



T.C.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ASTIMLI OLGULARDA YOĞUNLAŞTIRILMIŞ SOLUK HAVASINDA
NİTRİK OKSİT TAYİNİ İLE ASTIM KONTROLÜ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hüsamettin SAZLIDERE

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2009



T.C.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ASTIMLI OLGULARDA YOĞUNLAŞTIRILMIŞ SOLUK HAVASINDA
NİTRİK OKSİT TAYİNİ İLE ASTIM KONTROLÜ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hüsamettin SAZLIDERE

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. İ. Serhat ÇELİKEL

**TOKAT
2009**

TEŞEKKÜR

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Rektörü saygıdeğer hocam Prof. Dr. Zehra SEYFİKLİ'ye, tezimin hazırlanmasının her aşamasında büyük desteğini gördüğüm Yrd. Doç. Dr. İ. Serhat ÇELİKEL'e, uzmanlık eğitimim boyunca bana emekleri geçen hocalarım; Yrd. Doç. Dr. Ayşe YILMAZ, Yrd. Doç. Dr. Handan İNÖNÜ ve Yrd. Doç. Dr. Sibel DORUK'a, birlikte çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarım; Dr. Hasibe YEMENİCİ, Dr. A. Cemal PAZARLI, Dr. Deniz ÇELİK, Dr. Fadime DURAN YÜCESOY ve Dr. Savaş GEGİN'e, biyokimyasal tetkiklerle ilgili yardımlarından dolayı Doç. Dr. Hüseyin ÖZYURT'a, tezimin istatistik çalışmalarını yürüten Yrd. Doç. Dr. Ünal ERKORKMAZ'a, Solunum Fonksiyon Testleri ve Nitrik Oksit Düzeyi'nin çalışılmasındaki katkılarından dolayı tüm teknisyenlerimize, ayrıca tezimin yazılış sürecinde özveri ile bana destek olan eşime ve aileme teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

ÖZET

Astım hava yolunun kronik inflamatuvar hastalığıdır. Astım tedavisinin amacı klinik kontrolün sağlanmasıdır. Hava yolu inflamasyon şiddeti ile klinik bulgular ilişkilidir ve inflamasyonun baskılanmasının belirgin klinik kontrol sağladığı bilinmektedir. Astımda inflamasyonun kontrol altına alındığını gösteren direkt ve indirekt belirteçler mevcuttur. Soluk havasında nitrik oksit (NO) ölçümü noninvaziv tekrarlanabilir bir yöntem olarak hava yolu inflamasyonunun direkt belirteci olarak kullanılabilir.

Çalışmamızda, stabil dönem astımlı olgularda yoğunlaştırılmış soluk havasında NO, nitrit ve nitrat düzeyleri ile astım kontrolü düzeyi (AKD), astım kontrol anketi (AKA), bronş provakasyon testi (BPT), solunum fonksiyon testi (SFT) arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı. Stabil astım tanısı olan 47 hasta ve 42 kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm olgulara SFT, prick test yapıldı ve yoğunlaştırılmış soluk havasında NO, nitrit ve nitrat düzeyi bakıldı. Hasta gruba ayrıca BPT, AKA ve 2006 Global Initiative for Asthma (GINA 2006) rehberi astım kontrol değerlendirme anketi uygulanarak AKD belirlendi.

