

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Mehtap YAZICIOĞLU

**ASTIM İZLEMİNDE FRAKSİYONE EKSHALE
NİTRİK OKSİT ÖLÇÜMÜNÜN ÖNEMİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Ahmet YILDIRIM

EDİRNE – 2017

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimi kazanmamda emeği geçen, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Betül ACUNAŐ' a, tez hocam Prof. Dr. Mehtap YAZICIOğLU' na ve hocalarım Prof. Dr. Serap KARASALIHOğLU, Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK, Prof. Dr. Rıdvan DURAN, Prof. Dr. Neőe ÖZKAYIN Yrd. Doç. Dr. Yasemin KARAL, Yrd. Doç. Dr. Nükhet ALADAğ ÇİFTDEMİR, Yrd. Doç. Dr. Tuba EREN ile Biyoistatistik AB Başkanı Prof. Dr. Necdet SÜT' e, Uzm. Pınar GÖKMİRZA ÖZDEMİR' e, tez çalışmalarının her aşamasında yanımızda olan, maddi manevi destek veren Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine, uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma ve bu zorlu süreçte bana tüm sevgi ve gücüyle destek olan değerli eşime ve aileme tüm yüreğimle teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
ASTIMIN TANIMI	3
ASTIM TANISI	4
ASTIM İZLEMİ	4
SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ	8
ZİRVE EKSPRATUAR AKIM HIZI (PEF) ÖLÇÜM VE DEĞİŞİMİ	11
NİTRİK OKSİT (NO)	13
GEREÇ VE YÖNTEMLER	19
BULGULAR	23
TARTIŞMA	34
SONUÇLAR	40
ÖZET	42
SUMMARY	44
KAYNAKLAR	46
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

AKT	: Astım kontrol test
API	: Astım prediktif indeks
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentetaz
BAL	: Bronkoalvolar lavaj
BHR	: Bronş aşırı duyarlılığı
DNA	: Deoksiribonükleik asit
ECP	: Eozinofilik katyonik protein
FeNO	: Fraksiyone ekshale nitrik oksit
FEF%25-75	: Vital kapasitenin % 25-75' arasındaki zorlu ekspiratuar akım
FEV1	: Forced Expiratory Volume 1 st Second (Zorlu Ekspiryumda Birinci Saniye Volümü)
FVC	: Forced Vital Capacity (Zorlu vital kapasite)
GINA	: Küresel astım önleme ve tedavi girişimi
İKS	: İnhale kortikosteroid
PEF	: Zireve ekspiratuar akım hızı
Ppb	: Milyardaki parça birimi
RV	: Rezidüel volüm
TLC	: Total akciğer kapasitesi
VKİ	: Vücut kitle indeksi

GİRİŞ VE AMAÇ

Astım; dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilen kronik bir hastalıktır. 2025 yılında astımlı kişi sayısının 100 milyon daha artacağı beklenmektedir. Hastalığın yarattığı iş gücü kaybı, ekonomik giderlerde oluşturduğu etki, morbidite, mortalite ve ekonomik olarak iş gücü kaybı oluşturması açısından küresel bir problem olarak tanımlanmaktadır (1). Tüm dünyada her 250 çocuk ölümün biri astıma bağlıdır (2). Çocuklarda astım ve hışıltılı solunum hastalığının prevalansının %1 ile %18 arasında değiştiği tahmin edilmektedir (3).

Astım artmış havayolu duyarlılığı ve hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize, ataklar halinde seyreden, eozinofil ve mast hücrelerinin ön planda olduğu kronik inflamatuvar bir hastalıktır (2). Semptomlar, özellikle gece ve sabahın erken saatlerde meydana gelen yineleyen hışıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük ataklarına neden olan hava yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkilidir. Bu ataklar genellikle akciğerlerde yaygın, değişken, geri dönüşümlü bir hava yolu obstrüksiyonu ile birlikte (4). Astım risk faktörlerinden konak nedenli olanlar; genetik faktörler, obezite ve cinsiyettir. Çevresel faktörler ise ev içi/ev dışı alerjenler, enfeksiyonlar, sigara dumanı, ev dışı/ ev içi hava kirliliği ve beslenme (4).

Astım şiddeti; semptomlar, havayolu obstrüksiyonu ve solunum fonksiyon testleri (SFT) kullanılarak hafif intermittan, hafif, orta ve ağır persistan olarak sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflama, hastanın tedavisiyle ilgili kararın alındığı başlangıç değerlendirmesinde önemlidir. Tedavi ile başlangıçta ağır persistan olan bir hasta, sonra tedaviye yanıt verebilir ve bir alt basamağa geçebilir veya yeniden sınıflanabilir (4).

Tedavi olmakta olan bir hastanın daha sonraki izlemi astım kontrol düzeyinin değerlendirilmesi ile olmaktadır. Astım tedavisi kontrol odaklıdır ve bu kavram, astım belirtilerinin ne derece azaldığı ve tedavinin amacına ulaşmış ulaşmadığını ifade eden bir terimdir (4).

Astımda hava yolu inflamasyonunun varlığını ve derecesini belirlemek, atak nedenlerini araştırmak, uygulanan tedavilerin başarısını izlemek için çeşitli testler kullanılmaktadır. Bu testler; solunum fonksiyon testleri, zirve akım hızı (PEF) ölçümü, bronş aşırı duyarlılık ve bronkodilatatör yanıt testleri, deri prik testleri, serum total immünglobulin E (Ig E) düzeyi solunum havasında fraksiyone nitrik oksit düzeyi (FeNO) ölçümü gibi sıralanabilir (5). Astımın şiddetinin ve kontrolünün değerlendirilmesinde kullanılan parametreler arasında anlamlı ilişki mevcuttur ve bu parametreler birbirini tamamlayıcı niteliktedir (6).

Çalışmamızda çocuklarda astım kontrol düzeyini belirlemede kullanılan astım kontrol testi (AKT), solunum fonksiyon testi (SFT) ve FeNO ölçüm değerlerinin eş zamanlı kullanımı ile birbirlerine karşı varsa üstünlüklerini belirleyebilmeyi, anlamlı farklar ve ayrıcalıklara sahip olup olmadığını değerlendirmeyi ve bu sayede de daha iyi astım kontrolünü sağlamayı amaçlamaktayız. Bu konuda ülkemizde geniş çaplı az sayıda çalışma olmakla beraber bizim çalışmamızda kurgulanan karşılaştırmaların tamamının irdelendiği başka bir çalışma yoktur. Bu konuda takipte kullanılan birçok parametre ve testin değerlendirildiği ilk yerli çalışma olması yönüyle çalışmamız önem arz etmektedir.

GENEL BİLGİLER

ASTIM TANIMI

Astım nefes darlığı; hışıltı, göğüste sıkışma ve/veya öksürük gibi tekrarlayan solunum sıkıntısı ile karakterize geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonunun eşlik ettiği mast hücreleri, eozinofiller ve T lenfositler başta olmak üzere değişik hücrelerin rol oynadığı hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalıktır (7).

Astım hastalığının en belirgin özelliği gece ve sabaha karşı ortaya çıkan nefes darlığının olmasıdır. Astımlı hastalarda inflamasyona bağlı olarak hava yolu duyarlılığı artmıştır. Astımın bir diğer önemli özelliği de hava yolu darlığının geri dönüşümlü olmasıdır. Astım atakları tedavi ile veya bazen tedavisiz düzelebilir ve astımlı hastalar haftalar hatta aylarca semptomsuz olabilirler (4).

Astım dünyada çocukluk çağında en sık gözlenen kronik hastalıktır. Hastalığın dağılımı ülkeler ve coğrafi bölgeler arasında farklılıklar göstermektedir. Astım hastalığının en sık görüldüğü dönem de çocukluk çağıdır (1). Hastalığın dünyadaki sıklığı sürekli artış göstermektedir. Bu artışının kesin nedenleri henüz bilinmemekle beraber değişen yaşam koşulları, çevre ve hava kirliliği, iç ve dış ortam alerjen temasının artması, çocukluk çağında geçirilen enfeksiyonlar, giderek daha çok kapalı ortamlarda yaşanması, günlük yaşamda azalan egzersiz, diyet alışkanlıklarındaki değişiklikler ve henüz tam olarak açıklanamamış genetik faktörlerin bu artıştan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (4).

Ülkemizde astım görülme sıklığını araştıran geniş popülasyonlu çalışmalar bulunmamaktadır (8). Uluslararası ISAAC (The International Study of Astma and Allergies in Childhood) protokolüne göre ülkemizde 1990–2000 yılları arasında yapılan çalışma sonuçları çocuklarda astım görülme sıklığının % 0.7–14.8 arasında olduğunu göstermektedir (9).

ASTIMIN TANISI

Astım solunum yollarında birçok hücre ve mediatörün katıldığı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Tanısı için genellikle öykü, fizik muayene ve solunum fonksiyon testleri yeterli olmaktadır (1). Öksürük, hışıltı, nefes darlığı ve göğüste sıkışma hissi astımın en sık belirtileridir (10).

Alerjenle karşılaşma sonrası klinik bulguların ortaya çıkması, semptomların sıklığı ve şiddetinin mevsimlere göre değişiklik göstermesi, ailede astım veya alerjik hastalıkların olması tanıyı destekler. Bunların yanında sigara, duman, kokular veya egzersiz gibi tetikleyiciler ile semptomların artışı, astım tedavilerine iyi yanıt verilmesi, hışıltı atağı sayısı ve süresi, üst solunum yolu enfeksiyonu sonrasında hışıltı atağı geçirip geçirmediği de tanıda yararlanılan diğer faktörlerdir (11,12).

Öksürük, havayolu duyarlılığına yanıt olarak oluşan bir savunma mekanizmasıdır. Astımda öksürük iltihaplı havayolu mukozasının aşırı duyarlılığı sonucu oluşmaktadır ve astım tanılı çocuklarda en sık görülen yakınmadır. Kronik öksürük nedenlerini araştıran birçok çalışmada vakaların %6,5-57'sinde astımın sadece öksürükle ortaya çıktığı saptanmıştır (10).

Astımlı hastalarda atak dönemi dışında fizik inceleme tamamen normal olabilir. Hışıltı en sık saptanan bulgudur ve hemen her zaman bronş obstrüksiyonuna işaret eder. Ağır astım ataklarında olduğu gibi havayolunun tama yakın daralması, nadiren hışıltının eşlik etmediği nefes darlığına neden olabilir (13-16). Astım düşünülen hastaların fizik incelemelerinde siyanoz, taşikardi, akciğerlerde hava hapsinin artışı, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, interkostal / suprasternal / subkostal çekilmeler, konuşmada güçlük gibi bulgular yönünden dikkatle incelenmeleri gerekir (10). Tanıda fizik muayene dışında solunum fonksiyon testleri de kullanılmalıdır (7,17).

ASTIM İZLEMİ

Astım tanı ve tedavi rehberlerine göre astımlı çocuğun yönetimi kontrol odaklıdır. Astım kontrolü, semptomların olmadığı, gece uykusunun sınırlandırılmadığı, rahatlatıcı ilaçlara gerek duyulup duyulmadığı, fonksiyonel bozuklukların ne derecede azaldığını ve tedavinin amacına ulaşmış olup olmadığını ifade eden bir terimdir (18,19).

Astım koruyucu tedavi almayan hastanın ilk başvurusunda astım şiddeti değerlendirilir. Bu değerlendirme yapılırken son 2-4 hafta içerisindeki semptomlar esas alınır. Tablo 1'de çocuklarda astım şiddetinin sınıflaması özetlenmiştir (4,20).

Tablo 1. Astım şiddetinin sınıflandırılması ve önerilen tedavi (4,20)

ASTIM ŞİDDETİ				
	İntermittan	Hafif	Persistan Orta	Ağır
Kısıtlılık				
Gündüz semptomları	≤2 gün/ hafta	>2 gün/ hafta, Her gün yok	Her gün	Gün boyunca
Gece uyanmaları				
0-4 yaş	0	1-2x/ay	3-4x/ay	>1x/hafta
≥ 5 yaş	≤2 x/ay	3-4x/ay	>1x/hafta, gece boyunca yok	Sıklıkla 7x/hafta
Kısa etkili β2-agonist kullanımı	≤2 gün/hafta	>2 gün/hafta, her gün yok	Her gün	Gün içinde birkaç kez
Günlük aktivite	Normal	Sınırlı kısıtlanma	Biraz kısıtlanma	Aşırı kısıtlanma
Akciğer fonksiyonları				
FEV1 % beklenen, ≥5 yaş	Normal FEV1 ataklar arası > %80	≥ %80	> %60-80	< %60
FEV1/FVC				
5- 11 yaş	> %85	>%80	%75-80	<%75
≥ 12 yaş	Normal	Normal	%5 azalmış	%5 azalmış
Risk				
Sistemik kortikosteroid gerektiren ataklar: 0-4 yaş	0-1/ yıl	6 ay içerisinde sistemik kortikosteroid gerektiren ≥2 atak <i>ya da</i> Yılda >1 gün süren ≥4 hışıltı atağı ve persistan astım risk faktörlerinin bulunması		
≥5 yaş	0-1/yıl	≥2 /yıl	≥2 /yıl	≥2 /yıl
BAŞLANGIÇ TEDAVİSİ İÇİN ÖNERİLEN BASAMAK				
Tüm yaşlar	1.Basamak	2.Basamak		
0-4 yaş			3.Basamak	3.Basamak
5- 11 yaş			3.Basamak, orta doz İKS tercihi	3.Basamak, orta doz İKS tercihi <i>ya da</i> 4.Basamak
≥12 yaş			Kısa süre sistemik kortikosteroid tedavisini düşün	Kısa süreli sistemik kortikosteroid tedavisini düşün
	2-6 hafta içinde ulaşılan astım kontrol düzeyini değerlendir ve uygun tedaviyi düzenle. 4-6 hafta içerisinde belirgin bir yarar gözlenmediyse, tedavi düzenlenmesini veya alternatif tanıları düşün.			

Persistan astım risk faktörleri astım prediktif indeks ile ilişkilidir (21). Ebeveynlerde astım öyküsü, doktor tanılı atopik dermatit, aeroallerjen duyarlılığı (herhangi birinin pozitif olması), besin duyarlılığı, periferik eozinofili, soğuk algınlığı olmadığı zaman hışıltı (en az 2

tanesisinin pozitif olması) ve 5 yaş ve üzerindeki çocuklarda yılda 2 veya daha fazla atak sayısı persistan astım olarak kabul edilir (20).

Astım şiddeti intermitan, hafif, orta veya ağır persistan olarak sınıflandırılır. Tablo 1’de belirtildiği gibi intermitan astımda 1. basamaktan, hafif-ağır persistan astımda ise 2 - 4. basamaklardan başlanarak tedavi planlanır. Basamak tedavisinde önerilen ve alternatif tedaviler Tablo 2’de verilmiştir (Tablo 2). Astım kontrolü sağlanıncaya kadar hasta 2-6 hafta arayla izlenir. Gerekli ise basamak arttırılabilir (7,20,22). Astım tedavisinde en az ilaç ile kontrolün sağlanması en önemli hedefdir (19).

Tablo 2. Astımlı Çocuklarda Basamak Tedavisi (7)

Yaş	Tedavi	İntermittan Astım	Persistan Astım				
			1.Basamak	2.Basamak	3.Basamak	4.Basamak	5.Basamak
			KONTROLÜ DEĞERLENDİR				
			Gereğinde basamak azalt		Gereğinde basamak arttır		
0-4 yaş	Önerilen	Kısa etkili β 2-agonist (LH)	Düşük doz İKS	Orta doz İKS	Orta doz İKS + ya UEBA veya LTRA	Yüksek doz İKS + ya UEBA veya LTRA	Yüksek doz İKS+ ya UEBA veya LTRA ve oral steroid
	Alternatif		Montelukast				
5-11 yaş	Önerilen	Kısa etkili β 2-agonist (LH)	Düşük doz İKS	Ya düşük doz İKS \pm UEBA, LTRA veya teofilin/ Orta doz İKS	Orta doz İKS+ UEBA	Yüksek doz İKS + UEBA	Yüksek doz İKS + UEBA ve Oral steroid
	Alternatif		Kromolin, LTRA, nedokromil veya teofilin		Orta doz İKS+ ya LTRA veya teofilin	Yüksek doz İKS + ya LTRA veya teofilin	İKS + LTRA teofilin ve oral steroid
\geq12 yaş	Önerilen	Kısa etkili β 2-agonist (LH)	Düşük doz İKS	Düşük doz İKS + UEBA veya Orta doz İKS	Orta doz İKS + UEBA	Yüksek doz İKS + UEBA ve alerjik olan hastalar için omalizumab düşün.	Yüksek doz İKS + UEBA + oral steroid veya omalizumab düşün.
	Alternatif		Kromolin, LTRA, nedokromil veya teofilin	Düşük doz İKS+ LTRA, teofilin veya zileuton	Ortak doz İKS + LTRA, teofilin veya zileuton		
Her basamakta: Hasta eğitimi, çevresel etkenlerin kontrolü, komorbiditenin yönetimi \geq 5 yaş: 2.basamak - 4.basamak: subkutan alerjen immunoterapisini düşün.							
TÜM HASTALAR İÇİN HIZLI RAHATLATICI TEDAVİ							
Semptomlar için gerekirse kısa etkili β 2agonist verin. 20 dakika aralarla 3 doza kadar Kısa süreli oral kortikosteroid gerekebilir. Dikkat: Semptomlar için $>$ 2 gün/hafta kısa etkili β 2-agonist kullanımı bir sonraki basamağa geçiş ihtiyacı gerektirir. 0-4 yaş: Viral ÜSYE: Kısa etkili β 2-agonist 4-6 saat ara ile verilebilir. Atak ağır ise ya da öncesinde ağır atak öyküsü varsa kısa süreli sistemik kortikosteroid vermeyi düşün.							

Astım kontrol düzeyi tedavi başladıktan sonra değerlendirilir. İyi kontrollü, kısmen kontrollü veya kontrolsüz olmak üzere sınıflandırılır (Tablo 3) (4,20,24,25). Astım kontrolü sağlandıktan sonra hasta kontrolün sürdürülüp sürdürülmediğini değerlendirmek için 1-6 ay arayla izlenir. Basamak inilmesi bekleniyor ise hasta 3 ay ara ile kontrole çağrılır.

