasın-

da ilişki tespit edilirken, bir kısmında BPT ile FeNO arasında ilişki saptanamamıştır (21-24). Bizim çalışmamızda ise BPT pozitif olan grupta, daha kötü astım kontrolü ve daha yüksek serum eozinofil mutlak değeri saptanırken, FEV₁/FVC ve PEF yüzdesi değerleri daha düşük tespit edildi. BPT pozitif olan grupta negatif olan gruba göre, reversibilite pozitifliği daha fazla bulundu (p< 0.05). BPT pozitif olan grupla negatif olan grup arasında nitrat, nitrit ve nitrik oksit açısından önemli fark saptanmadı (p> 0.05). Bu sonuçlar antiinflamatuvar tedavi alan astım hastalarının soluk havasında nitrik oksit ve ürünlerinin konsantrasyonunun, bronş aşırı duyarlılığını değerlendirmede yardımcı olamayacağını düşündürmüştür.

Rehberler astımlı hastaların periyodik değerlendirme ve astım kontrol takibinde semptomların değerlendirilmesine ek olarak pulmoner fonksi-

yonların da değerlendirilmesinin önemini vurgulamakta ve düşük FEV₁ değerlerinin ağır astımla ilişkisi olduğunu göstermektedir (25). Bununla birlikte, bazı çalışmalar FeNO'nun astım takibinde SFT'lerden (FEV₁ ve PEF) daha yararlı bir parametre olabileceğini düşündürmüştür (26,27). Bir başka çalışmada astımlı hastaların bir aylık semptom skorunun nitrik oksit ile FEV₁'den daha kuvvetli korelasyon gösterdiği fakat semptom skorundan bağımsız olarak nitrik oksit ile FEV₁ arasında ilişki olmadığı izlenmiştir (28). Bizim çalışmamızda ise solunum fonksiyon parametreleri nitrik oksit ve ürünleri arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Astımda klinik kontrolü değerlendirmek amacıyla onaylanmış çeşitli testler bulunmaktadır. Bu amaçla geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış testler AKT, AKA, ATDA ve AKPS'dir (29-32). Bu çalışmada nitrik oksit ve nitrik oksit ürünleri ile karşılaştırmak üzere, AKA ve GINA kriterine göre AKD kullanıldı. Şimdiye kadar FeNO'nun astım kontrol düzeyini tamamen yansıttığı gösterilememesine rağmen, yararlı olabileceği belirtilmektedir (33,34). Yapılan bir çalışmada soluk havası nitrik oksit seviyesi ile AKA, AKT ve AKD arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (35). Bir diğerinde ise tedavi almakta olan astım hastalarının takibinde AKA ve SFT'lerde değişiklik olmadığı halde FeNO düzeyinde anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir (36). Bu çalışmada da astımlı hastalarda yoğunlaştırılmış soluk havasında nitrik oksit ve ürünleri ile karşılaştırmada kullanılan AKA ve AKD arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bununla birlikte astım kontrolünü değerlendiren AKA ve AKD ile mini yaşam kalitesi anketi arasında anlamlı ilişki gözlenmiştir. Bu bulgular astım kontrolünü değerlendirmede mevcut jenerik kontrol testlerinin yeterli olduğunu buna karşın yoğunlaştırılmış soluk havasındaki nitrik oksit ve nitrik oksit ürünlerinin astım kontrolünü değerlendirmede yetersiz kaldığını düşündürmüştür.

Yapılan çalışmalarda atopi ile FeNO düzeylerinin ilişkili olduğu gösterilmiştir. İtalya'da yapılan bir çalışmada FeNO düzeyini etkileyen faktörlerden birinin atopi olduğu vurgulanmıştır (37). Allerjik astımlı hastalarda FeNO seviyesi nonallerjik astımlı hastalardan daha yüksek bulunmuştur (38). Çalışmamızda ise prik testi pozitif olan