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları sırasıyla 44 ± 11 , 47 ± 11 yıl olup, kadın hasta oranları %85 ve %76 idi. Astımlı hastaların kontrol grubuna göre, solunum fonksiyonlarının daha düşük ve nitrit seviyesinin anlamlı olarak yüksek (sırasıyla 5.42 ± 3.2 , 4.17 ± 2.7 ; $p < 0.05$) olduğu izlendi. AKD ile NO, nitrit ve nitrat değerleri arasında ilişki bulunmazken, AKA ve mini yaşam kalitesi anketi sonuçları arasında ileri derecede anlamlı ilişki saptandı ($p < 0.001$). BPT pozitif olan grupta, AKA değeri ve serum eozinofil mutlak değeri, BPT negatif olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek ($p < 0.05$), FEV₁/FVC, PEF yüzdesi değerleri ise anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p < 0.05$). BPT pozitif olanlarda BPT negatif olanlara göre anlamlı olarak daha fazla oranda geri dönüşümlülük saptandı (sırasıyla 11.2 ± 7.4 , 6.9 ± 6.6 ; $p < 0.05$). Yoğunlaştırılmış soluk havasındaki NO, nitrit, nitrat ile AKA, AKD, BPT ve solunum fonksiyon testleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

Sonuç olarak soluk havası NO, nitrit ve nitrat düzeylerinin stabil astımlı hastaların kontrol durumunu belirlemede yeterli olmadığı saptandı. Astım kontrol düzeyini belirlemede mevcut astım kontrol ölçeklerinin yeterli olabileceği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: astım , astım kontrolü, nitrik oksit

ABSTRACT

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airway. The aim of the treatment is to achieve clinical control. The severity of airway inflammation is related to the clinical findings and it is known that suppressing the inflammation provides significant clinical control. There are direct and indirect indicators showing that inflammation is under control in asthma. Measurement of nitric oxide (NO) in the exhaled breath can be used as a direct indicator of airway inflammation as a non-invasive, determinant method.

The aim of this study was to assess the relationship between NO in exhaled breath condensate, the level of asthma control (LAC), and the levels of nitrite and nitrate, asthma control questionnaire (ACQ), bronchial provocation test (BPT) and pulmonary function test (PFT), in cases with stable asthma. Thus, 47 patients with the diagnosis of stable asthma and 42 individuals in the control group were enrolled in the study. All the cases underwent SFT, prick test, and measurement of NO, nitrite and nitrate levels in the exhaled breath condensate. In addition, the level of asthma control in the patient group was determined using BPT, ACQ and GINA 2006 guidelines.

The mean ages of the patient and the control groups were 44 ± 11 and 47 ± 11 years, respectively. The female patient rates were 85% and 76%, respectively. The respiratory functions of the patient group were worse and the nitrite levels were significantly higher than those of the control group (5.42 ± 3.2 and 4.17 ± 2.7 , respectively; $p < 0.05$). While there was no significant relationship between LAC and levels of NO, nitrite and nitrate, there was a significant relationship between ACQ and mini quality of life questionnaire ($p < 0.001$). In the group with positive BPT, ACQ scores and absolute serum eosinophil values were significantly higher ($p < 0.05$), and FEV_1/FVC and PEF percentages were significantly lower than those of the group with negative BPT ($p < 0.05$). Reversibility was significantly higher in participants with positive BPT than in those with negative BPT (11.2 ± 7.4 and

6.9±6.6, respectively; $p<0.05$). There was no significant relationship between NO, nitrite, nitrate in the exhaled breathing air and ACQ, LAC, BPT and PFT ($p>0.05$).

In conclusion, it was found that the levels of exhaled breath condensate NO, nitrite and nitrate were not sufficient for determining the state of control in patients with stable asthma. It was concluded that the currently available asthma control scales may be adequate for determining the level of asthma control.

Key words:asthma, control of asthma, nitric oxide

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
TABLolar.....	xii
ŞEKİLLER.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Astım.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Astım Gelişmesinde Rol Oynayan Faktörler.....	3
2.1.4. Patogenez.....	4
2.1.5. Tanı.....	6
2.1.6. Astımın Şiddetinin Derecelendirilmesi.....	9
2.1.7. Tedavi.....	11
2.2. Astım Kontrolünün Değerlendirilmesi.....	15
2.3. Yoğunlaştırılmış Soluk Havası.....	17
2.4. Nitrik Oksit.....	18
2.5. Nitrik Oksit Ve Astım.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. Olguların seçimi.....	24
3.2. Yoğunlaştırılmış Soluk Havasının Toplanması, Nitrat, Nitrit ve NO Ölçümü.....	24
3.3. Solunum Fonksiyon Testi ve Vücut Kitle İndeksi.....	25