Tablo 3. Astım Kontrol düzeyi (4,20,24,25)

	İyi Kontrollü	İyi Kontrollü değil	Çok kötü kontrollü
KONTROL BİLEŞENLERİ			
Kısıtlılık:			
Semptomlar	≤2 gün/hafta, günde >1 değil	>2 gün/hafta veya ≤2 gün/hafta olmak üzere günde birkaç kez	Gün boyunca
Gece Uyanmaları			
0-4 yaş	≤1x/ay	>1x/ay	>1x/hafta
5-11 yaş	≤1x/ay	≥2x/ay	≥2x/hafta
≥12 yaş	≤2 x/ay	1-3x/hafta	≥4x/hafta
Kısa etkili β2 agonist kullanımı	≤2 gün/hafta	>2gün/hafta	Günde birkaç kez
Aktivite ile kısıtlanma	Yok	Az kısıtlanma	Aşırı kısıtlanma
Akciğer fonksiyonu			
5-11 yaş:			
FEV1 (%beklenen ya da zirve akım hızı)	>%80	%60-80	<%60
FEV1/FVC:	>%80	%75-80	<%75
≥12 yaş:			
FEV1(%beklenen ya da zirve akım hızı)	>%80	%60-80	<%60
≥12 yaş:			
ATAQ	0	1-2	3-4
ACQ	≤0.75	≤1.5	Uygun değil
AKT	≥20	16-19	≤15
Risk:			
Kortikosteroid gerektiren ataklar			
0-4 yaş	0-1/yıl	2-3/yıl	>3/yıl
≥ 5 yaş	0-1/yıl	≥2/yıl	
Tedaviye bağlı yan etkiler	Tedaviye bağlı yan etkiler olmayabilir veya önemli derecede olabilir.		
Akciğer gelişiminde azalma veya akciğer fonksiyonlarında ilerleyici kayıp	Uzun dönemli takip ve değerlendirme gereklidir.		
TEDAVİ ÖNERİSİ	Aynı basamakta kal. Kontrolü korumak için 1-6 aylık düzenli takip. En az 3 ay iyi kontrollü ise bir alt basamağa in.	Bir basamak üste çık ve 2-6 hafta içinde yeniden değerlendir. 4-6 hafta içinde belirgin yarar sağlanamazsa alternatif tanı veya tedavi düzenlenmesini düşün. Yan etkiler için alternatif tercihleri düşün	Kısa süreli kortikosteroid tedavisi düşün. 1-2 basamak yukarı çık ve 2 hafta içinde değerlendir. 4-6 hafta içinde belirgin yarar sağlanamazsa alternatif tanı veya tedavi düzenlenmesini düşün. Yan etkiler için alternatif tercihleri düşün.

Astım kontrolünün değerlendirilmesi için anketler de geliştirilmiştir (7,19,26,27). Bu testlerden bazılarının Türkçeye çevrilmiş ve yapılan araştırmalarda geçerliliği kanıtlanmıştır (27,28).

Astım Kontrol Testi (AKT)

4-11 yaş arasındaki çocuklarda 7 maddelik bir astım kontrol anketi uygulanır. Çocuklar 4 soruya cevap verirken anne ve babalar 3 soruya cevap verirler. AKT, her soru için 1-5 arasında bir skalayla skorlanır. Toplam puanı 19 ve altında olan olguların astımı ktu kontrollü, 19 puanın üstündeki olguların astımı ise iyi kontrollü olarak değerlendirilir. 12 yaş üzerindeki olgularda 5 soruyu içeren anket uygulanır (Ek-3) (27-29).

Astım Kontrol leği (ACQ; Asthma Control Questionnaire)

Son 1 haftadaki semptomları ve rahatlatıcı ilaç kullanımını değerlendiren sorulara verilen yanıtlarla birlikte, klinikte FEV1 ölçümünü birlikte değerlendiren bir testtir (30).

Astım Tedavisi Değerlendirme Soru Formu (ATAQ; Asthma Therapy Assessment Questionnaire)

Astım kontrolünün kişisel algılanması, astım nedeniyle iş veya okul günü kaybı, günlük aktivite kısıtlanması, gece uyanmaları ve kurtarıcı ilaç kullanım ihtiyacı sorgulanmaktadır (31).

SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ

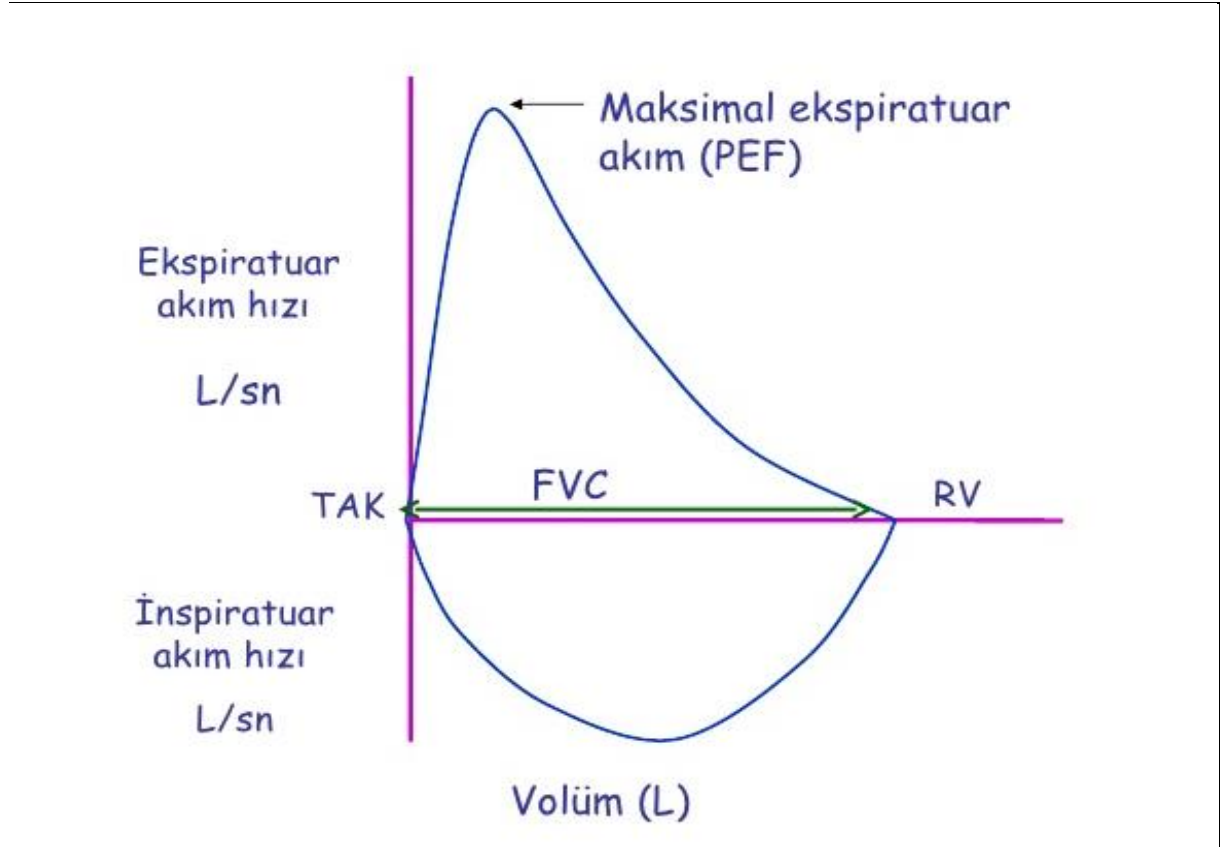
Astım tanısında kullanılan en objektif tanısal araç solunum fonksiyon testleridir. Özellikle havayollarındaki obstrüksiyonu yeterince hissedemeyen “dispne algılaması” düşük hastalarda astım şiddetinin belirlenmesinde çok daha kıymetlidir (32).

Astım tanısında hikayenin ve fizik incelemenin yeri büyüktür; ancak solunum fonksiyon testleri hekime bronşlarda daralmanın göstergesi olan değişkenliği, havayolları aşırı duyarlılığını ve reversibilityi somut olarak gösterir ve astım tanısını doğrular veya tanı koydurur (26).

Genel kabul gören yöntem spirometre ile zorlu ekspiratuvar birinci saniye hacmi (FEV₁), zorlu vital kapasite (FVC), vital kapasitenin %25 ile %75’indeki zorlu ekspirasyon akımı (FEF₂₅₋₇₅) ve zirve ekspiratuvar akım hızı (PEF) lmdr (şekil 1) (33). Spirometrik

ölçüm derin bir inspirasyonun sonunda zorlu bir ekspirasyon ile yapıldığından ve uyum gerektirdiğinden beş yaş ve altı çocuklara yapılması pek de mümkün değildir (34).

Bu testle hastanın akciğer hacimlerinin yaşa, cinsiyetine, kiloya ve boyuna uygun normallerine oranı yüzde olarak ölçülür (19,35).



Şekil 1. Akım Volüm Eğrileri (19)

*TAK= Total Akciğer Kapasitesi, **RV= Rezidüel volüm, ***FVC= Forced Vital Capacity (Zorlu Vital Kapasite), ****PEF= Zirve ekspiratuar akım hızı

FVC (Zorlu vital kapasite)

Maksimum inspirasyon sonrasında zorlu bir ekspirasyon ile atılan toplam hava miktarıdır. Sağlıklı çocuklarda % 80' nin üzerindedir (19).

FEV₁ (Birinci saniyede zorlu soluk verme hacmi)

Zorlu ekspirasyonda atılan havanın 1. saniyesindeki yüzdesidir. Büyük ve orta çaplı bronşlarda obstrüksiyon hakkında bilgi verir. Sağlıklı çocuklarda % 80' nin üzerindedir (19).

FEV₁/FVC

FEV₁ obstrüktif hastalıklar dışında da düşük bulunabilir. Bu nedenle FEV₁/FVC oranının alınması daha doğru olur. Sağlıklı çocuklarda % 80'in üzerindedir (19).

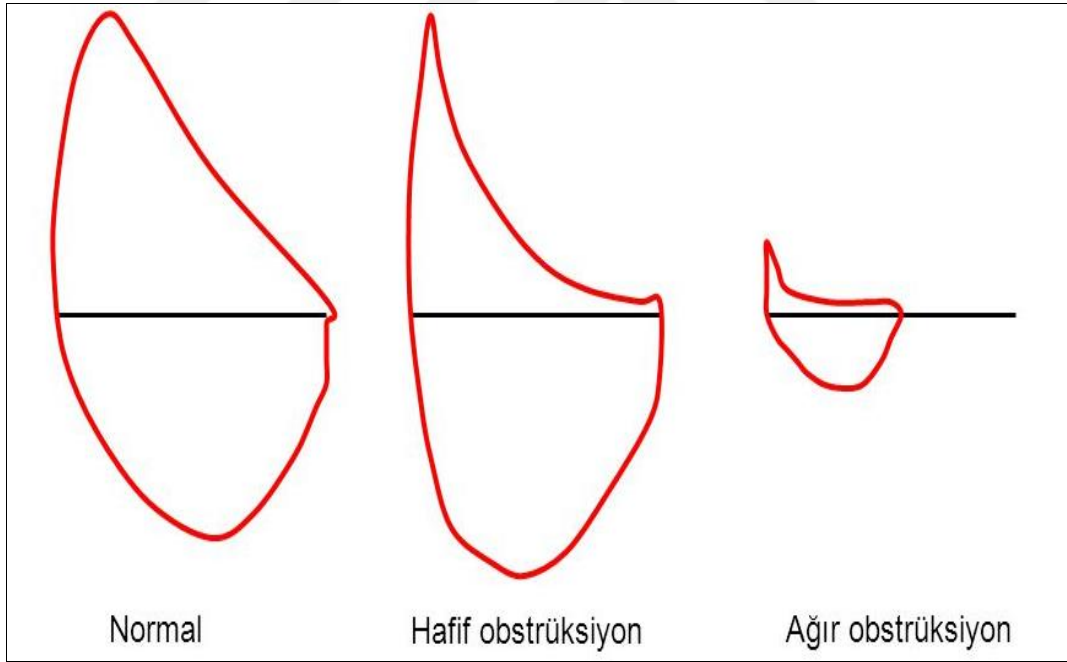
FEF₂₅₋₇₅ (Vital kapasitenin %25 ile %75'indeki zorlu ekspirasyon akımı)

Zorlu vital kapasitenin % 25-75 arasındaki ortalama akım hızıdır. Orta ve küçük çaplı bronşlar hakkında bilgi verir. Sağlıklı çocuklarda % 70' in üzerindedir (19).

PEF (Ekspiratuar zirve akım hızı)

Zorlu inspiryum sonrası zorlu ekspiryumdaki zirve ekspiratuar akım hızıdır (19).

Akım volüm eğrisinin küçük olması restriktif patolojileri düşündürür. FEV₁ düzeyinde düşüklük başka akciğer hastalıklarında da saptanabilir ancak FEV₁/FVC oranının düşük olması hava yolu obstrüksiyonunu gösterir (Şekil 2).



Şekil 2. Akım volüm eğrileri ve obstrüksiyon (19)

Hastada geri dönüşümlü bir obstrüksiyon olup olmadığı değerlendirmek için ilk ölçümden hemen sonra hastaya kısa etkili bronkodilatör (200-400mcg salbutamol veya eşdeğeri) inhalasyonu yaptırılır ve 15 dakika sonra spirometrik ölçüm tekrarlanır. Çocuklarda FEV₁ değerinde %12'den fazla artma tespit edilirse geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonu

varlığı gösterilmiş olur (35). Bunun alt solunum yolu yakınmaları olan bir çocukta gösterilmesi astımı destekler (7,12,19,36). Her ne kadar ortak görüş olarak kabul edilmese de bazı gruplar tarafından bronkodilatör sonrası FEF₂₅₋₇₅'deki en az %25'lik artış erken reverzibilite kriteri olarak kabul edilmektedir.

Erken reversibilite tanı anında astım hastalarının ancak %25'inde gösterilebilmektedir (37). Bu oran astımlı çocuklarda daha da düşüktür. Bunun en önemli nedeni çoğunluğun hafif klinik seyre sahip olmasıdır (19).

Ayrıca astımda obstrüksiyonun tek nedeni bronkospazm değildir. Bunun yanı sıra submukozadaki ödem ve havayolu inflamasyonu da obstrüksiyonda önemli rol oynar (32). Bu nedenle özellikle uzun süreli yakınmaları olan hastalarda ilk testten sonra 3-7 gün 1-2mg/kg/gün (maksimum 60mg/gün) metilprednizolon kullanıldığında FEV₁' de başlangıca göre %12'den fazla değişim olup olmadığı araştırılabilir. Bu test "geç reversibilite" olarak isimlendirilir (Tablo 4) (19,33).

ZİRVE EKSPİRATUAR AKIM HIZI (PEF) ÖLÇÜMÜ VE DEĞİŞKENLİĞİ

Zirve ekspiratuar akım hızı ölçümlerinin sabah ve akşam olmak üzere günde iki kez bronkodilatatör ilaç öncesi ayakta veya oturur ideal olarak hep aynı pozisyonda yapılması, üç kez ard arda yapılan manevralardan ölçülen en yüksek değer alınması önerilir (7,19).

Günlük PEF değişkenliği, astımın stabilitesi ve şiddeti için anlamlı bir yol göstericidir. Spirometrik ölçümün yapılamadığı durumlarda daha az güvenli ve duyarlı olmasına rağmen PEFmetre olarak isimlendirilen basit, kolay uygulanabilir aletlerle PEF ölçümü geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonun gösterilmesi amacı ile kullanılır (19). Hastanın önce PEF değeri ölçülür, sonra kısa etkili bronkodilatör (200-400mcg salbutamol veya eşdeğeri) inhalasyonu yaptırılır ve 15 dakika sonra hastanın PEF ölçümü tekrarlanır. PEF değerinde %20'lik bir artış reverzibl havayolu obstrüksiyonunu gösterir ve alt solunum yolu yakınmaları olan bir çocukta gösterilmesi astım tanısını destekler (Tablo 4) (19).

Zirve ekspiratuar akım hızı gün içerisinde değişkenlik gösterir (38). Diüurnal PEF değişkenliğini belirleyebilmek için hastadan en az üçer kez sabah ve akşam PEF ölçümü yapılması istenir. PEF değişkenliği (En yüksek PEF – En düşük PEF) / (En yüksek PEF + En düşük PEF) / 2 X 100 formülüne göre hesaplanır. Sağlıklı çocuklarda bu değişkenlik düzeyinin %12.3'ün altında olduğu gösterilmiştir (39).

İki haftalık günlük PEF izleminde günlük ortalama %13'ün üzerinde saptanan değişkenlik düzeyi "artmış PEF değişkenliği olarak kabul edilir ve astım tanısında kullanılır

(Tablo 4) (19). Bu PEF metre sonuçları değerlendirilmeden önce hastanın PEF metre kullanımı dikkatlice kontrol edilmelidir, uzun süreli tekrarlayan ölçümlerde çocuğun doğru ölçüm tekniğine uyumu önemli oranda bozulmaktadır (39).

Alt solunum yolu yakınmaları olan kişilerin SFT sonuçları, toplumdaki sağlıklı bireylerden alınan sonuçlarla karşılaştırılarak değerlendirilmektedir. Ancak, tanı anında bu referans değerlerine göre öngörülen ve PEF değerleri normal sınırlarda olan hastalarda bronkodilatör veya anti-inflamatuar tedaviler sonrasında artmış FEV₁ (%12'den fazla) ve PEF (%20'den fazla) değişkenliği görülebilmektedir. Bu nedenle hastanın tanı anında ölçülen solunum fonksiyonları normal değerlerde olsa da artmış hava yolu değişkenliğinin araştırılması önerilmektedir. Hekim hastayı izlerken bireyin ölçülmüş "en iyi" değerini kendisi için "normal" değer olarak almalı ve bu değere göre reverzibilite değerlendirilmelidir (19).

Uzlaşma raporlarında solunum fonksiyon testinin astım tanısında ve hastalığın şiddetinin saptanmasında yardımcı olduğu ve hastalığın uzun dönemde gidişinin ve tedaviye yanıtının saptanması için düzenli aralıklarla yapılmasının yararlı olduğu bildirilmiştir (3).

Tablo 4'de astım tanısında artmış havayolu değişkenliğini ve obstrüksiyon varlığını destekleyen solunum fonksiyon parametreleri özetlenmiştir (19).