grupla olmayan grup arasında yoğunlaştırılmış soluk havasında nitrik oksit ve ürünleri, AKD, AKA, BPT ve akciğer fonksiyon testleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Obezitenin astım için bir risk faktörü olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (39,40). Astımlı hastaların kilo kaybettikçe astım semptomları ve şiddetinde azalma bildirilmiştir. Bir çalışmada astım şiddetinden bağımsız olarak BKİ arttıkça daha düşük AKA skorları ve astım yaşam kalitesi anketi skorları elde edilmiştir. Bu sonuçlar BKİ arttıkça astım kontrolünün azaldığını düşündürmüştür (41). Öte yandan obezite ile FeNO düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (42). Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasında yoğunlaştırılmış soluk havasındaki nitrik oksit ve ürünleri ve BKİ açısından fark bulunmamıştır. Buna ek olarak, AKA ve AKD değerlerine göre kontrol altında olanlarla olmayanlar arasında BKİ açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgular obezitenin yoğunlaştırılmış soluk havasına etkisinin nitrik oksit ve ürünleri dışındaki başka parametrelerle ilişkili olabileceğini, ayrıca obezitenin astım kontrolü üzerine etkisinin farklı toplum ve ırklarda değişik olabileceğini düşündürmüştür.

Yaşla soluk havasında nitrik oksit arasındaki ilişki tartışmalıdır. Yapılan bazı çalışmalarda, yaşla birlikte FeNO'nun arttığı gözlenmiştir (43). Buna karşın diğer bir çalışmada ise FeNO'nun yaşla belirgin bir ilişkisi olmadığı görülmüştür (44). Çalışmamızda ise yaş ile yoğunlaştırılmış soluk havasındaki nitrik oksit ve nitrit seviyesi arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır.

Ülkemizde yapılan ve çalışmamızda kullanılan farklı bir yöntem kullanılarak soluk havasında FeNO ölçümünün astım kontrolünde rolünü araştıran bir çalışmada ise AKT ile FeNO arasında korelasyon bulunmasına rağmen, AKT ile kontrol altında gibi görülen astımlıların antiinflamatuar tedavilerinin yetersiz olabileceği sonucuna varılmıştır (45). Benzer yöntemle yapılan diğer bir çalışmada ise yine AKT ile FeNO arasında bir korelasyon bulunmuş ve FeNO'nun AKT ile beraber kullanılmasının astım kontrolünü değerlendirmede ek yarar sağlayabileceği yorumu yapılmıştır (46).

Sonuç olarak çalışmamızda, antiinflamatuvar tedavi alan astımlı hastalarla sağlıklı kontroller arasında yoğunlaştırılmış soluk havasında nitrik oksit açısından fark saptanmamıştır. Ayrıca, hasta grubunda yoğunlaştırılmış soluk havasında nitrik oksit ve ürünleri düzeyi ile astım kontrolü arasında ilişki bulunamamıştır. Bu bulguların hastaların antiinflamatuvar tedavi kullanmaları ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Buna karşın astım hastalarında akciğer fonksiyon testleri, AKD, AKA, BPT ve mini yaşam kalitesi anketi arasında ilişki saptanması, astım hastalarının takibinde hastalığı değişik yönlerden değerlendiren kompakt ve noninvaziv ölçeklerin kullanılmasının daha uygun ve maliyet açısından etkin olacağını düşündürmüştür.

KAYNAKLAR

1. Barnes PJ, Jonsson B, Klim JB. The costs of asthma. *Eur Respir J* 1996; 9: 636-42.
2. Green RH, Brightling CE, McKenna S, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: A randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1715-21.
3. National Heart, Lung and Blood Institute/WHO Workshop Report. Global Initiative for Asthma (GINA). Revised 2006.
4. Sont JK, Willems LN, Bel EH, et al. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1043-51.
5. Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993; 6: 1368-70.
6. Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, et al. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994; 343: 133-5.
7. Jones SL, Kittelson J, Cowan JO, et al. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 738-43.
8. Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA, et al. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* 1998; 53: 91-5.
9. Payne DN, Adcock IM, Wilson NM, et al. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolone. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1376-81.
10. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2163-73.
11. Pijnenburg MW, Bakker EM, Hop WC, de Jongste JC. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma: A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 831-6.
12. Bayram H. Hava yolu inflamasyonunun değerlendirilmesi. Mirici AN, Yıldız F (editörler). *Göğüs Hastalıklarında Tanı Yöntemleri-2*. İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2003: 137-74.
13. Kinsella M, Müller NL, Staples C, et al. Hyperinflation in asthma and emphysema; assessment by pulmonary function testing and CT. *Chest* 1988; 94: 286-9.
14. Taylor DR. Nitric oxide as a clinical guide for asthma management (review). *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 259-62.
15. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2163-73.
16. Agusti AG, Villaverde JM, Togo B, et al. Serial measurements of exhaled nitric oxide during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 14: 523-8.
17. Tsujino I, Nishimura M, Kamachi A, et al. Exhaled nitric oxide-is it really a good marker of airway inflammation in bronchial asthma? *Respiration* 2000; 67: 645-51.
18. Kharitonov SA, Yates DH, Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 454-7.
19. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 309-29.
20. Deykin A, Lazarus SC, Fahy JV, et al. Sputum eosinophil counts predict asthma control after discontinuation of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 720-7.
21. Covar RA, Szeftler SJ, Martin RJ, et al. Relations between exhaled nitric oxide and measures of disease activity among children with mild-to moderate asthma. *J Pediatr* 2003; 142: 469-75.
22. Motomura C, Odajima H, Tezuka J, et al. Effect of age on relationship between exhaled nitric oxide and airway hyperresponsiveness in asthmatic children. *Chest* 2009; 136: 519-25.
23. del Giudice MM, Brunese FP, Piacentini GL, et al. Fractional exhaled nitric oxide (FENO), lung function and airway hyperresponsiveness in naive atopic asthmatic children. *J Asthma* 2004; 41: 759-65.
24. Yoshihiro N, Yoko Y, Yoshikazu K, et al. Bronchial hyperresponsiveness and exhaled nitric oxide in patients with cardiac disease. *Respiration* 2001; 68: 41-5.
25. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(5 Suppl): S94-S138.
26. Baptist AP, Khan FI, Wang Y, et al. Exhaled nitric oxide measurements in hospitalized children with asthma. *J Asthma* 2008; 45: 670-4.