3.4. Metakolin Bronş Provakasyon Testi.....	25
3.5. Deri Prick Testi.....	27
3.6. Astım Kontrol Anketi.....	28
3.7. Astım Kontrol Düzeyi.....	28
3.8. İstatistik.....	28
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	40
6. KAYNAKLAR.....	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

AKD	:Astım Kontrol Düzeyi
AKA	:Astım Kontrol Anketi
AKT	:Astım Kontrol Testi
ATDA	:Astım Tedavi Değerlendirmesi Anketi
AKPS	:Astım Kontrolü Puanlama Sistemi
ARDS	:Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
BPT	:Bronş Provakasyon Testi
BAL	:Bronkoalveoler lavaj
BHR	:Bronşial hiperreaktivite
ECP	:Eozinofil Katyonik Faktör
EPO	:Eozinofil Peroksidaz
ECRHS	:European Community Respiratory Health Survey
EDRF	:Endotel Derived Releasing Factor
GINA	:Global Initiative for Asthma
GOLD	: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
GM-CSF	:Granülosit, Monosit Koloni Stimüle Edici Faktör
FVC	:Zorlu vital kapasite
FEV ₁	:1. saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm
FEF 25-75	:Zorlu ekspirasyon ortası akım hızı
IgE	:İmmünoglobulin E
ISAAC	:The International Study of Asthma and Allergies in Childhood
IL-3	:İnterlökin3
IL-4	:İnterlökin4
IL-5	:İnterlökin5
IL-6	:İnterlökin6
IL-10	:İnterlökin10

IL-12	:İnterlökin12
IL-13	:İnterlökin13
IFN- γ	:İnterferon/gama
iNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
KOAH	:Kronik Obsrüktif Akciğer Hastalığı
LT	:Lökotrien
LTC4	:LökotrienC4
MBP	:Major Basic Protein
NAEPP	: National Asthma Education and Prevention Program
NOS	:Nitrik Oksit Sentaz
NO	:Nitrik oksit
PGD2	:ProstoglandinD2
TNF- β	:Tümör Nekrozis Faktör-beta
VKİ	:Vücut kitle indeksi

TABLÖLAR

<u>Tablolar</u>	<u>Sayfa</u>
Astım tanısında dikkate alınması gereken sorular.....	7
Stabil astımlı hastaların şiddete göre sınıflaması.....	10
Astım kontrol düzeyleri.....	11
Astım Kontrolünün Sağlanması için Tedavinin Amaçları.....	12
Astım Kontrolünün Peryodik değerlendirmesi için ölçütler.....	16
Bronş provaskon testini etkileyen ilaçlar veya maddeler	26
Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri.....	29
SFT değerleri, nitrat, nitrit ve NO düzeylerinin, hasta ve kontrol gruplarına göre dağılımı.....	30
Klinik özelliklerin, hasta ve kontrol gruplarına göre dağılımı.....	31
Deri prick testi pozitifliğinin hasta ve kontrol gruplarına göre dağılımı.....	31
Demografik ve klinik özelliklerin, astım kontrol düzeyine göre dağılımı.....	32
Reversibilite testi, AKA ve BPT sonuçlarının, astım kontrol düzeyine göre dağılımı.....	32
Demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerin, astım kontrol anketine göre dağılımı.....	33
Demografik ve klinik özelliklerin, astım kontrol anketine göre dağılımı.....	34
Demografik ve klinik özelliklerin, bronş provakasyon testine göre dağılımı.....	35
Demografik ve klinik özelliklerin, bronş provakasyon testine göre dağılımı.....	35
Kontrol grubunda nitrat, nitrit ve NO ile diğer değişkenler arasındaki ilişkilerin dağılımı.....	36
Hasta grubunda, nitrat, nitrit ve NO ile diğer değişkenler arasındaki ilişkilerin dağılımı.....	37
Hasta grubunda nitrat, nitrit ve NO ile diğer değişkenler arasındaki ilişkilerin dağılımı.....	37
Hasta grubunda AKD ve AKA ile diğer değişkenler arasındaki ilişkilerin dağılımı.....	38