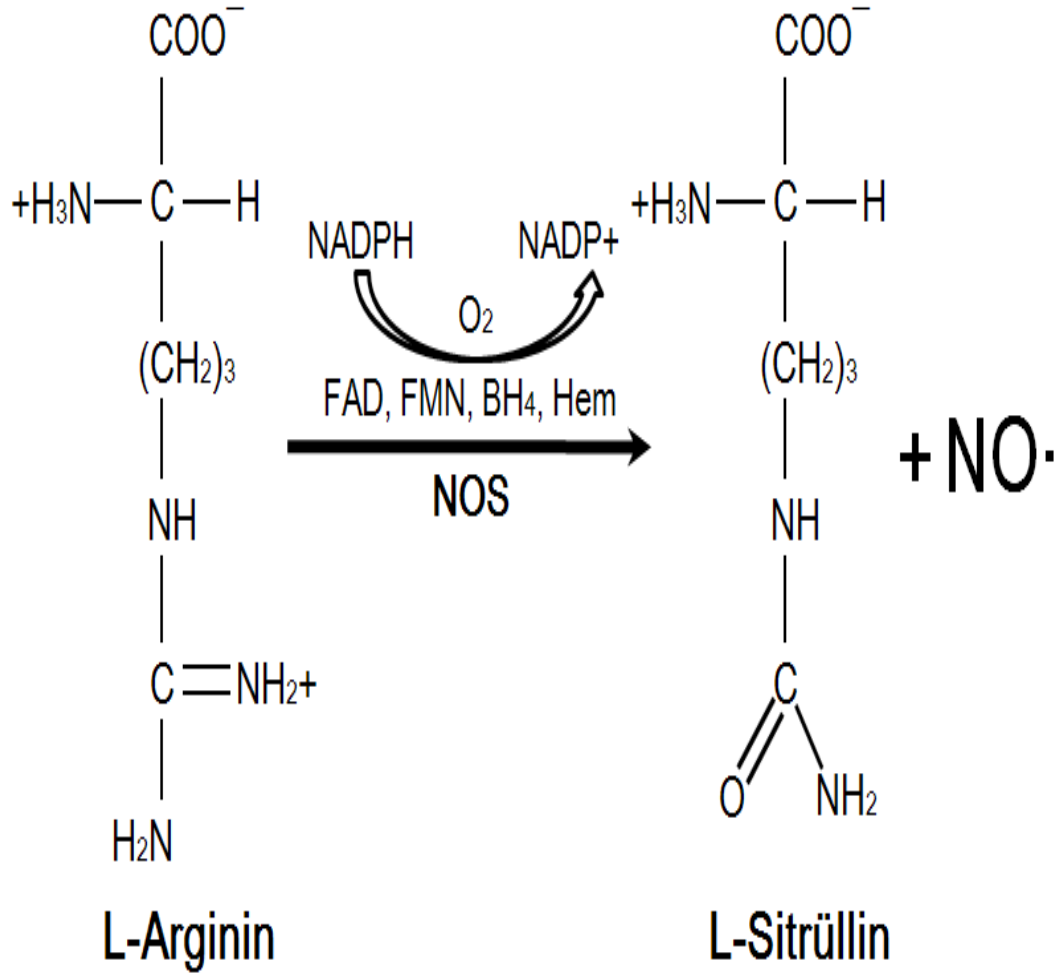
Tablo 4. Astım tanısında artmış havayolu değişkenliğini ve obstrüksiyon varlığını destekleyen solunum fonksiyon parametreleri (19)

Hava Yolu Obstrüksiyonu	FEV ₁ ve FEV ₁ /FVC beklenen değerlerin %80'in altında olması
Erken Reverzibilite	Bazal FEV ₁ değerinde bronkodilatör (200-400mcg salbutamol veya eşdeğeri) inhalasyonundan 15 dakika sonra tekrarlanan spirometrik ölçümde bazal FEV ₁ değerine göre %12'den fazla artış olması
Artmış PEF Değişkenliği (En az 2 haftalık dönemde günlük PEF ölçümü)	Günlük diüurnal PEF ortalamasında değişkenliğin %13'ten fazla olması
Pozitif Egzersiz Bronş Provokasyon Testi (BPT)	Egzersiz sonrası FEV ₁ değerinde %12 ve PEF düzeyinde %15'ten fazla azalma

NİTRİK OKSİT (NO)

Nitrik Oksit (NO) Sentezi

Nitrik oksit (NO) birçok organ sisteminde bulunan ve üretildiği yerden diffüze edilebilen, depolanamayan, membranları kolayca geçebilen, oldukça lipofilik endojen bir serbest radikaldir (33). Nitrik oksit sentezleyen enzimlerin (NOS) katalize ettiği bir dizi reaksiyon sonucunda L-Arginin'in L-Sitrullin'e oksidatif konversiyonu sırasında sentezlenir (40). Bu tepkimeler oksijen ve NADPH (nikotinamid adenin dinükleotid fosfat) bağımlıdır (Şekil 3) (41).



Şekil 3. NO sentezi (41)

Nitrik oksit sentetaz enziminin üç farklı izoformu mevcuttur. Bunlar yapısal enzim olan nöronal (nNOS), endotelial (eNOS) ve indüklenebilen (iNOS) nitrik oksit sentetaz

enzimlerdir (42,43). Nitrik oksit serbest radikal süperoksit tarafından inaktive edilir. Süperoksitle oluşan reaksiyon sonucunda peroksinitrit (ONOO^-) oluşur, bu doku hasarına yol açan bir maddedir. Bu oksidan özelliği nedeniyle bakterisid ve tümör hücrelerine karşı sitotoksik etki ile savunma sisteminin bir parçasıdır (33,44).

Astımlı hastalarda hava yollarında NOS II enzim salınımını ve buna bağlı FeNO salınımının arttığı ve steroid tedavisiyle bunun normale gerilediği gösterilmiştir (45). Nitrik oksitin akciğerlerdeki hücresel kaynakları epitelyum hücreleri, pulmoner arter ve venlerin endotel hücreleri, inhibitör nöronlar, düz kas hücreleri, mast hücreleri, mezotel hücreleri, fibroblastlar, nötrofiller, lenfositler ve makrofajlardır (40).

Nitrik Oksit (NO) Ölçümü

FeNO ölçümünde kullanılan en yaygın metod kemülisans (kimyasal ışıltama) ölçümleridir. Nitrik oksit reaksiyona girip elektrikselsel olarak uyarılmış bir nitrik dioksit molekülü meydana getirdikten sonra solunumla atılan NO miktarını ölçmek için kullanılır (46).

NO' dan sentezlenen S-nitrosotioller bronkodilatör aktiviteye sahiptir ve eksikliği, fatal astım olgularında görülmüştür. NO, aktive olmuş alveoler makrofajlardan $\text{TNF}\alpha$, IL-1 ve makrofaj inflamatuvar proteinleri gibi sitokinlerin salınımını inhibe eder. Üstelik NO, hava yolları tonusu ve bronkodilatör aktivitesini modüle eden nonadrenerjik nonkolinerjik nöronlarda temel nörotransmitterdir. Tüm bu nedenlerle ilerde astım tedavisinde etkili olacağı düşünülmektedir (47).

INOS glukokortikoid' e duyarlıdır. INOS indüklenirse, NO üretimi birkaç saat içinde nanomolar konsantrasyona yükselir. Proinflamatuvar stimülasyona ek olarak kallikrein, Rho-like guanin trifosfatlar, aktinin-4 gibi diğer proteinler de NOS fonksiyonunu düzenlerler. NO astımda paradoksik bir role sahiptir. Düşük konsantrasyonlarda bronkodilatör olarak, yüksek konsantrasyonlarda ise enflamatuvar bir ajan olarak işlev görmektedir (48).

Ölçüm birimi milyardaki parça miktarı (parts per billion=ppb) olarak ifade edilir. FeNO ölçümü soluk verme sırasında eşzamanlı nitrik oksit örneklenmesi ile yapılabileceği gibi (on-line), hastalar bir balona üfletilerek burada toplanan havanın sonradan değerlendirilmesi şeklinde (off-line) de yapılabilir (49,50).

Elektrokimyasal analizör yöntemiyle FeNO ölçümü yapan cihazla (NIOX MINO) ölçüm yapılırken, hastanın derin bir inspiryum yaptıktan sonra cihaz ağızlığını ağzına alması ve 50 mL/s 10 san olacak şekilde yavaş ve sabit hızda ekspiryum yapması istenir (51).

FeNO genetik fenotipler, yaş, cinsiyet, boy ve tartı, atopik hastalık ve o andaki üst solunum yolu enfeksiyonu varlığı gibi birçok faktörden etkilenir. Ölçüm öncesinde yoğun egzersiz yapılması düşük değerler ölçülmesine neden olur. Nefes tutulması ise FeNO değerini yükseltir. Hava kirliliği yüksek FeNO değerlerine yol açarken, alerjen immünoterapisi FeNO değerini düşürür (22). Astımlı hastalarda kısa ve uzun etkili β 2-agonistlerin (salbutamol ve salmeterol) NO düzeyleri üzerine etkisi yoktur. Bunun nedeni β 2-agonistlerin antiinflamatuvar özelliklerinin olmamasıdır (52).

NO düzeyleri pulmoner hipertansiyon, kistik fibrozis, HIV enfeksiyonu ve primer silier diskinezide çok düşüktür (53). Obstrüktif uyku apnesinde anlamlı derecede yüksek FeNO düzeyleri saptanır ve uygun tedaviyle bu değer azalma eğilimi gösterir (33,41). Rhinovirus enfeksiyonu havayolu epitelinde iNOS ekspresyonunu artırarak FeNO seviyelerinde artışa neden olur (54).

ATS/ERS rehberlerine uygun olarak ölçümlerde FeNO < 5 ppb düşük, 5-20 ppb normal, 20-35 ppb arası orta, 35 < ppb değerleri yüksek olarak değerlendirilmektedir (Şekil 4) (50,55,56).

	DÜŞÜK	NORMAL	ORTA	YÜKSEK
	12 YAŞINDAN KÜÇÜK ÇOCUKLAR			
FeNO (Fractional Exhaled Nitric Oxide)	<5	5-20	20-35	>35

Şekil 4. FeNO değerlendirmesi (50,55,56)

Nitrik Oksit (NO) Ölçümünün Kullanım Alanları

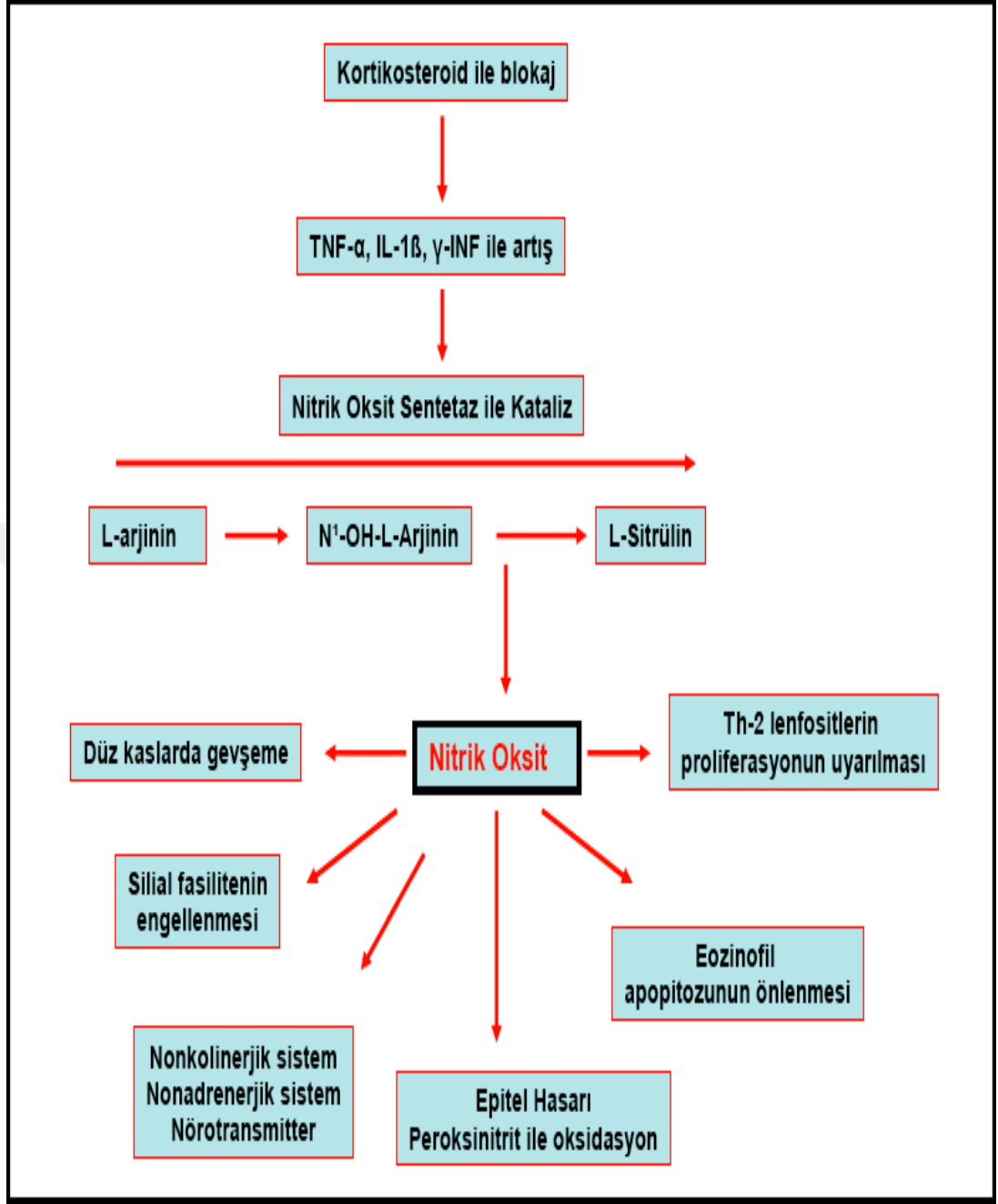
Amerikan Toraks Derneği; FeNO ölçümünün eozinofilik havayolu inflamasyonunu ve steroid yanıtlılığını gösterdiğini, astım semptomları olan hastalarda tanıyı desteklemek için kullanılabileceğini ifade etmektedir (Şekil 5) (50,55,56).

FeNO (ppb)	DÜŞÜK	NORMAL	ORTA	YÜKSEK
YETİŞKİN	<5	5-25	25-50	>50
12 YAŞ ALTI ÇOCUK	<5	5-20	20-35	>35
EOZİNOFİLİK İNFLİTRASYON	DÜŞÜK İHTİMAL	YÜKSEK İHTİMAL	VAR AMA HAFİF	BELİRGİN

Şekil 5. FeNO ve eozinofilik infiltrasyon değerlendirme (50,55,56)

Amerikan Toraks Derneği kriterlerine göre; FeNO <20 ppb (milyarda bir birim-parts per billion) ise eozinofilik inflamasyon muhtemel değil iken, FeNO >35 ppb ise eozinofilik inflamasyon ve kortikosteroid tedavisine yanıt çok muhtemeldir (40). FeNO'nun 20 ile 35 ppb arasındaki değerleri klinik bulgulara göre dikkatle yorumlanmalıdır (41).

FeNO düzeylerinin astımlı hastalarda yüksek olduğu ve eozinofilik hava yolu inflamasyonu ile korele olduğu gösterilmiştir (44). Akut atak sırasında düzeyinin yükseldiği ve oral ya da inhaler steroid tedavisi sonrası düştüğü saptanmıştır (57). Alerjik rinit, eozinofilik bronşit ve hipersensitivite pnömonisi gibi durumlarda da eksale NO yüksek bulunmuştur (50,58). FeNO seviyeleri inhale kortikosteroidlerin yüksek dozunu gerektiren hastalarda ve şiddetli astımı olan çocuklarda orta-hafif astımı olan çocuklara göre daha yüksektir (Şekil 6) (59,60).



Şekil 6. Hava yollarında nitrik oksit oluşumu ve fonksiyonları (41)

Nitrik Oksit (NO) ve Astım İlişkisi

Astım kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Bu hastalarda havayolu inflamasyonunun bir belirteci olarak, soluk havasında FeNO düzeyleri artar. Bu artış solunum yolundaki epitel hücreleri ve makrofajlardaki iNOS'ların sentezinden ve aktivitesinden kaynaklanır (61). Glukokortikosteroidler ve lökotrien antagonistleri bu enzim aktivasyonunu ve dolayısıyla nitrik oksit sentezini inhibe ederler (62-65).

Astım hastalarının değerlendirilmesinde standart testler olan solunum fonksiyon testleri hava yolu inflamasyonunu yansıtmadığından, FeNO seviyeleri arasında ilişki yoktur (66). Atopik astımlı hastalar diğer astımlı hastalar ile karşılaştırıldığında daha yüksek FeNO seviyelerine sahiptirler (67).

NO'nun astımın kontrol altında olup olmadığının belirlenmesinde rolü olduğu kabul edilmiş, astım ataklarında ve inhaler steroid dozu azaltıldığında, artan inflamasyonla beraber NO'nun da arttığı gösterilmiştir (68). NO antiinflamatuvar tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır (69,70).

Gratziou ve ark' nın (42) çalışmalarında hem astımlı hem de rinitli olgularda NO düzeyleri kontrol olgulardan yüksek izlenmiştir. FENO düzeyleri; astımlı veya rinitli olgularda yalnızca atopik olanlarda daha yüksek saptanmıştır.

Sonuç olarak, FeNO, eozinofilik inflamasyonu, steroide yanıtı ve inhale kortikosteroid tedavisine uyumu, alerjene maruziyeti belirleyebilir. Tek başına astım tanısının konulmasında kullanılamaz. Astımı düşündüren hastalarda semptomatik değerlendirmenin tamamlayıcısı olarak yararlıdır. Yüksek FeNO etiyojide alerjik astımı, düşük FeNO ise farklı pulmoner olayların semptomlardan sorumlu olduğunu düşündürmektedir (51).

Hava yolu mukoza biyopsileri ve bronkoskopik olarak uygulanan bronkoalveolar lavaj gibi konvansiyonel işlemler ile karşılaştırıldığında FeNO ölçümü noninvazif, basit, güvenli, tekrarlanabilen, hızlı sonuç veren ve zahmetsiz bir işlemdir. FeNO sayesinde alevlenmeler azaltılıp, ilaç kullanımı optimize edilerek daha etkili hasta yönetimi yapılabilir (71).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğinde astım nedeni ile takipli 6-11 yaş arasındaki olgular ile yapıldı.

Çalışma için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı (Ek-1) ve çalışmaya katılan çocukların 7 yaş üzerinde olanların kendilerinden 7 yaş altında olanların ailelerinden bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (Ek-2) onayı alındı. Yapılacak olan çalışma ilgili geniş bilgi aileyle yapılan yüz yüze görüşme esnasında sözlü ve yazılı olarak verildi.

Çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi tarafından 24.08.2014 tarihinden itibaren desteklenmiştir (Proje No: 2014.08.24.759).

OLGU SEÇİMİ

Astım tanı ve yönetim rehberine göre tanı ve takibi yapılan 50 olgu belirlendi (19). Araştırmaya katılma kriterleri; Astım tanısı almış ve en az bir yıl tarafımızca düzenli takibe alınmış olmak, astım dışı herhangi hastalığa sahip olmamak, 6 ve 11 yaşları arasında olmak ve fraksiyone ekshale nitrik oksit (FeNO), solunum fonksiyon testi (SFT) gibi ölçümlere klinik uyum sağlayabilmek şeklinde planlandı.