27. Baptist AP, Sengupta R, Pranathiageswaran S, et al. Evaluation of exhaled nitric oxide measurements in the emergency department for patients with acute asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 415-9.
28. Spergel JM, Fogg MI, Bokszczanin-Knosala A. Correlation of exhaled nitric oxide, spirometry and asthma symptoms. *J Asthma* 2005; 42: 879-83.
29. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test: A survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 59-65.
30. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, et al. Validation of a standardized version of the asthma quality of life questionnaire. *Chest* 1999; 115: 1265-70.
31. Vollmer WM, Markson LE, O'Connor E, et al. Association of asthma control with healthy care utilization and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1647-52.
32. Boulet LP, Boulet V, Milot J. How should we quantify asthma control? A proposal. *Chest* 2002; 122: 2217-23.
33. Bush A, Eber E. The value of FeNO measurement in asthma management: The motion or Yes, it's NO-or, the wrong end of the Stick! *Pediatr Res Rev* 2008; 9: 127-31.
34. Pijnenburg MW, Bakker EM, Hop WC, et al. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma: A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 831-6.
35. Khalili B, Boggs PB, Shi R, et al. Discrepancy between clinical asthma control assessment tools and fractional exhaled nitric oxide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 124-9.
36. Kaminsky DA, Rice AA, Bissonette M, et al. Exhaled nitric oxide decreases in association with attendance at an asthma summer camp. *J Asthma* 2008; 45: 415-9.
37. Cibella F, Cuttitta G, Grutta S, et al. Factors that influence exhaled nitric oxide in Italian school children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 407-12.
38. Zietkowski Z, Bodzenta-Lukaszyk A, Tomasiak MM, et al. Comparison of exhaled nitric oxide measurement with conventional tests in steroid-naive asthma patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16: 239-46.
39. Beuther D, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 112-9.
40. Shore SA, Fredberg JJ. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 925-7.
41. Lavoie KL, Bacon SL, Labrecque M, et al. Higher BMI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity. *Respir Med* 2006; 100: 648-57.
42. Maniscalco M, Zedda A, Faraone S, et al. Weight loss and asthma control in severely obese asthmatic females. *Respir Med* 2008; 102: 102-8.
43. Olin AC, Rosengren A, Thelle DS, et al. Height, age, and atopy are associated with fraction of exhaled nitric oxide in a large adult general population sample. *Chest* 2006; 130: 1319-25.
44. Tsang KW, Ip SK, Leung R, et al. Exhaled nitric oxide: The effects of age, gender and body size. *Lung* 2001; 179: 83-91.
45. Yıldırım Z, Doğan I, Sebest S ve ark. Astım kontrol testi (AKT) ile FeNO ilişkisi. *Türk Toraks Derneği X. Yıllık Kongresi, 25-29 Nisan 2007, Antalya.*
46. Oğuzülgen İK, Taşkın D, Varo İ A, Türkteaş H. Combining exhaled no with asthma control test in measuring asthma control. *World Asthma Meeting, 22-25 June 2007, İstanbul.*