ASTIM KONTROL DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ

Çalışmaya dahil edilen hastaların astım kontrol düzeyi Uluslararası Astım Tanı ve Tedavi Rehberi önerilerine göre belirlendi (7).

Astım kontrol düzeyi; iyi kontrollü (grup 1), kısmi kontrollü (grup 2) ve de kontrolsüz (grup 3) olarak üçe ayrıldı.

ÇOCUKLUK ÇAĞI ASTIM KONTROL TESTİ

Olgulara, astımının kontrol düzeyini belirlemek için astım kontrol testi (AKT) uygulandı. AKT astımı yeterince kontrol altına alınamamış çocukları tanımlayan, yedi maddelik bir astım kontrol anketidir (Ek-3). Çocuklar dört soruya cevap verirken anne ve babalar üç soruya cevap verdiler. Anketin cevaplanması sırasında çocuk, soruları üzgün bir suratla gülümseyen bir surat arasında değişen cevap skalasını kullanarak cevapladı.

AKT, her soru için 1-5 arasında bir skalayla değerlendirildi. Toplam puanı 19 ve altında olan olguların astımı kötü kontrollü, 20-24 puan arası kısmi kontrollü ve 25'in üstündeki olguların astımı ise iyi kontrollü olarak değerlendirildi.

DERİ TESTİ

Deri prik testlerinde (Stallergenes, Fransa) 100 BU/ml dilusyonda standart allerjen solüsyonları kullanıldı. Testin pozitif kontrolü olarak histamin klorhidratın 10mg/ml'lik solüsyonu, negatif kontrol olarak gliserinli serum fizyolojik kullanılmıştır. Tüm hastalara, ev tozu akarları (D. pteronyssinus, D. Farinae), kedi, köpek, kümes hayvanları, küf mantarları, ağaç türleri, ot karışım antijenlerinden oluşan bilim dalı standart test paneli ile deri testleri uygulandı. Test uygulanacak hastalarda en azından 7 gün öncesinden antihistaminik ilaçların kullanımı sonlandırıldı.

Test sırasında herhangi bir anafilaksi reaksiyonuna karşı 1/1000 'lik adrenalin hazır bulunduruldu. Test, iyice temizlenmiş ön kolun iç yüzüne alerjen solüsyonları ve pozitif-negatif kontrol solüsyonları 2-3 cm aralıklarla uygulandı. Daha sonra bu solüsyonların derinin epidermis tabakasına absorpsiyonu için 1 mm'lik ucu olan lanset kullanıldı.15-20 dakika bekledikten sonra oluşan reaksiyon halkalarının çapı milimetrik cetvelle ölçülerek kaydedildi.

Test sırasında alerjen solüsyonlarının birbirine karışmamasına özen gösterildi. Kontrol negatif olduğunda 3mm nin üzerindeki eritemin eşlik ettiği endurasyon gözlenen alerjenlere duyarlılık anamnezle uyumlu ise pozitif kabul edildi.

SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ

Hastaların solunum fonksiyon testleri, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerji polikliniğinde MIR spirolab III (MIR - Medical International Research USA, Inc.) cihazı ile hekim eşliğinde yapıldı.

Hastalar dinlendirildikten sonra oturur pozisyonda, burun kapalı vaziyette bireyin spirometre cihazına sakin solunum yaparken, hızlı ve zorlu inspirasyonu takiben yine hızlı ve zorlu ekspirasyon sonrası, tekrar hızlı ve zorlu inspirasyonu yaptırıldı.

Eğri en az üç kere çizdirilip, kabul edilebilirlik kriterlere uygun testlere ait üç trase içerisinde beklenen değerin yüzdesi olan en iyi FEV₁, FEV₁/FVC, PEF, FEF₂₅₋₇₅ değerleri alınarak kayıt edildi.

SOLUNUM HAVASINDA NİTRİK OKSİT ÖLÇÜMÜ

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara portable nitrik ölçüm cihazıyla (NIOX-MINO Solna, Sweden) ölçüm yapılmıştır. Hastalara ağızlık yardımıyla dışarıdan hiç solumadan cihazdan inspiriyum yaptırıldı. Serbest havanın inspirasyonunu takiben, bilgisayarda animasyon eşliğinde belli bir hız ve sürede ekspiriyum yaptırıldı.

Soluk verme esnasında burun kapatılarak nazal hava ile kontaminasyon önlenerek, paranazal sinüsten kaynaklanan nazal havadaki FeNO'nun yüksek içeriğinin katkısı engellendi. Plato konsantrasyonuna ulaşmak için soluk verme süresinin 6 sn üzerinde olması sağlandı (50).

ATS/ERS rehberlerine uygun olarak ölçümlerde FeNO <5 ppb düşük, 5-20 ppb normal, 20-35 ppb arası orta, >35 ppb değerleri yüksek olarak değerlendirildi (50).

SERUM TOTAL IgE ÖLÇÜMÜ

Serum Total IgE ölçümü için hastalardan 5ml venöz kan alınıp santrifüj tüpüne konulmuş sonrasında 2000 devir/dk 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır.

Pharmacia Unicap 100 cihazında fluoro enzim immune assay (FEIA) yöntemiyle ölçülmüştür (Pharmacia Diagnostic CAP, Sweden). Laboratuvar referans değerleri 25-100 kU/l olarak kabul edildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizlerde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalının SPSS 22,0 (Lisans No:12388245294) istatistiksel paket programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama ± standart sapma (SS) ya da sayı ve yüzde olarak ifade edildi.

Devamlı değişkenler (AKT, FeNO, FEV₁, FEV₁/FVC oranı, FEF₂₅₋₇₅, PEF) arasındaki ilişkiler de Pearson ve Spearman korelasyon testleri ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasındaki kategorik verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı ve

$p < 0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınır değeri olarak kabul edildi. Anlamlı fark saptanan gruplara Mann-Whitney U testi uygulandı. AKT, FeNO ve SFT ölçümlerinde kontrolsüz grupları saptama doğruluğu ROC analizi ile belirlenmiştir. ROC eğrilerinin altında kalan alan %95 güven aralığı ile hesaplanmıştır. Seçilen her kestirim değeri için pozitif ve negatif kestirim değeri hesaplanmıştır.



BULGULAR

Çalışmaya Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bölümü'nde astım tanısıyla takip edilmekte olan 6-11 yaş arası 50 çocuk hasta alındı.

Hastaların yaş, cinsiyet, almakta oldukları tedavi, deri prik test sonuçları, laboratuvar değerleri, solunum fonksiyon test sonuçları ve FeNO ölçüm değerleri Tablo 5'de verilmiştir.

Çalışmaya katılan 50 astım tanılı olgunun yaş ortalaması ve \pm SD 'si $8,96 \pm 1,66$ yıl (en düşük=6, en yüksek=11, ortanca=8,8) idi. Olguların 29'u (% 58) kız, 21'i (%42) erkekti.

Hastaların 48'i (%96) astım tedavisi için koruyucu ve/veya rahatlatıcı ilaç kullanmaktaydı. İlaç kullanımına göre hastalar gruplandırıldığında, hastaların 3'ü (%6) tek başına inhale kortikosteroid (İKS), 17'si (%34) tek başına lökotrien reseptör antagonisti (LTRA) kullanmaktaydı. Hastaların 25'i (%50) İKS ve LTRA kombinasyonu kullanırken, 3 (%6) hastada İKS ve uzun etkili beta-2 agonist (UEBA) kombinasyonu kullanmaktaydı.

Çalışmaya alınan hastaların 28'inin (%56) en az bir aeroalerjene karşı alerji deri testi pozitif. Yapılan deri prik testi sonuçlarına göre hastaların %4'ünün polen, %18' inin ev tozu akarı, %34 'ünün ise birden fazla aeroalerjene duyarlılığı saptandı.

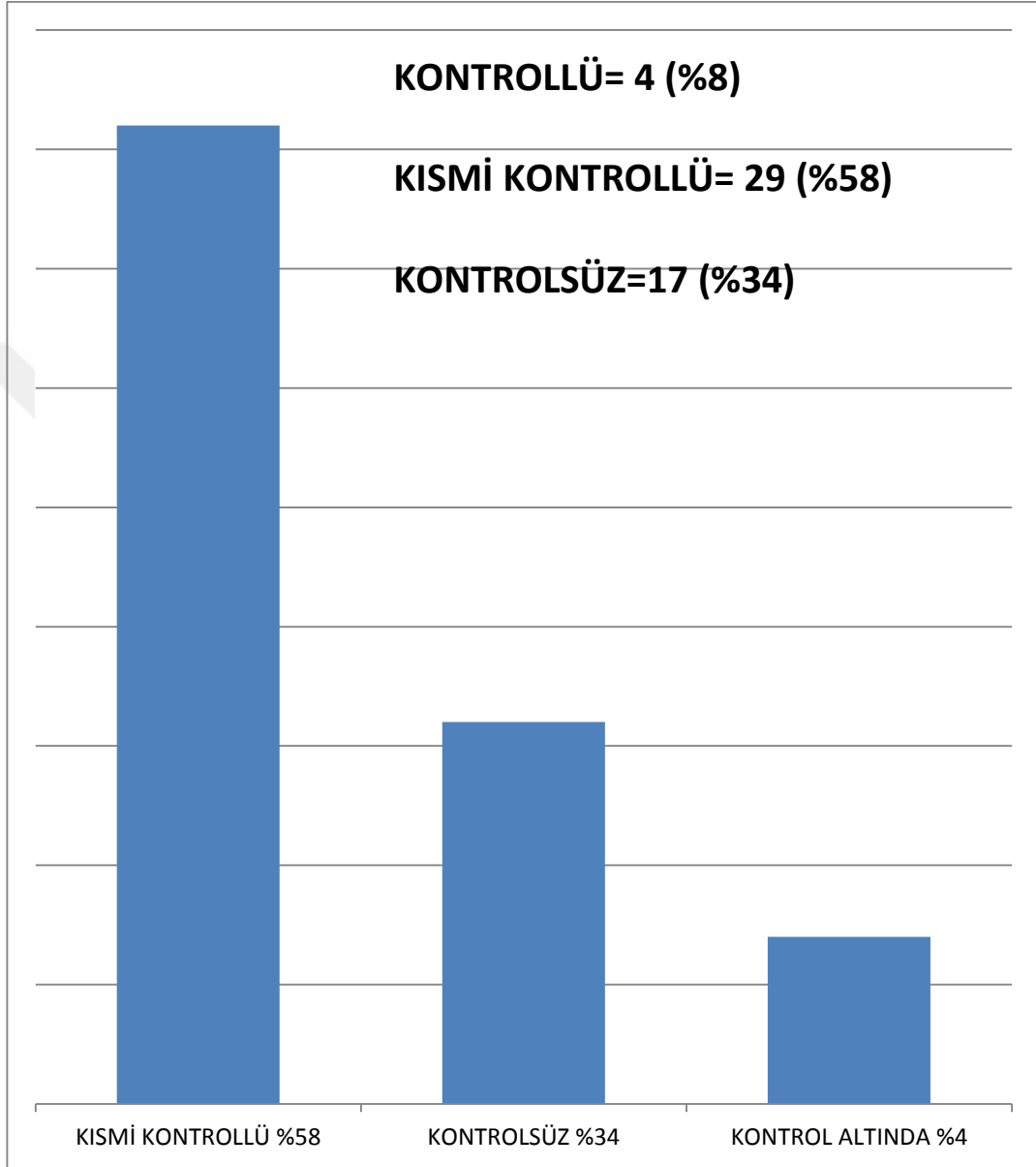
Tablo 5. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri

ÖZELLİKLER		İLK ZİYARET	İKİNCİ ZİYARET
Yaş (yıl)	Ortalama(SD), Ortanca	8,9(±1,66), 8,8	
Cinsiyet, n(%)	Kız Erkek	29(58) 21(42)	
Tedavi, n(%)	İKS LTRA İKS+LTRA İKS+UEBA Tedavisiz	3(6) 17(34) 25(50) 3(6) 2(4)	
Serum Total IgE düzeyi (IU/ml)	Ortalama(SD), Ortanca	134,7(±155,5),84,7	
Deri Prik Test, n(%)	Pozitif Negatif	28(56) 22(44)	
Periferik Eozinofil sayısı (/mm ³)	Ortalama(SD), Ortanca	332,5(±266,1),265	
Astım Kontrol Testi			
Astım Kontrol Düzeyi, n(%)	Ortanca (min.-maks.)	19,5(9-25)	22(10-27)
FeNO (ppb)	Kontrollü Kısmi kontrol Kontrolsüz	4(8) 29(58) 17(34)	8(16) 36(72) 6(12)
FeNO, n(%)	Ortanca (min.-maks.)	18(0-88)	13(0-85)
Spirometri(%) (Ortanca - min.-maks.)	Düşük Orta Yüksek FEV ₁ (L) FEV ₁ /FVC FEF ₂₅₋₇₅ (L/s) PEF(L/s)	28(56) 7(14) 15(30) 98(71-132) 94(77-116) 97(68-152) 90(70-130)	39(78) 5(10) 6(12) 99(76-126) 95(81-109) 97(66-126) 99(74-121)

*İKS; inhale kortikosteroid ,*LTRA, lökotrien reseptör antagonisti, ***UEBA, uzun etkili beta agonist,**** FENO, ekshale havada fraksiyone nitrik oksit, *****FEF25-75, Vital kapasitenin % 25 ile %75' arasındaki zorlu ekspiratuar akım,***** FEV₁, zorlu ekspiryumda birinci saniye volumü,*****FVC, zorlu vital kapasite *****ppb=parts per billion, parçacığın milyarda biri

Hastaların total serum IgE düzeyi ortalaması 134,7 IU/ml (en düşük=8, en yüksek=821, ortanca=84,7), ortalama periferik eozinofil sayısı 332,5±266,12 /mm³ (en düşük=10, en yüksek=1170, ortanca=265) olarak saptandı.

Çalışmadaki hastaların astım kontrol düzeyleri değerlendirildiğinde hastaların sadece 4'ünün (%8) astımı kontrol altındaydı. 29 (%58) hasta kısmi kontrollü, 17 (%34) hasta ise kontrolsüz olarak değerlendirildi (Şekil 7).



Şekil 7. Astım kontrol düzeyi yüzde ve dağılımı

Çalışmaya alınan 50 bireyin FeNO ölçüm ortalama \pm SD değeri ilk ziyarette $23,7 \pm 17,6$ ppb (en düşük= 0, en yüksek= 88, ortanca= 18) idi. İkinci ziyarette ise ortalama \pm SD değeri $18,5 \pm 16,1$ ppb (en düşük= 0, en yüksek= 85, ortanca= 13) idi.

Çalışmadaki hastaların astım kontrol testi(AKT) ortalama \pm SD değeri $18,9 \pm 3,8$ (en düşük= 9, en yüksek= 25, ortanca= 19,5) olarak bulundu.

Spirometrik ölçümlerde beklenen değere göre %FEV₁ ortalama \pm SD değeri $98,3 \pm 13,7$ (en düşük= 71, en yüksek= 132, ortanca= 98), beklenen değere göre FEV₁/FVC oranı ortalama \pm SD değeri $\%94.5 \pm 8,8$ (en düşük= 77, en yüksek= 116, ortanca= 94), beklenen değere göre % FEF₂₅₋₇₅ ortalama \pm SD değeri $97,5 \pm 17,3$ L/s (en düşük= 68, en yüksek= 152, ortanca= 98), beklenen değere göre % PEF ortalama \pm SD değeri $91,9 \pm 15,5$ L/s (en düşük= 70, en yüksek= 130, ortanca= 90) saptandı.

Hastaların AKT skorlarıyla astım kontrol düzeyleri arasında pozitif yönde güçlü ilişki bulundu ($r=0,762$, $p=0,000$). AKT skoru arttıkça hastaların astım kontrol düzeyinin de arttığı görüldü.

FeNO düzeyi ile astım kontrol düzeyi, AKT ve PEF arasında negatif ilişki, periferik eozinofil sayısı arasında pozitif ilişki saptandı ($r= -0,478$, $p=0,000$, $r=-0,525$, $p=0,000$, $r=-0,448$, $p=0,01$, $r= 0,446$, $p=0,01$). Buna göre FeNO düzeyi arttıkça astım kontrol düzeyi, AKT ve PEF değerlerinin azaldığı, periferik eozinofil sayısının arttığı görüldü.

FeNO değerinin FEV₁, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅ ile ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($r=-0,167$, $p=0,245$, $r=-0,224$ $p=0,118$, $r=-0,180$, $p=0,210$).

Serum total IgE düzeyleri arttıkça periferik eozinofil sayısının paralel olarak arttığı görüldü ($r=0,660$, $p=0,000$).

Deri prik test pozitifliği ile total IgE düzeyleri ve periferik eozinofil düzeyleri arasında pozitif ilişki izlendi ($r=0,507$, $p=0,00$, $r=0,454$, $p=0,01$).

AKT skorları ile serum total IgE düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($r=0,044$, $p=0,760$).

Hastalar astım kontrol düzeylerine göre iyi kontrollü (grup I), kısmi kontrollü (grup II) ve kontrolsüz (grup III) olarak 3 gruba sınıflandırıldı (Tablo 6). Hastaneye ilk başvuru anında astımlı hastaların 4 (%8)'ü iyi kontrollü, 29 (%58)'u kısmi kontrollü ve 17 (%34)' si kontrolsüz olarak değerlendirildi.

Tablo 6. Farklı astım kontrol düzeyindeki hastaların ilk ziyaretteki verilerinin karşılaştırılması

İLK ZİYARET	İYİ KONTROLLÜ ORT, ±SD, (MEDİAN) GRUP I (n=4)	KISMİ KONTROLLÜ ORT, ±SD, (MEDİAN) GRUP II (n=29)	KONTROLSÜZ ORT, ±SD, (MEDİAN) GRUP III (n=17)	P K.W.
ASTİM SÜRE (Ay)	60,5±41,4 (49)	56,3±26,9 (48)	62,9±35,3 (60)	0,682
YAŞ (Yıl)	9,4±0,97 (9,8)	8,7±1,7 (8,25)	9,3±1,8 (10)	0,336
PERİFERİK EOZİNOFİL SAYISI (/mm ³)	211,8±134 (228,5)	296,7±203,9 (240)	422,1±355,4 (290)	0,390
TOTAL SERUM Ig E DÜZEYİ (IU/ml)	79,2±45,6 (84)	136,3±169,8 (79)	145±149,5 (91,2)	0,705
AKT	23,8±1,9 (24,5)**;*****	20,6±2,2 (20)**;***	15,1±2,9 (16)***;*****	0,000
FeNO (ppb)	17,3±13,2 (11,5)*	20,3±15,5 (17)*;****	36,7±20,4 (39)****	0,010
FEV ₁ (%)	92,8±11,2 (91)	99,5±13,3 (101)	97,6±15,2 (98)	0,814
FEV ₁ /FVC (%)	88,8±5,6 (90)	96±8,3 (95)	93,3±9,9 (93)	0,525
FEF ₂₅₇₅ (L) (%)	87,8±6,3 (89)	100,5±15,4 (102)	94,6±21,1 (95)	0,137
PEF (L/s) (%)	89±6,2 (89,5)	95,8±152 (96)	86,1±16 (79)	0,024

*;p= 0,049, **; p= 0,017, ***; p= 0,000, ****; p= 0,002, *****; p=0,000 (Man whitney U), K.W= Kruskal Wallis

Grup I' deki olguların astım süre ortalama ± SD değerleri 60,5 ± 41,4ay, grup II' deki olguların astım süre ortalama ± SD değerleri 56,3 ± 26,9ay, grup III' deki olguların astım süre ortalama ± SD değerleri 62,9 ± 35,3 ay olup, aralarında anlamlı fark saptanmadı (p= 0,682).

Grup I' deki olguların yaş ortalama ± SD değerleri 9,4 ± 0,97 yıl, grup II' deki olguların yaş ortalama ± SD değerleri 8,7 ± 1,7 yıl, grup III' deki olguların yaş ortalama ± SD değerleri 9,3 ± 1,8 yıl olup, aralarında anlamlı fark saptanmadı (p= 0,336).

Grup I' deki olguların periferik eozinofil ortalama ± SD değerleri 211,8 ± 134/mm³, grup II' deki olguların periferik eozinofil ortalama ± SD değerleri 296 ± 203,9/mm³, grup III' deki olguların periferik eozinofil ortalama ± SD değerleri 422,1 ± 355,4/mm³ olup, aralarında anlamlı fark saptanmadı (p= 0,390).

Grup I' deki olguların total serum IgE ortalama ± SD değerleri 79,2 ± 45,6 IU/ml, grup II' deki total serum IgE ortalama ± SD değerleri 136,3 ± 169,8 IU/ml, grup III' deki total

serum IgE ortalama \pm SD değerleri $145,0 \pm 149,5$ IU/ml olup, aralarında anlamlı fark saptanmadı ($p= 0,705$).

Grup I' deki olguların AKT ortalama \pm SD değerleri $23,8 \pm 1,9$, grup II' deki AKT ortalama \pm SD değerleri $20,6 \pm 2,2$ grup III' deki AKT ortalama \pm SD değerleri $15,1 \pm 2,9$ olup gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p= 0.000$).

Grup I' deki olguların FeNO ortalama \pm SD değerleri $17,3 \pm 13,2$ ppb, grup II' deki FeNO ortalama \pm SD değerleri $20,3 \pm 15,5$ ppb grup III' deki FeNO ortalama \pm SD değerleri $36,7 \pm 20,4$ ppb olup, gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p= 0,010$).

Grup I' deki olguların beklenen değere göre %FEV₁ ortalama \pm SD değeri $92,8 \pm 11,2$ L, grup II' deki olguların beklenen değere göre %FEV₁ ortalama \pm SD değeri $99,5 \pm 13,3$ L, grup III' deki olguların beklenen değere göre %FEV₁ ortalama \pm SD değeri $97,6 \pm 15,2$ L olup, gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p= 0,814$).

Grup I' deki olguların beklenen değere göre FEV₁/FVC oranı ortalama \pm SD değeri $\%88,8 \pm 5,6$, grup II' deki olguların beklenen değere göre FEV₁/FVC oranı ortalama \pm SD değeri $\%96 \pm 8,3$, grup III' deki olguların beklenen değere göre FEV₁/FVC oranı ortalama \pm SD değeri $\%93,3 \pm 9,9$ olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p= 0,525$).

Grup I' deki olguların beklenen değere göre % FEF₂₅₋₇₅ ortalama \pm SD değeri $87,8 \pm 6,3$ L/s, grup II' deki olguların beklenen değere göre % FEF₂₅₋₇₅ ortalama \pm SD değeri $100,5 \pm 15,4$ L/s, grup III' deki olguların beklenen değere göre % FEF₂₅₋₇₅ ortalama \pm SD değeri $94,6 \pm 21,1$ L/s olup, gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p= 0,137$).

Grup I' deki olguların beklenen değere göre % PEF ortalama \pm SD değeri $89 \pm 6,2$ L/s, grup II' deki olguların beklenen değere göre % PEF ortalama \pm SD değeri $95,8 \pm 15,2$ L/s, grup III' deki olguların beklenen değere göre % PEF ortalama \pm SD değeri $86,1 \pm 16$ L/s olup gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p= 0,024$).

Kruskal Wallis testi ile yapılan karşılaştırmalarda anlamlı bulunan AKT, FeNO ve PEF değerleri daha sonra gruplar arasında Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı.

AKT değerleri Grup I' de Grup II ve Grup III' e göre anlamlı yüksek bulundu ($p= 0,017$, $p= 0,000$).

AKT skoru Grup II' de Grup III' e göre anlamlı yüksek saptandı ($p= 0,000$). FeNO değerleri Grup II de Grup I' e göre anlamlı yüksekti ($p= 0,049$). Grup III' de Grup II' e göre anlamlı yüksekti ($p= 0,002$).

PEF değerleri incelendiğinde ise her uę grupta da anlamlı fark saptanmadı ($p= 0,06$).

Hastaların 1 ay sonra yapılan 2. değerlendirmelerinde astım kontrol düzeyine göre Grup I (iyi kontrollü) Grup II (kısmi kontrollü) ve Grup III (kontROLSÜZ)olarak sınıflanıp AKT, FeNO ve spirometrik ölçüm değerleri Kruskal Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldı, anlamlı ilişki saptananlara Mann-Whitney U testi uygulandı (Tablo 7).

Tablo 7. Farklı astım kontrol düzeyindeki hastaların ikinci ziyaretteki verilerinin karşılaştırılması

İKİNCİ ZİYARET	İYİ KONTROLLÜ ORT, ±SD (MEDİAN) Grup I (n=4)	KİSMİ KONTROLLÜ ORT, ±SD (MEDİAN) Grup II (n=29)	KONTROLSÜZ ORT, ±SD (MEDİAN) Grup III (n=17)	P K.W.
AKT	24,1±1,5 (24)*,**	22,1±2,4 (22)*,****	15,17±4,6 (2)**,*****	≤ 0,00
FeNO (ppb)	12,4±10,8 (10,5)	17,7±15,9 (13)	32±18,8 (37,5)	0,163
FEV1 (L/s)	101,9±9,4 (100,5)	98,1±6,9 (98,5)	98±17,7 (98,5)	0,608
FEV1/FVC(%)	98,5±5,3 (98,5)***	96,3±5 (86,9)*****	90±5,3 (90,5)***,*****	0,027
FEF2575 (L/s)	102,5±9,5 (105,5)	98,4±11,4 (97,5)	86,8±14,4 (86)	0,097
PEF (L/s)	100,9±9,1 (98,5)	97,9±11,2 (99)	89,3±13, 9(98)	0,324

*; p= 0,011, **; p= 0,001, ***; p= 0,013, ****; p= 0,000 *****; p= 0,03(Mann whitney U), KW= Kruskal Wallis

Grup I' deki olguların AKT ortalama ± SD değeri 24,1 ± 1,5, Grup II' deki AKT ortalama ± SD değeri 22,1 ± 2,4, Grup III' deki AKT ortalama ± SD değeri 15,17 ± 4,6 olup, gruplar arasında anlamlı fark saptandı (p≤ 0,000).

Grup I' deki olguların FeNO ortalama ± SD değeri 12,4 ± 10,8 ppb, Grup II' deki FeNO ortalama ± SD değeri 17,7 ± 15,9 ppb, Grup III' deki FeNO ortalama ± SD değeri 32 ± 18,8 ppb olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p= 0,163).

Grup I' deki olguların beklenen değere göre %FEV₁ ortalama ± SD değeri 101,9 ± 9,4, Grup II' deki olguların beklenen değere göre %FEV₁ ortalama ± SD değeri 98,1 ± 6,9, Grup III' deki olguların beklenen değere göre %FEV₁ ortalama ± SD değeri 98 ± 17,7 olup, gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p= 0,608).

Grup I' deki olguların beklenen değere göre FEV₁/FVC oranı ortalama ± SD değeri 98,5±5,3, Grup II' deki olguların beklenen değere göre FEV₁/FVC oranı ortalama ± SD

değeri $96,3 \pm 5$, Grup III' deki olguların beklenen değere göre FEV₁/FVC oranı ortalama \pm SD değeri $90 \pm 5,3$ olup gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p= 0,027$).

Grup I' deki olguların beklenen değere göre % FEF₂₅₋₇₅ ortalama \pm SD değeri $102,5 \pm 9,5$ L/s, Grup II' deki olguların beklenen değere göre % FEF₂₅₋₇₅ ortalama \pm SD değeri $98,4 \pm 11,4$ L/s, Grup III' deki olguların beklenen değere göre % FEF₂₅₋₇₅ ortalama \pm SD değeri $86,8 \pm 14,4$ L/s olup, gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p= 0,097$).

Grup I' deki olguların beklenen değere göre % PEF ortalama \pm SD değeri $109,9 \pm 9,1$ L/s, Grup II' deki olguların beklenen değere göre % PEF ortalama \pm SD değeri $97,9 \pm 11,2$ L/s, Grup III' deki olguların beklenen değere göre % PEF ortalama \pm SD değeri $89,3 \pm 13$ L/s olup gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p= 0,0324$).

AKT, FeNO, FEV₁, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅ ve PEF değerlerinin gruplar arasında Kruskal Wallis testi ile yapılan karşılaştırmalarda sadece AKT, FEV₁/FVC değerler açısından anlamlı fark bulundu ($p \leq 0,000$, $p= 0,027$).

Daha sonra gruplar arasında Mann-Whitney U testi kullanılarak ikili karşılaştırmalar yapıldığında Grup I (İyi kontrollü)'deki AKT değerlerinin ve Grup II (kısmi kontrollü) den yüksek olduğu saptandı ($p= 0,011$).

Grup I (İyi kontrollü) ve Grup III (kontROLSÜZ) karşılaştırıldığında AKT ve FEV₁/FVC skorları arasındaki fark anlamlı saptandı ($p= 0,001$, $p= 0,013$).

Grup II (kısmi kontrollü) ve Grup III (kontROLSÜZ) karşılaştırıldığında AKT ve FEV₁/FVC değerleri arasındaki fark anlamlı saptandı ($p= 0,000$, $p= 0,030$).

AKT skorunun, FeNO ve PEF ölçümünün kontrol altında olmayan astımı öngörmedeki başarısının ROC analizi ile değerlendirilmesi

Çalışmamızda değerlendirilen testler için ROC analizi kullanılarak Eğri Altında Kalan Alan (AUC) ve p değerleri hesaplandı (Tablo 8).

Tablo 8. AKT, FeNO ve PEF ölçümünün ROC analizi ile değerlendirilmesi

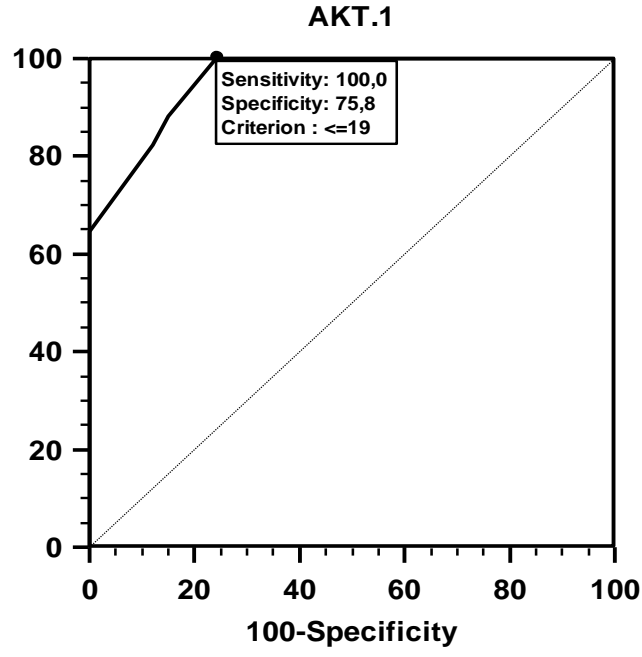
	AUC	SE	95% CI	P
AKT	0,958	0,0229	0,860 - 0,995	< 0,001
FeNO	0,786	0,0807	0,647 - 0,889	0,004
PEF	0,697	0,0912	0,551 - 0,819	0,031
FEF25-75	0,629	0,0887	0,481 - 0,762	0,145
FEV1/FVC	0,555	0,0923	0,408 - 0,696	0,549
FEV1	0,520	0,0951	0,375 - 0,664	0,829

Bu analiz sonucunda anlamlı bulunan AKT, FeNO ve PEF değerleri için kestirim değerleri belirlenerek bu noktalardaki duyarlılık ve özgüllük oranları hesaplandı (Tablo 9).

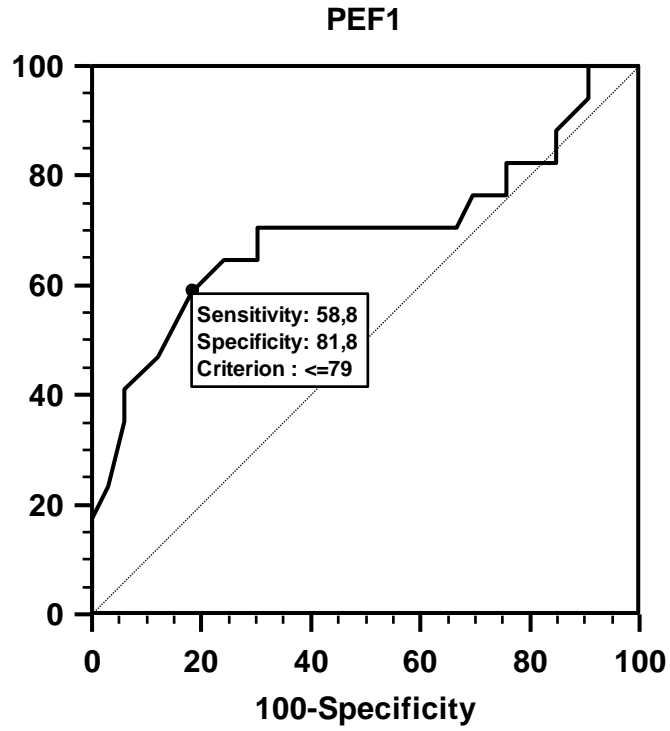
Tablo 9. AKT, FeNO ve PEF ölçüm değerleri ile kestirim değerleri

	KESTİRİM DEĞERİ	DUYARLILIK	ÖZGÜLLÜK
AKT.1	≤19	100	75,76
FeNO.1	>31	70,6	90,90
PEF.1	≤79	58	81,88

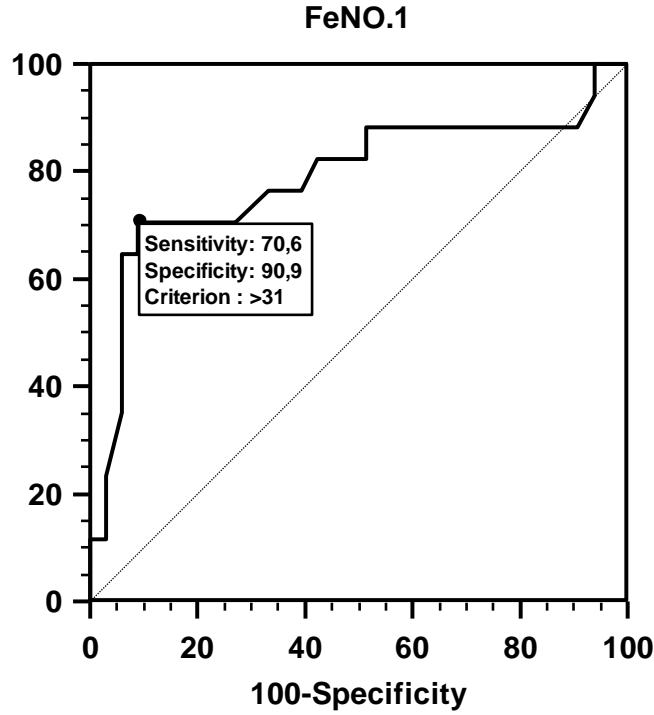
Bu sonuçlarla ROC eğrileri oluşturuldu (Şekil 8,9,10).



Şekil 8. AKT için ROC eğrisi



Şekil 9. PEF1 için ROC eğrisi



Şekil 10. FeNO için ROC eğrisi

Yapılan ROC analizi sonucunda AKT, PEF ve FeNO değerlerinin kontrol altında olmayan astımı öngörmeye anlamlı bulundu.

AKT skoru ≤ 19 olduğu durumda AKT'nin kontrol altında olmayan astımı %100 duyarlılık ve %75,8 özgüllükle belirleyebildiği görülmüştür ($p < 0,001$, $AUC = 0,958$).

AKT skoru ≤ 16 olduğunda ise AKT %100 duyarlılık ve %64,7 özgüllükle kontrolsüz astımı belirleyebilmektedir.

FeNO ölçüm değerinin > 31 ppb olduğu durumda FeNO'nun kontrol altında olmayan astımı %70,6 duyarlılık ve %90,9 özgüllükle belirleyebildiği görüldü ($p = 0,004$, $AUC = 0,786$).

FeNO ölçüm değerinin > 49 ppb olduğu durumda ise FeNO %11,5 duyarlılık ve %100 özgüllükle kontrolsüz astımı belirleyebilmektedir.

PEF değerinin ≤ 79 olduğu durumda kontrol altında olmayan astımı %58 duyarlılık ve %81,8 özgüllükle belirleyebildiği görülmüştür ($p = 0,031$, $AUC = 0,697$).

PEF değerinin ≤ 72 olduğunda ise PEF %100 duyarlılık ve %19,6 özgüllükle kontrolsüz astımı belirleyebilmektedir.

Hastalardan elde edilen AKT ve FeNO ölçüm değerlerinin ROC analizi sonucunda kontrol altında olan grubu tahmin etmede anlamlı olmadığı izlendi. ($AUC = 0,612$, $p = 0,577$,

AUC= 0.597, p= 0.315) Yapılan iki ölçümün arasındaki farkın kontrol altındaki astımı izlemede kullanılabilir olmadığı saptandı.



TARTIŞMA

Astım solunum yollarının kronik inflamatuvar bir hastalıdır. Birçok çevresel ve genetik risk faktörlerinin etkisi ile oluşan bu inflamasyon bronş hiperaktivitesine ve yaygın geri dönüşümlü hava yolu darlığına yol açar (7).

Dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir (8). Çocuklarda astım hastalığının prevalansını saptamak için uygulanan standartlaştırılmış yöntemlere dayanılarak, astımın küresel prevalansının %1 ile %18 arasında değiştiği tahmin edilmektedir (72). Ülkemizde yapılan ISAAC (International study of asthma and allergy in childhood) temelli çalışmalarda çocukluk çağı astım prevalansının, Ankara'da %8,1, İstanbul'da %9,8, Sivas'ta %9,7, Adana'da %12,8 Samsun'da %14,5, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde %11,4, Antalya'da %14,8, Erzurum'da %1,9 ve Bursa'da %7 olduğu sonucuna varılmıştır (73-75). Edirne il merkezindeki okul öncesi çağıdaki çocuklarda yapılan çalışmada ise prevalans %7 olarak saptanmıştır (76,77).

Mevcut çalışmalar astım hastalarının soluk havasındaki NO konsantrasyonunun sağlıklı olgulara göre yüksek olduğunu göstermektedir (78,79). Garnier ve ark.'nın (80) yaptığı çalışmada soluk havasındaki NO seviyesinin solunum yolu inflamasyonu için bir marker olduğu, ancak astımın şiddeti hakkında herhangi bir bilgi vermediğini saptamışlardır. Sippel ve ark.'nın (81) yaptıkları çalışma, Garnier ve ark.'nın (80) bulgularını desteklemekte ve solunum yolu ile havaya verilen NO 'in astım hastalığında yüksek olduğunu, ancak hastalığın şiddeti ile ilişkili olmadığını göstermektedir.

Astım tanısı, tedavi ve izleminde astımın bu özelliklerini değerlendiren çeşitli test ve yöntemler mevcuttur. İnflamasyonun takip, tedavi ve klinik durumun değerlendirilmesinde, geleneksel yöntemlerin çoğu invaziv, zor, zaman alıcı ve maliyeti yüksek olan yöntemlerdir.

Bundan dolayı inflamasyonun soluk havasındaki belirteci olan NO ölçümü astım tanı ve kontrolün değerlendirilmesinde kullanılabilir bir yöntemdir (82). Bizim çalışmamızda FeNO ölçümünün astımın tanı, tedavi ve takibinde kullanılabilirliği, kullanılan diğer parametrelerle olan ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmamız hava yolu eozinofilisini belirleme, astım fenotiplerini tanımlama ve uygun tedavi planlama konusunda yarar sağlayabileceğini düşündürmektedir (6). Kontrolsüz astım olgularında ve antiinflamatuvar ilaç dozunun azaltıldığı olgularda FeNO düzeylerinin yükseldiği görülmüştür (82). Bu nedenle antiinflamatuvar tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılması astım takip ve tedavisinde önemli bir yere sahip olacaktır. Yapılan çalışmalar FeNO düzeyinin latent havayolu inflamasyonunun saptanmasında, subklinik astımlı hastaların belirlenmesinde de kullanılabileceğini düşündürmektedir (6,82,83).

Günümüzde FeNO ölçümleri daha çok araştırma amaçlı yapılmaktadır. Rutin olarak klinikte kullanılabilmesi için ölçüm yöntemini tüm merkezlerde standartlaştırılması ve tüm yaş grupları için normal verilerin belirlenmesi gerektiği belirtilmektedir (63).

Astım genetik aktarımın çok aktif rol aldığı kronik, karışık bir genetik aktarıma sahip bir hastalıktır (84). Yapılan birçok çalışmada patogeneze çok sayıda genin rol oynadığı ve de etnisite farkı gösterdiği bildirilmiştir (84,85). Bizim çalışmamızda sadece Trakya bölgesinde yaşayan ve tarafımızca takibi yapılan olgular değerlendirilmiştir.

Birçok çalışma ile çocuklarda yaşla birlikte FENO değerlerinin arttığı gösterilmiştir (49,65). Çalışmamız sadece 6-11 yaş grubu çocuklarda yapılmıştır. Yaş aralığı çok dar olduğundan yaş FeNO ilişkisini değerlendirmemize imkân sağlamamıştır.

Çalışmamıza alınan hastaların seçiminde cinsiyet farkı gözlemlenmemiştir. Daha önce Moraes ve ark' nın (86-91) yaptıkları çalışmalarda çocukluk çağında astımının cinsiyet farklılığı taşımadığını bildiren görüşler mevcuttur. Farklı çalışmalarda erkek cinsiyetin kız cinsiyete göre daha fazla risk taşıdığını gösteren sonuçlar elde edilmiştir (86-91). Bu cinsiyet arasındaki fark ise erkeklerin doğumda akciğer kapasitelerinin kızlara oranla daha az, pubertal dönemde ise küçük ve orta çaplı hava yollarının daha dar olmasına bağlanmaktadır (35).

Çalışmamızda inhale kortikosteroid tedavisi alan hastaların çalışmada ki olgu ayısının büyük çoğunluğunu oluşturması (%96) FeNO düzeyi ile İKS tedavi arasındaki ilişkiyi değerlendirmemize engel olmuştur. Bu ilişkiyi irdeleyen İKS tedavisi alan ve almayan iki grubun karşılaştırıldığı bir çalışmada FeNO düzeyleri yüksek doz İKS ile tedavinin gerektiği hastalarda yüksek saptanmıştır (92).

Çalışmamızda astımlı hastaların %44'ünde serum IgE düzeyleri yüksek bulunmuştur. Total serum IgE düzeyi yüksekliği ile astım arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Keskin ve ark.'nın (93) yaptığı prospektif bir çalışmada astımlı hastaların %72,4'ünde total serum IgE düzeyi yüksek bulunmuştur. Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda AKT ile serum IgE değerleri karşılaştırıldı. Serum IgE düzeyi arttıkça, AKT skorunun azaldığı ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Bu durum serum IgE değerleri yüksek olan hastaların astım kontrol düzeyinin kötü olduğunu göstermektedir. Son dönemde yapılan bir çalışmada ağır astımlı hastaların daha çok IgE düzeyleri yüksek olan grupta yer aldığı saptanmıştır (94). Naqvi ve ark.'ı (95) tarafından 2007 yılında Afrika'lı, Amerika'lı, Meksika'lı ve Porto Riko'lu 739 hastayla yaptıkları çalışmada yüksek serum IgE düzeyleri tespit edilen hastaların astımının daha şiddetli olduğu ve AKT skorlarının daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Alerjen duyarlılığı astımın gelişmesindeki önemli dış etkenlerden biridir (4). Çalışmamızda astımlı hastalarda deri prik testi pozitifliği saptanma oranı %56 olarak saptanmıştır. Dünyada astımlı olgularda alerjen duyarlılığını araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Yurt içinde yapılmış çeşitli çalışmalarda astımlı çocuklarda en az bir alerjene karşı duyarlılık oranının % 42-61 arasında değiştiği bildirilmiştir (96). Yurt dışında yapılan çalışmalarda ise bu oranın % 28-83 arasında bulunduğu bildirilmiştir (97-99). Bizim çalışmamızda da benzer bir oranın saptanması, alerjen temasının fazla, takibin az ve önlemlerin alınmasındaki aksaklıkların fazla olması ile açıklanabilir. Leuppi ve ark' nın (100) yaptığı bir çalışmasında ev tozu akarlarına duyarlılığı saptanmış hastalarda ev tozu akarlarına duyarlılığı saptanmamış hastalardan daha yüksek FeNO seviyeleri saptanmıştır. Bizim çalışmamızda alerjen duyarlılığı olan olguların ölçülen FeNO değerleri, alerjen duyarlılığı olmayan olgulardan yüksek saptanmıştır. Bu durum astım için önemli bir etken olan alerjen duyarlılığını saptamada FeNO'nun kullanılabilirliğini doğrulamıştır.

Çalışmamızda serum eozinofil yüksekliği ile FeNO değerleri arasındaki ilişki araştırıldı ve yüksek serum eozinofil sayısının yüksek FeNO değerlerine eşlik ettiği saptandı. Silkoff ve ark'ı (101) yaptığı bir çalışmada da ciddi eozinofilisi ve kontrolsüz astımı olan hastaların, eozinofilisi negatif olan kontrollü ve kısmi kontrollü astımı olan hastalara göre daha yüksek FENO değerlerine sahip olduğunu gösterdi. FeNO ile eozinofili arasında dikkate değer bir ilişki bulunmuştur. Payne ve ark. (102), 6-17 yaşlarındaki astımlı çocuklarda tam kan sayımında yüksek eozinofil sayısına sahip olanlar da daha yüksek FENO düzeyleri saptadı (103).

Toorn ve ark.'nın (104) yaptıkları başka bir çalışmada da FeNO değerleri, eozinofilisi olanlarda olmayanlara göre daha yüksek bulundu. Bizim çalışmamızda da benzer bir durum doğrulanarak yüksek FeNO düzeyleri saptanan hastaların gizli hava yolu inflamasyonu, akciğer fonksiyon anormalliği veya herhangi bir semptomu olmamasına rağmen devam eden hava yolu değişimini gösteriyor olabileceği kanısına varıldı.

Shirai ve ark. (105) yapmış olduğu astımı kontrolsüz olan hastalar ile kontrollü hastalar karşılaştırıldığında astımı kontrol altında olan hastalarda beklenen değere göre % PEF değeri azaldıkça ve FeNO düzeyleri arttıkça AKT skorunun azaldığı saptanmıştır.

Meyts ve ark. (92) tarafından yapılan 5-18 yaşlarındaki 73 çocuğun astım kontrolünün değerlendirilmesi poliklinik düzeyinde yapıldı. Kontrolün 3 düzeyi (iyi, kısmi ve kontrolsüz), β -agonist kullanım sıklığına, gündüz ve gece semptomlarına ve spirometriye göre belirlendi. Kontrolsüz grup, kontrollü ve kısmi kontrollü gruba göre belirgin derecede en yüksek düzeyde FENO değerine sahipti. Bizim çalışmamızda bu sonuçları desteklemekle beraber kontrolsüz hasta grubunun tespitinde FeNO kullanımının rutin rehberlere girebileceğini düşündürmektedir.

Güncel araştırmalar AKT ile solunum fonksiyon testlerinin kontrolsüz hastaları belirlemede benzer sonuç verdiğini bildirmiştir (106). Nathan ve ark. (107) AKT skorunun 19 ve altında olmasının, kontrol altında olmayan astımlıları saptamada duyarlılığı ve özgüllüğünün %71 olduğunu göstermişlerdir. Liu ve ark. (108) yaptıkları çalışmada AKT skorunun 19 ve altında olmasının, kontrol altında olmayan astımlıları saptamadaki duyarlılığının %69 ve özgüllüğünün %89 olduğunu göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise AKT skorunun 19 ve altında olduğu durumda AKT' nin kontrol altında olmayan astımı %100 duyarlılık ve %75.7 özgüllükle belirleyebildiğini göstermiştir. AKT skoru ≤ 16 olduğunda ise AKT %100 özgüllükle kontrolsüz astımı belirleyebilmektedir.

Çalışmamızda Astım kontrol testi skorunun artması ile FeNO düzeylerinin azaldığı saptanmıştır. Bununla birlikte hem AKT skoru 20 ve üzeri olup, hem de FeNO değeri 31 altında olan yani tam stabil olarak değerlendirilebilecek 28 (%56) olgu bulunmaktadır. FeNO değeri düşük olduğu halde 5 (%10) olgunun AKT değeri 20'nin altında bulunmuştur. Bu olgularda astım kontrolünü olumsuz yönde etkileyen, inflamasyon dışı nedenlerin, psikolojik bozukluk gibi hastalıkların göz önünde bulundurulması gerekmektedir (60).

Çalışmamızda da yüksek FeNO düzeylerinin artmış astım şiddeti ile anlamlı ilişki içinde olduğu saptandı. Jatakanon ve ark. (109) yaptıkları çalışmayla FeNO düzeyleri ile astım şiddeti arasında anlamlı ilişki olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda AKT skoru yüksek olan olgularda düşük olgulara göre FeNO ölçüm değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. FeNO için sınır 31ppb olarak alındığında FeNO ölçümünün astım kontrolünü belirlemedeki duyarlılığı % 70.6, özgüllüğü %90.9, pozitif prediktif değer (PPD) %90,2 olarak hesaplanmıştır.

PPV değerinin sınır değer için $> \%90$ olması FeNO'nun kontrol altında olmayan astımı yüksek oranda doğru tahmin edebileceğini göstermektedir. Wood ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da FeNO'nun kestirim değerinin 35 ppb alınması gerektiği vurgulanmaktadır. Ancak kestirim değeri 50 ppb alınır da %14 olguda AKT testi 20 üzeri kalabilmektedir. Bu çalışmada iki grup tasarlanmış (AKT ≥ 20 ve AKT < 20) ve başlangıç FeNO düzeyleri açısından karşılaştırıldığı da astımı kontrol altında olmayan grupta, ortalama FeNO değerleri daha yüksek saptanmıştır (110).

Bizim çalışmamızda ise AKT skoru < 19 olduğu durumda AKT'nin kontrol altında olmayan astımı %100 duyarlılık ve %75,76 seçicilikle belirleyebildiği görülmüştür. AKT skoru ≤ 16 olduğunda ise AKT %64,7 duyarlılık ve %100 seçicilikle kontrolsüz astımı belirleyebilmektedir. Nathan ve ark. (107) AKT skorunun 19 ve altında olmasının, kontrol altında olmayan astımlıları saptamada duyarlılığın %80, özgüllüğünün %71 olduğunu göstermişlerdir. Liu ve ark. (111) yaptıkları çalışmada AKT skorunun 19 ve altında olmasının, kontrol altında olmayan astımlıları saptamadaki duyarlılığının %69 ve özgüllüğünün %89 olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda ise FEV₁ ile AKT skoru arasında pozitif bir ilişki görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı. Hastalarımızın AKT skorlarıyla spirometrik ölçümleri arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir. Bu durum SFT'nin sadece o andaki klinik durumu göstermesi AKT skorunun ise daha uzun bir süreci yansıması olarak açıklanmıştır. Nathan ve ark. (107) AKT skoru ile FEV₁ arasında pozitif ilişki olduğunu, Liu ve ark.'da (111) FEV₁ ve FEV₁/FVC arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir.

Yaptığımız çalışmada AKT skoru gibi FeNO ölçümlerinin de SFT ile anlamlı ilişki içinde olmadığı saptandı. Mappa ve ark. (112) astım tanılı olgularda FeNO düzeyinin standart spirometrik ölçümler ile korele olmadığını göstermişlerdir. FEV₁, FEV₁/FVC ve FEF₂₅₋₇₅ arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Uluslararası astım tanı ve tedavi rehberlerinde astım intermitan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan olarak dört kategoriye ayrılmıştır. Bu sınıflama hastanın başlangıç tedavisini planlarken belirleyici olmaktadır (7). Ancak, astım şiddeti ve tedaviye yanıtı değişkenlik göstermektedir. Ciddi belirtileri ve hava yolu obstrüksiyonu nedeniyle başlangıçta ağır persistan olarak sınıflanan bir hasta uygun tedavi sonunda orta persistan basamağına ulaşabilmektedir. Ayrıca, hastanın astım şiddeti aylar ya da yıllar içinde de değişkenlik gösterebilmektedir (113,114).

Objektif bir ölçüm olduğu bilinen FeNO, astım tanı ve tedavisinin izleminde kullanılabilir iyi bir belirteçdir. Çalışmamızda bu ölçümlerin güncel takip protokolleri arasında kullanımının önemi vurgulanmıştır. Çalışmanın kısıtlı yönü ise vaka sayısı ve çeşitliliğinin az olmasıydı.

SONUÇLAR

- Astım tanısı, takibi ve tedavi izleminde kullanılan birçok test ve yöntem mevcuttur. Bu enflamasyonun takibinde ve tedavinin yönetiminde aktif olarak kullanılan yöntemlerin ve rehberlerin çoğu zaman uygulanması ve değerlendirilmesi zor, yüksek maliyetli yöntemlerdir. Bu nedenle daha basit, hızlı sonuçlanan, kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir ve düşük maliyetli yöntemlere ihtiyaç duyulmuştur.
- Astımın klinik kontrolünün göstergesi olarak AKT, hava yolu inflamasyonun belirteci olarak FeNO beraber kullanılabilir. Çalışmamızda astımlı çocukların tanı ve tedavisinde kullanmak üzere altın standart kılavuz parametreleriyle karşılaştırarak FeNO ölçümünün ve AKT skorunun astımlı çocukların takibindeki rolünü değerlendirdik.
- Çalışmamızda FeNO artışı olduğunda, buna paralel olarak AKT skoru azaldığını saptadık. Ancak $AKT \geq 20$ olsada FeNO'nun %50 olguda 31 ppb üzerinde olduğu gözlemlendiğinden AKT ile kontrolde varsayılan olgularda FeNO bakılması tedavi yönetimi açısından anlamlı olacaktır.
- FeNO'nun sınır 31ppb olarak alındığında astım kontrolünü belirlemede ki duyarlılığı % 70,6 özgüllüğü % 90,9, PPD % 96,2 ve NPD %23, olarak saptanmıştır. PPD değerinin sınır değer için $> \%90$ olması FeNO'nun kontrolsüz astımı yüksek oranda doğru tahmin edebileceğini göstermektedir.
- AKT skoru < 19 olduğu durumda AKT'nin kontrol altında olmayan astımı %100 duyarlılık ve %75,76 seçicilikle belirleyebildiği görülmüştür.

- AKT astım kontrol takibinde çok önemli ve objektif bir testtir. AKT skoru arttıkça FeNO ölçüm değerleri, serum eozinofil düzeyleri ve total IgE düzeyleri de düşmektedir.
- Astımlı hastalarda serum eozinofil düzeyleri yüksek saptanmaktadır ve serum eozinofil düzeyleri arttıkça AKT skorunun azaldığı saptanmıştır. Astım kontrolünün sağlanamadığı ancak SFT parametrelerinin normal olduğu durumlarda inflamasyonu göstermek için mutlak eozinofil düzeyleri yardımcı olabilir.
- Serum eozinofil düzeyi ile FeNO arasında da anlamlı ilişki saptandı. Bu da eozinofilinin, alerji ve astımı düşündürebileceğini, eozinofillerin doku hasarına neden olabilen nitrik oksit gibi reaktif oksidatifleri ortaya çıkardığını göstermektedir.
- Hastaların serum IgE düzeyleri ile mutlak eozinofil sayısı arasında pozitif korelasyon izlenmiştir.
- Çalışmamız, astımlılardaki havayolu inflamasyonunun kontrolünde, FeNO'nun yararlı olabileceği düşüncesini desteklemektedir. Çalışmamızın kısıtlı yönü; katılan olgu sayısının az olmasıdır. Çalışmadaki olguların üçte birinin kontrolsüz (%34) üçte ikisinin ise kontrol altında (%66) olması daha fazla sayıda ve farklı seviyede kontrol sağlanmış olan astım hastalarının yer alacağı uzun dönemde yapılacak kontrollü çalışmalar yapılması gerektiğini göstermektedir.
- FeNO ile AKT ve SFT anlamlı ilişki içerisinde saptanmış olup; tanı, takip ve komplikasyon öngörüsü açısından beraber kullanılmalarının hastalara fayda getireceği düşünülmüştür. Ancak bu testin astım tanı ve tedavi rehberlerinde rutin olarak kullanılabilmesi için daha çok olgu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızın da AKT'nin diğer testlerden daha güvenilir olduğunu ortaya koymaktadır çünkü AKT astım kontrolünü belirlemek için tasarlanmıştır ve GINA temellinde kurgulanmıştır. FeNO, havayolu inflamasyonunu gösteren bir ölçümdür ve astım kontrolü için spesifik değildir. Genel olarak astımlı çocukların tanı ve tedavisinde belirleyici değil tamamlayıcı araç olarak kullanılmasının daha faydalı olacağı sonucuna varılmıştır.

ÖZET

Astım hava yolunun kronik inflamatuvar hastalığıdır. Astımda tedavide amaç semptomlar, fonksiyonel parametreler ve inflamasyonun kontrolü üzerinde odaklanmıştır. Güncel rehberlerde astım tedavisi, kontrol düzeyini tespiti dayalı kontrol odaklı tedavidir. Kontrol düzeyi saptanması için astım kontrol testi gibi basit, hasta tarafından kendi kendine uygulanabilen skorlama anketleri geliştirilmiştir. Güncel yaklaşımda astımda süregelen inflamasyonu saptamak için de bazı noninvazif yöntemler geliştirilmiştir; FeNO ölçümü önerilen yöntemlerdendir. Soluk havasında nitrik oksit (NO) ölçümü non-invaziv tekrarlanabilir bir yöntem olarak hava yolu inflamasyonunun direkt belirteci olarak kullanılabilir.

Çalışmamızda çocuklarda astımının izleminde çocukluk çağı astım kontrol testi (AKT), solunum fonksiyon testi (SFT) ve fraksiyone ekshale nitrik oksit (FeNO) ölçümünün önemini araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamıza dahil edilen gönüllüler Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatri Anabilim Dalı Çocuk İmmunolojisi ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı'na başvuran 6 ile 11 yaş arasındaki olgular arasından seçilmiştir. Bilgilendirmiş olur formunu imzalamamış, ebeveyn onayı olmayan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Tüm olgulardan hastalıkları ile gerekli bilgiler alınarak, ayrıntılı fizik muayeneleri yapılmış ve tüm bilgiler hazırlanmış olan takip formlarına kaydedilmiştir. Daha sonra AKT, FeNO ve spirometrik ölçümler yapılmış ve bu testler 1 ay sonra 1 kez daha tekrarlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen gönüllü sayısı 50, çalışma başlama tarihi de Ocak 2014 olarak belirlenmiştir.

FeNO düzeyleri ile AKT skorları arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır ($r = -0,478$, $p = 0,000$) . Astım kontrol testi skoru < 19 iken kontrol altındaki astımı %100 duyarlılık ve %75,8 seçicilikle ($p = 0,0001$) belirleyebilirken, ≤ 16 iken kontrolsüz astımı %100 duyarlılık ve %64,7 seçicilikle belirleyebilmektedir ($p = 0,0001$).

Sonuç olarak astımlı hastalarda yüksek FeNO saptanması halinde atopi mutlaka araştırılmalıdır. Astımda kontrolü belirlemede düşük FeNO' in yüksek pozitif prediktif değere sahiptir. Araştırmamız astım takibinde objektif değerlerndirme yapmaya olanak sağlayacak yeni takip algoritmaların oluşması açısından önemli bir yere sahip olacak ve yeni takip modularitelerine dayanak sağlamıştır.

Anahtar Kelimeler: Astım, Solunum Fonksiyon Testi, FeNO, Astım Kontrol Testi

THE IMPORTANCE OF FRACTIONAL EXHALED NITRIC OXIDE MEASUREMENT IN ASTHMA FOLLOW UP

SUMMARY

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airway. The aim of treating asthma is focused on controlling symptoms, functional parameters and inflammation. In current guidebooks the treatment of asthma is focused on maintaining the control level. To determine control level a questionnaire as simple as asthma control test is being developed. In current approach to determine the inflammation in asthma some noninvasive methods are developed; nitric oxide (FeNO) expiration air measurements. Measurement of nitric oxide (NO) in the exhaled breath can be used as a direct indicator of airway inflammation as a noninvasive, determinant method.

In our study it was aimed to investigate the child hood asthma control test (ACT), pulmonary function test and FeNO measurement in the asthma follow-up. The volunteers that we will include to the study, will be selected from the cases between 6 and 11 years old children, who applied to Trakya University Medical Faculty Hospital, Department of Pediatrics, Pediatric Immunology and Allergy Department of Disease. Cases with out parental consent and those whose parents did not sign the informed consent form, will not be included to the study. Necessary informations about their disease will be collected from all cases, physical examination will be conducted, and all data will be saved to prepared follow up forms. Subsequently ACT, FeNO and spirometric measurements will be done and one month later tests will be repeated. Number of volunteers to be included in the study is 50, and the date of starting the study is determined as January 2014.

Negative correlation between FeNO levels and ACT scores was ascertained ($p < 0,002$, $r = -0,31$). Asthma control test can define controlled asthma with 100 % sensitivity and 75.8 % specificity if ACT score was higher than 19 ($p = 0,0001$). When the score of $ACT \leq 16$, it defines uncontrolled asthma with 100 % sensitivity and 64,7 % specificity ($p = 0,0001$). FeNO can define controlled asthma with 70,6 % sensitivity and 90,9 % specificity if FeNO was higher than 31 ppb ($p = 0,004$). When the score of $FeNO > 49$ ppb, it defines uncontrolled asthma with 11,5 % sensitivity and 100 % specificity ($p = 0,0001$).

Searching in terms of fractional exhaled nitric oxide a significant difference was ascertained between the individuals who were applied skin prick test and who were not ($p = 0,004$). In conclusion, asthmatics with high FeNO levels should be investigated for atopy and asthmatics with low FeNO levels (< 25 ppb) have potentially controlled asthma with high positive predictive value.

Our research will have an important place in the formation of new follow-up algorithms that will provide opportunity to make objective evaluation in asthma follow-up, and it will provide a basis to the new follow-up modularities.

Keywords: Asthma, Pulmonary Function Test, FeNO, Asthma Control Test

KAYNAKLAR

1. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31(1):143-78.
2. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Global Initiative for Asthma P. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59(5):469-78.
3. Bateman E, Hurd S, Barnes P, Bousquet J, Drazen J, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Euro Res J* 2008;31(1):143-78.
4. Bousquet J, Humbert M. GINA 2015: the latest iteration of a magnificent journey. *Eur Respir J* 2015;46(3):579-82.
5. Abadoğlu Ö. Astım kontrol testi: Etkileyen faktörler ve vizüel analog skalası ilk karşılaştırma. *Astım Alerji immün* 2008;6(1):17-21.
6. Stewart L, Katial R. Exhaled nitric oxide. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27(4):571-86.
7. National Heart and Blood Institute National Asthma Education and Prevention Program Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma 2016.
8. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59(5):469-78.
9. Türктаş I, Selcuk Z, Kalyoncu A. Prevalence of asthma-associated symptoms in Turkish children. *Turkish J Pediatr* 2000;43(1):1-11.
10. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *New Eng J Med* 1995;332(3):133-8.

11. Global Initiative for Asthma (GINA) Global Strategy For Asthma management And Prevention Updated 2016.
12. Türk Toraks Derneği. Astım tanı ve tedavi rehberi. Turkish Thorasic J 2010;11:6-60.
13. Pedersen S, O'Byrne P. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. Allergy 1997;52(39):1-34.
14. Fabbri LM, Hurd S. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD: 2003 update. Euro Res J 2003;22(1):1-7.
15. Nayak AS, editor A common pathway: asthma and allergic rhinitis. Allergy and asthma proceedings; Ocean Side Publications, Inc. 2002.
16. Elder JS, Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B. Nelson textbook of pediatrics. Saunders; 2007.
17. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. BMC Public Health 2012;12(1):1.
18. Sorkness CA, Lemanske RF, Mauger DT, Boehmer SJ, Chinchilli VM, Martinez FD, et al. Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: the Pediatric Asthma Controller Trial. J Allergy Clin Immunol 2007;119(1):64-72.
19. Fitz Gerald JM. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2016 update). 2016.
20. Health UDo, Services H. National Institute of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program, "Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma," Full Report 2009.
21. Szeffler SJ, Mitchell H, Sorkness CA, Gergen PJ, T O'Connor G, Morgan WJ, et al. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. Lancet 2008;372(9643):1065-72.
22. Szeffler SJ, Chmiel JF, Fitzpatrick AM, Giacoia G, Green TP, Jackson DJ, et al. Asthma across the ages: knowledge gaps in childhood asthma. J Allergy Clin Immunol 2014;133(1):3-13.
23. Grubu TTDAÇ. Astım Tanı Tedavi Rehberi. Türk Toraks Derg 2009;10:6-75.
24. Kaya Ö. 3-6 yaş arası astımlı çocuklarda obezitenin astım şiddetine olan etkilerinin araştırılması. (Uzmanlık tezi) 2012.
25. Langley SJ, Goldthorpe S, Craven M, Morris J, Woodcock A, Custovic A. Exposure and sensitization to indoor allergens: association with lung function, bronchial reactivity, and exhaled nitric oxide measures in asthma. J Allergy Clin Immunol 2003;112(2):362-8.

26. Nieto A, Wahn U, Bufe A, Eigenmann P, Halken S, Hedlin G, et al. Allergy and asthma prevention 2014. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25(6):516-33.
27. Sekerel B, Soyer O, Keskin O, Uzuner N, Yazicioglu M, Kılıç M, et al. The reliability and validity of turkish version of childhood asthma control test. *Quality Life Res* 2012;21(4):685-90.
28. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(3):549-56.
29. Fuhlbrigge AL. Asthma severity and asthma control: symptoms, pulmonary function, and inflammatory markers. *Curr Op Pul Med* 2004;10(1):1-6.
30. Juniper E, Guyatt G, Ferrie P, King D. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Euro Res J* 1999;14(4):902-7.
31. Vollmer WM, Markson LE, Oconnor E, Sanocki LL, Fitterman L, Berger M, et al. Association of asthma control with health care utilization and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(5):1647-52.
32. Adkinson Jr NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske Jr RF, et al. *Middleton's allergy: principles and practice: Elsevier Health Sciences; 2013.*
33. Wanger JS, Culver BH. Quality standards in pulmonary function testing: past, present, future. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13(9):1435-6.
34. Pascual R, Johnson J, Peters S. Asthma: clinical presentation and management. *Fishman's pulmonary diseases and disorders 4th ed New York: McGraw Hill 2008;815.*
35. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo R, Burgos F, Casaburi R, et al. on behalf of the ATS/ERS Task Force. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26(5):948-68.
36. Papadopoulos N, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy* 2012;67(8):976-97.
37. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(4):473-8.
38. Nichols DP. Functional assessment of asthma. *Pediatric Allergy: Principles and Practice.* 2015:267.
39. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. *Euro Res J* 2005;26(1):153-61.
40. Lim KG, Mottram C. The use of fraction of exhaled nitric oxide in pulmonary practice. *CHEST J* 2008;133(5):1232-42.
41. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *New England J Med* 1993;329(27):2002-12.

42. Gratziou C, Rovina N, Makris M, Simoes D, Papapetropoulos A, Roussos C. Breath markers of oxidative stress and airway inflammation in seasonal allergic rhinitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008;21(4):949-57.
43. Robbins R, Barnes P, Springall D, Warren J, Kwon O, Buttery L, et al. Expression of inducible nitric oxide in human lung epithelial cells. *Biochem Biophys Res Communicat* 1994;203(1):209-18.
44. Malmberg L, Turpeinen H, Ryttilä P, Sarna S, Haahtela T. Determinants of increased exhaled nitric oxide in patients with suspected asthma. *Allergy* 2005;60(4):464-8.
45. Barnes PJ. Nitric oxide and airway disease. *Ann Med* 1995;27(3):389-93.
46. Jorres R. Modelling the production of nitric oxide within the human airways. *Euro Res J* 2000;16(3):555-60.
47. Olin AC, Alving K, Toren K. Exhaled nitric oxide: relation to sensitization and respiratory symptoms. *Clin Exper Allergy* 2004;34(2):221-6.
48. Bhowmik A, Seemungal T, Donaldson G, Wedzicha J. Effects of exacerbations and seasonality on exhaled nitric oxide in COPD. *Euro Res J* 2005;26(6):1009-15.
49. Exhaled N, Nasal N, Airflow RT. American Thoracic Society Documents. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:912-30.
50. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2012.
51. Calhoun KH. The role of fractional exhaled nitric oxide in asthma management. *Otolaryngol Clin North Am* 2014;47(1):87-96.
52. Yates D, Kharitonov S, Barnes P. Effect of short- and long-acting inhaled beta2-agonists on exhaled nitric oxide in asthmatic patients. *Euro Res J* 1997;10(7):1483-8.
53. Ludviksdottir D, Diamant Z, Alving K, Bjermer L, Malinovschi A. Clinical aspects of using exhaled NO in asthma diagnosis and management. *Clin Respir J* 2012;6(4):193-207.
54. Alving K, Malinovschi A. Basic aspects of exhaled nitric oxide. *Exhaled Biomark* 2010;49:1-31.
55. Nagase H. The role of fractional nitric oxide in exhaled breath (FeNO) in clinical practice of asthma. *Rinsho Byori* 2014;62(12):1226-33.
56. Piacentini G, Cattazzo E, Tezza G, Peroni D. Exhaled nitric oxide in pediatrics: what is new for practice purposes and clinical research in children? *J Breath Res* 2012;6(2):027103.
57. Horvath I, Barnes P. Exhaled monoxides in asymptomatic atopic subjects. *Clin Exper Allergy* 1999;29:1276-80.

58. Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, et al. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(3):231-7.
59. Battaglia S, Den Hertog H, Timmers M, Lazeroms S, Vignola A, Rabe K, et al. Small airways function and molecular markers in exhaled air in mild asthma. *Thorax* 2005;60(8):639-44.
60. Silkoff PE, McClean P, Spino M, Erlich L, Slutsky AS, Zamel N. Dose-response relationship and reproducibility of the fall in exhaled nitric oxide after inhaled beclomethasone dipropionate therapy in asthma patients. *CHEST J* 2001;119(5):1322-8.
61. El Nokaly Faer, El Wmeda, El Mougy HMT, Behiry AAA, Abd El Moneim E. Evaluation of lipoxin a 4 and nitric oxide as inflammatory mediators in bronchial asthma. *Am J Biochem* 2015;5(3):53-65.
62. Stirling R, Kharitonov S, Campbell D, Robinson D, Durham S, Chung K, et al. Increase in exhaled nitric oxide levels in patients with difficult asthma and correlation with symptoms and disease severity despite treatment with oral and inhaled corticosteroids. *Thorax* 1998;53(12):1030-4.
63. European RS, Society AT. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(8):912.
64. Franklin PJ, Taplin R, Stick SM. A community study of exhaled nitric oxide in healthy children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(1):69-73.
65. Janahi I, Saadoon A, Tuffaha A, Panneerselvam B. Effects of age, gender, and environmental exposures on exhaled nitric oxide level in healthy 12 to 18 years Qatari children. *Ann Thoracic Med* 2012;7(2):98.
66. Langley SJ, Goldthorpe S, Custovic A, Woodcock A. Relationship among pulmonary function, bronchial reactivity, and exhaled nitric oxide in a large group of asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91(4):398-404.
67. van Amsterdam J, Bischoff E, De Klerk A, Verlaan A, Jongbloets L, van Loveren H, et al. Exhaled NO level and number of eosinophils in nasal lavage as markers of pollen-induced upper and lower airway inflammation in children sensitive to grass pollen. *Int Arch Occup Environ Health* 2003;76(4):309-12.
68. Vignola AM, Chanez P, Campbell AM, Souques F, Lebel B, Enander I, et al. Airway inflammation in mild intermittent and in persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(2):403-9.
69. Jatakanon A, Kharitonov S, Lim S, Barnes PJ. Effect of differing doses of inhaled budesonide on markers of airway inflammation in patients with mild asthma. *Thorax* 1999;54(2):108-14.
70. Kharitonov S. Exhaled nitric oxide and carbon monoxide in asthma. *Euro Respir Rev* 1999;9(68):212-8.

71. Brugiere O, Thabut G, Mal H, Marceau A, Dauriat G, Marrash-Chahla R, et al. Exhaled NO may predict the decline in lung function in bronchiolitis obliterans syndrome. *Euro Res J* 2005;25(5):813-9.
72. Antonio Bartolomei-Díaz J, Amill-Rosario A, Claudio L, Hernández W. Asthma mortality in Puerto Rico: 1980–2007. *J Asthma* 2011;48(2):202-9.
73. Saraclar Y, Şekerel B, Kalayci Ö, Cetinkaya F, Adalioğlu G, Tuncer A, et al. Prevalence of asthma symptoms in school children in Ankara, Turkey. *Respir Med* 1998;92(2):203-7.
74. Emeksiz ZŞ, Ertuğrul A, Bostancı İ, Özmen S, Şahin S. Ankara’da Düşük Gelir Seviyeli Bir Bölgede İlkokul Çocukları Ebeveynlerinin Astım Anketi ile Değerlendirilmesi. *J Pediatr Res* 2016;3:139-43.
75. Mutlu B, Balcı S. Çocuklarda astım: risk faktörleri, klinik özellikler ve korunma. *TAF Pre Med Bull* 2010;9(1):79-86.
76. Türk Toraks Derneği Astım Tanı Ve Tedavi Rehberi. 2016.
77. Özdağlı U. Edirne il merkezindeki okullarda eğitim gören 1-5. sınıflardaki çocuklarda besin alerjisi prevalansı 2009.
78. Wang Y, Wang C, Tong Z. The changes of NO₂-/NO₃- level in sputum from patients with asthma and their clinical implications. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 1999;22(8):453-6.
79. De Jongste J. Surrogate markers of airway inflammation: inflammometry in paediatric respiratory medicine. *Paediatr Respir Rev* 2000;1(4):354-60.
80. Garnier P, Fajac I, Dessanges J, Dall’Ava-Santucci J, Lockhart A, Dinh-Xuan A. Exhaled nitric oxide during acute changes of airways calibre in asthma. *Euro Res J* 1996;9(6):1134-8.
81. Sippel JM, Holden WE, Tilles SA, O’Hollaren M, Cook J, Thukkani N, et al. Exhaled nitric oxide levels correlate with measures of disease control in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(4):645-50.
82. Yavuz ST, Civelek E, Sahiner UM, Buyuktiryaki AB, Tuncer A, Karabulut E, et al. Identifying uncontrolled asthma in children with the childhood asthma control test or exhaled nitric oxide measurement. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109(1):36-40.
83. Singer F, Luchsinger I, Inci D, Knauer N, Latzin P, Wildhaber J, et al. Exhaled nitric oxide in symptomatic children at preschool age predicts later asthma. *Allergy* 2013;68(4):531-8.
84. Ober C, Yao TC. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol Rev* 2011;242(1):10-30.

85. Torgerson D, Ampleford E, Chiu G, Gauderman W, Gignoux C, Graves P, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations. *Nat Genet* 2011;43(9):887-92.
86. Moraes LS, Barros MD, Takano OA, Assami N. Risk factors, clinical and laboratory aspects of asthma in children. *J Pediatrics* 2001;77(6):447-54.
87. Bjornson CL, Mitchell I. Gender differences in asthma in childhood and adolescence. *J Gen Specif Med* 1999;3(8):57-61.
88. Lewis S, Richards D, Bynner J, Butler N, Britton J. Prospective study of risk factors for early and persistent wheezing in childhood. *Euro Res J* 1995;8(3):349-56.
89. Wallace JC, Denk CE, Kruse LK. Pediatric hospitalizations for asthma: use of a linked file to separate person-level risk and readmission. *Prev Chronic Dis* 2004;1(2):A07.
90. Schatz M, Clark S, Camargo CA. Sex differences in the presentation and course of asthma hospitalizations. *CHEST J* 2006;129(1):50-5.
91. Sears M, Burrows B, Flannery E, Herbison G, Holdaway M. Atopy in childhood. I. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma. *Clin Exper Allergy* 1993;23(11):941-8.
92. Meyts I, Proesmans M, De Boeck K. Exhaled nitric oxide corresponds with office evaluation of asthma control. *Pediatr Pulmonol* 2003;36(4):283-9.
93. Keskin Ö, Can M, Şekerel B, Ercan H. Pnömomediastinum: 2 yaşında bir kız çocukta astımın alışılmamış ve nadir bir komplikasyonu olarak bir olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. *İst Tıp Fak Derg* 2007;70:111-3.
94. Borish L, Chipps B, Deniz Y, Gujrathi S, Zheng B, Dolan CM, et al. Total serum IgE levels in a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95(3):247-53.
95. Naqvi M, Choudhry S, Tsai H-J, Thyne S, Navarro D, Nazario S, et al. Association between IgE levels and asthma severity among African American, Mexican, and Puerto Rican patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(1):137-43.
96. Davutoğlu M, Bılıcı M, Dauği A, Haspolat K. Analysis of factors related to total serum IgE levels in children with bronchial asthma. *J Med School* 2000;27:21-9.
97. Leung T, Li A, Ha G. Allergen sensitisation in asthmatic children: consecutive case series. *Hong Kong Med J* 2000;6(4):355-60.
98. Penny M, Murad S, Madrid S, Herrera T, Pineiro A, Caceres D, et al. Respiratory symptoms, asthma, exercise test spirometry, and atopy in schoolchildren from a Lima shanty town. *Thorax* 2001;56(8):607-12.
99. Riedinger F, Kuehr J, Strauch E, Schulz H, Ihorst G, Forster J. Natural history of hay fever and pollen sensitization, and doctors' diagnosis of hay fever and pollen asthma in German schoolchildren. *Allergy* 2002;57(6):488-92.

100. Leuppi J, Downs S, Downie S, Marks G, Salome C. Exhaled nitric oxide levels in atopic children: relation to specific allergic sensitisation, AHR, and respiratory symptoms. *Thorax* 2002;57(6):518-23.
101. Steerenberg P, Janssen N, De Meer G, Fischer P, Nierkens S, Van Loveren H, et al. Relationship between exhaled NO, respiratory symptoms, lung function, bronchial hyperresponsiveness, and blood eosinophilia in school children. *Thorax* 2003;58(3):242-5.
102. Payne DN, Adcock IM, Wilson NM, Oates T, Scallan M, Bush A. 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(8):1376-81.
103. Risnes KR, Belanger K, Murk W, Bracken MB. Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years: findings in a cohort of 1,401 US children. *Am J Epidemiol* 2011;173(3):310-8.
104. Toorn LM, Overbeek SE, De Jongste JC, Leman K, Hoogsteden HC, Prins J-B. Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(11):2107-13.
105. Shirai T, Furuhashi K, Suda T, Chida K. Relationship of the asthma control test with pulmonary function and exhaled nitric oxide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101(6):608-13.
106. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(2):355-60.
107. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(1):59-65.
108. Liu AH, Zeiger RS, Sorkness CA, Ostrom NK, Chipps BE, Rosa K, et al. The Childhood Asthma Control Test: Retrospective determination and clinical validation of a cut point to identify children with very poorly controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(2):267-73.
109. Jatakanon A, Lim S, Kharitonov S, Chung K, Barnes P. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* 1998;53(2):91-5.
110. Ho L, Wood F, Robson A, Innes J, Greening A. The current single exhalation method of measuring exhaled nitric oxide is affected by airway calibre. *Euro Res J* 2000;15(6):1009-13.
111. Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, Mahr T, Ostrom N, Burgess S, et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(4):817-25.

112. Mappa L, Cardinale F, Camodeca R, Tortorella M, Pietrobelli A, Armenio L, et al. Exhaled nitric oxide and air trapping correlation in asthmatic children. *Allergy* 2005;60(11):1436-9.
113. Galant SP, Nickerson B. Lung function measurement in the assessment of childhood asthma: recent important developments. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10(2):149-54.
114. Leung TF, Li CY, Yung E, Liu EK, Lam CW, Wong GW. Clinical and technical factors affecting pH and other biomarkers in exhaled breath condensate. *Pediatr Pulmonol* 2006;41(1):87-94.



EKLER



T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GİRİŞİMSİZ OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU		TUTF-GOKAEK 2013/171		
	PROTOKOL ADI		Astım izleminde Fraksiyone Ekshale Nitrik Oksit Ölçümünün Önemi		
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI / ADI		Prof. Dr. Mehmet YAZICIOĞLU		
	ARAŞTIRMA MERKEZİ				
	DESTEKLEYİCİ				
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 25/09		Tarih: 27.11.2013		
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mehmet YAZICIOĞLU'nun sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Ahmet YILDIRIM'ın tez çalışmasının araştırma başvuru doyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekeceği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetlenmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcutun oy birliği ile karar verilmiştir.				
ETİK KURUL BİLGİLERİ					
CALIŞMA ESASI		Helinski Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TUTF-GOKAEK Yönergesi			

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	Bilgi(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ulker VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	TUTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	<input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> B	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> B	
Yrd. Doç. Dr. Emin KARLIKAYA Başkan Yardımcısı	Tıp Tarihi ve Etik	TUTF Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	<input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> B	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> B	
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Üye	Tabii Farmakoloji	TUTF Tabii Farmakoloji A.D.	E	<input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> B	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> B	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	TUTF Biyoistatistik A.D.	K	<input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> B	
Yrd. Doç. Dr. Halim TOZKIR Üye	Tabii Genetik	TUTF Tabii Genetik A.D.	E	<input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> B	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> B	
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	TUTF İç Hastalıkları A.D.	E	<input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> B	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> B	
Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR Üye	Fizyoloji	TUTF Fizyoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> B	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> B	
Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ Üye	İç Hastalıkları	TUTF İç Hastalıkları A.D.	E	<input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> B	
Doç. Dr. Burcu TOKUÇ Üye	Halk Sağlığı	TUTF Halk Sağlığı A.D.	K	<input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> B	
Prof. Dr. Koray ELTER Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	TUTF Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	<input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> B	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> B	
Yrd. Doç. Dr. Ruşen KÖSE ÇINAR Üye	Rah Sağlığı ve Hastalıkları	TUTF Rah Sağ ve Hast. A.D.	K	<input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> B	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> B	
Prof. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	TUTF K.B.B. Hast. A.D.	E	<input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> B	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	TUTF Genel Cerrahi A.D.	E	<input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> B	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> B	
Doç. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.U. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	<input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> B	
Avukat Bahar KURNAZ Üye		T.U. Rektörlüğü	E	<input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> B	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> B	

*Araştırma ile ilgili
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Recep YAĞIZ
Dekan ve
Dekan Yardımcısı

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar Etik Kurulu'nun 27.11.2013 tarih ve 2013-172 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar ve TÜBAP tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün. Açık olmayan bir bölüm varsa ya da daha ayrıntılı bilgiye ihtiyaç duyuyorsanız ya da araştırmaya katılmaya gönüllü oluktan sonra soracağınız sorular varsa 0545 970 9896 numaralı cep telefonundan Dr.Ahmet YILDIRIM ' a başvurabilirsiniz.

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

- a. **Araştırmanın bilimsel adı:** Astım İzleminde Fraksiyone Ekshale Nitrik Oksit Ölçümünün Önemi
- b. **Araştırmanın anlaşılabilir basit adı:** Astım takibindeki ölçümlerin hastalığın seyrini belirlemedeki önemi
- c. **Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri:** Dr.Ahmet YILDIRIM Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Araştırma Görevlisi
- d. **Araştırmanın içeriği:** Çalışmada 6-11 yaşları arasındaki elli astım tanılı çocuk belirlenerek 1 ay ara ile 2 kez AKT, FeNO ve spirometrik ölçümler yapılacaktır.

- e. **Araştırmanın amacı:** Bizim çalışmamız da astım kontrolünde daha önce kullanılan klinik korelasyonu ve başarısı kanıtlanmış klasik yöntemler olan AKT ve SFT ölçümünün FeNO ölçümü ile klinik olarak karşılaştırılması ve istatistiksel olarak anlamlı farklar ve ayrıcalıklara sahip olup olmadığını gösterilmesi yeni oluşacak rehberlere katkı sağlaması amaçlanmıştır.
- e. **Araştırmanın niteliği:** Tez çalışması
- f. **Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:** 15 Kasım 2013, 2 yıl
- g. **Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı:** 50 (Elli)
- h. **Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:** Astım tanılı-takipli ve 6-11 yaş arası olmak.
- i. **Araştırmada uygulanacak yöntemler:** Çalışmada 6-11 yaşları arasında ki 50 astım tanılı çocuk belirlenerek 1 ay ara ile 2 kez AKT, FeNO ve spirometrik ölçümler yapılacaktır.
2. **Uygulama Sırasında Karşılaşılabileceğiniz Riskler ve Rahatsızlıklar:** Herhangi bir risk ve rahatsızlık öngörülmemektedir.
3. **Gönüllü İçin Araştırmadan Beklenen Yarar:** Çalışmamızda astım kontrolünde daha önce kullanılan klinik korelasyonu ve başarısı kanıtlanmış klasik yöntemler olan AKT ve SFT ölçümünün FeNO ölçümü ile klinik olarak karşılaştırılması, istatistiksel olarak anlamlı farklar ve ayrıcalıklara sahip olup olmadığını gösterilmesi ve yeni oluşacak rehberlere katkı sağlaması amaçlanmıştır.
4. **Araştırmaya Seçenek Olan Diğer Girişimler:**
5. **Zararların Tazmini ve Araştırma Konusundaki Diğer Soruların Cevaplandırılması:**
6. Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile bir hasta olarak hakları konusunda bilgi almak için bağlantı kurulacak kişinin adı-soyadı, ünvanı, görev yeri ve telefon numarası: Dr.Ahmet Yıldırım, Araştırma Görevlisi 0545 970 98 96
7. **Araştırma Giderleri ve Bütçesi:** TÜBAP (Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu) tarafından karşılanmaktadır.
8. **Araştırma Giderleri ve Bütçesi:** 25.000 TL

- 9. Gönüllülük, Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma:** Araştırmaya dahil olan hastalar hiçbir gerekçe göstermeden çalışmadan çekilebilirler.
- 10. Kimlik bilgilerinin ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?** :Bilgiler Araştırmanın yapıldığı kurumda kuruma ait bir bilgisayarda saklanacak ve araştırmadaki görevliler dışında ulaşımı engellenmiş olacaktır.
- 11. Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi?** : Araştırma sonrasında araştırmının sonuçları ailelere yazılı olarak bildirilecektir.

GÖNÜLLÜNÜN ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı. Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı. Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı. Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı. Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi. Sorumlu araştırmacı/hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı/hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmalim nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır. Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Gönüllü Bilgilendirme Formu adlı metni kendi anadilimde okudum. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

Gönüllünün; (El yazısı ile)

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

ONAM FORMU (7 YAŞINDAN BÜYÜK ÇOCUKLAR İÇİN)

Çalışma adı: Astım İzleminde Fraksiyonel Ekshale Nitrik Oksit Ölçümünün Önemi

Çalışma Ekibi

İsim	Telefon
Araş. Gör. Dr. Ahmet YILDIRIM	0284 2357641-1256 / 0545 9709896
Prof. Dr. Mehtap YAZICIOĞLU	0284 2357641-1264 / 0505 3991892
Prof. Dr. Necdet SÜT	0284 2357641-2064 / 0533 7660979

Çalışma nedir?

Çalışmalar yeni şeyler öğrenmemize yardım eder. Yeni fikirleri test edebiliriz. İlk olarak, bir soru sorarız. Sonrasında cevabı bulmaya çalışırız. Bu sayfada çalışmamızı anlatıyoruz. Aklındaki her soruyu, her zaman bize sorabilirsin.

Bu çalışmayla ilgili bilmen gereken birkaç konu var:

- Çalışmaya katılıp katılmamaya karar vermen gerek.
- Hayır veya evet diyebilirsin.
- Sen ne dersen bizim için kabul edilir.
- Evet dersen, sonrasında her zaman hayır diyebilirsin.
- Hayır dersen kimse üzülmecek.
- Sen ne dersen de bizim tarafımızdan izlenmeye devam edeceksin, tedavin devam edecek.

Bu çalışmayı niçin yapıyoruz?

Bu çalışmayı hastalığını daha iyi öğrenmek ve seni daha iyi tedavi edebilmek için yapıyoruz.

Bu çalışmaya katılırsam ne olacak?

Çalışmaya katılmaya karar verirsen sana hastalığınla ilgili sorular soracağız, senden kan alacağız, koluna damla damlatıp alerji testi yapacağız.

Çalışmaya katılırsam başıma kötü şeyler gelir mi?

Hayır.

Çalışmanın bana faydası olacak mı?

Çalışmanın sana faydası olacağını düşünüyoruz. Hastalığınla ilgili öğrendiğimiz bilgiler hastalığının seyri hakkında bize bilgi verecek.

Çalışma hakkında başka bilmem gereken var mı?

Çalışmada olmak senin seçimin. Evet veya hayır diyebilirsin. Her ikisi de bizim için kabul edilir. Önce evet deyip sonra fikrini değiştirip hayır diyebilirsin. Bu da bizim için kabul edilir.

Bilgilerini kimseyle paylaşmayacağız ve çalışmaya katıldığını kimseye söylemeyeceğiz.

Çalışmaya katıldığım için para alacak mıyım?

Hayır.

Sorularım olursa kime soracağım?

Prof. Dr. Mehtap Yazıcıoğlu ve Dr. Ahmet Yıldırım 'a isteğin zaman istediğin soruyu sorabilirsin.

Kararımı vermeden önce dūřünebilirsin.

Hastanın Kararı:

Çalışma ekibi çalışma hakkında bana bilgi verdi. Soru sorma imkanım oldu. Her zaman soru sorabileceğimi biliyorum. Bu çalışmaya katılmak istiyorum.

Bu çalışmaya katılmak sana bağlı. Bu kağıdı imzalamazsan veya sonra fikrini değiştirirsen kimse üzülmeyecek.

Hastanın adı:

Hastanın imzası:

Tarih:

Araştırmacının Adı-Soyadı ve imzası:

Ek 3

4-11 YAŞ İÇİN ASTIM KONTROL TESTİ





1.adım: 1- 4. soruları çocuğunuzun cevaplandırmasına izin verin. Çocuğunuz okumakta zorlanıyorsa yardım edebilirsiniz. 5-7.soruları ise çocuğunuzun sizi etkilemesine izin vermeden kendiniz cevaplandırın.

2.adım: Her sorunun cevabına ait puanı puan kutucuğuna yazın.

3.adım: Toplam puanı hesaplayın

4.adım: Çocuğunuzun toplam puanını doktorunuzla beraber değerlendirin.

1. Astımın bugün nasıl?

				PUAN
0	1	2	3	
Çok kötü	Kötü	İyi	Çok iyi	

2. Koşarken, egzersiz yaparken astımın ne kadar sorun yaratıyor?

				PUAN
0	1	2	3	
Çok büyük sorun yaratıyor,	Sorun oluşturuyor	Biraz sorun yaratıyor	Sorun yaratmıyor.	

3. Astımından dolayı öksürüyor musun?

				PUAN
0	1	2	3	
Evet, her zaman.	Evet, çoğu zaman.	Evet bazen	Hayır, hiçbir zaman	

4. Astımından dolayı geceleri uyanıyor musun?

				PUAN
0	1	2	3	
Evet, her zaman.	Evet, çoğu zaman.	Evet bazen	Hayır, hiçbir zaman	

Lütfen bu soruları kendiniz cevaplayınız.

5. Son 4 hafta içinde çocuğunuzun ortalama kaç gün gündüz astım belirtileri oldu?

5	4	3	2	1	0	Puan
Hiç olmadı	1-3 gün	4-10 gün	11-18 gün	19-24 gün	Her gün	

6. Son 4 hafta içinde çocuğunuzun kaç kez gün içinde astıma bağlı hışıltısı oldu?

5	4	3	2	1	0	Puan
Hiç olmadı	1-3 gün	4-10 gün	11-18 gün	19-24 gün	Her gün	

7. Son 4 hafta içinde kaç kez çocuğunuzun astımına bağlı gece uyanması oldu?

5	4	3	2	1	0	Puan
Hiç olmadı	1-3 gün	4-10 gün	11-18 gün	19-24 gün	Her gün	

Toplam Puan

Toplam Puan

25= Tam Kontrol

24-20= Kısmi Kontrol

≤19= Kontrol Altında Değil.