ŞEKİLLER

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
Astım gelişmesinde rol oynayan faktörler	4
Beş yaş üstündeki çocuklar için kontrole dayalı tedaviye yaklaşım.....	14
L-argininden nitrik oksit sentezi.....	19

GİRİŞ VE AMAÇ

Astım mast hücreleri, eozinofiller ve T lenfositler başta olmak üzere inflamatuvar hücreler ve bu hücrelerden salgılanan mediatörlerin rol oynadığı kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Hava yolu inflamasyonu ve hipersensitivite astım patogeneğinde anahtar rol oynayan temel mekanizmalardır (2).

Astım tüm dünyada ve ülkemizde önemli bir morbitide nedenidir. Dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği düşünülen küresel bir sorundur (3,4). Hastalığın prevalansı dünyanın çeşitli ülkelerinde değişiklik göstermekle birlikte çocuklarda %10–15, erişkinlerde ise % 5–10 arasında seyredir. Ülkemizde ise astım prevalansı değişik bölgelerde çocuklarda % 5–10, erişkinlerde ise % 2–5 arasındadır (5).

Astım tanısı kesinleşip astımın ciddiyeti tedavi başlamayı gerektirdiğinde; klinisyen tedavisinin takibinde etkin bir yaklaşım belirlemelidir. Tedavi, astım semptomlarının, fonksiyon kısıtlılığının ve hayat kalitesindeki kaybın azaltılması üzerine odaklanmalıdır. Astım kliniğinin değişkenliği nedeniyle, kontrolü sağlamak için tedavi düzenlemesi amacı ile astım tedavi takibi uzun dönem uygulanmalıdır. Rehberler astımın uzun dönem tedavisinin takibinde semptomların, pulmoner fonksiyonların, yaşam kalitesi ve fonksiyonel durumun ve astım kontrol anketlerinin kullanılmasını önermektedir. Havayolu aşırı cevaplılığı, balgamda eozinofil ve ekspire edilen nitrik oksit gibi minimal invaziv ölçütlerin klinik uygulanabilirliklerinin tespiti için daha fazla araştırılmalara gereksinim olduğunu belirtmektedir.

Çalışmamızın amacı, stabil astımlı hastalarda yoğunlaştırılmış soluk havasında nitrit, nitrat ve nitrik oksit düzeylerini ölçmek ve astım kontrolü ile arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Astım

2.1.1.Tanım

Astım, mast hücresi, eozinofiller ve T Lenfositler gibi pek çok inflamatuvar hücrenin rol oynadığı hava yollarının inflamatuvar bir hastalığıdır. Duyarlı kişilerde özellikle gece veya sabaha karşı nöbetler halinde gelen hışıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük yakınmaları ile ortaya çıkar, kendiliğinden veya tedavi ile düzelir. Semptomlar, değişken hava yolu obstrüksiyonuna bağlıdır. Duyarlılığı artmış hava yolları, sağlıklı kişileri etkilemeyecek düzeyde uyarılar karşısında bile bronkokonstrüktör yanıt verirler.

Günümüzde astımın klinik belirtileri (semptomlar, uykudan uyanma, günlük aktivitelerin kısıtlanması, akciğer fonksiyonlarının bozulması ve kurtarıcı ilaç kullanımı) uygun tedavi ile kontrol altına alındığında, yalnızca zaman zaman semptomlarda yineleme ve ender olarak da şiddetli alevlenme görülmektedir (6,7).

2.1.2.Epidemiyoloji

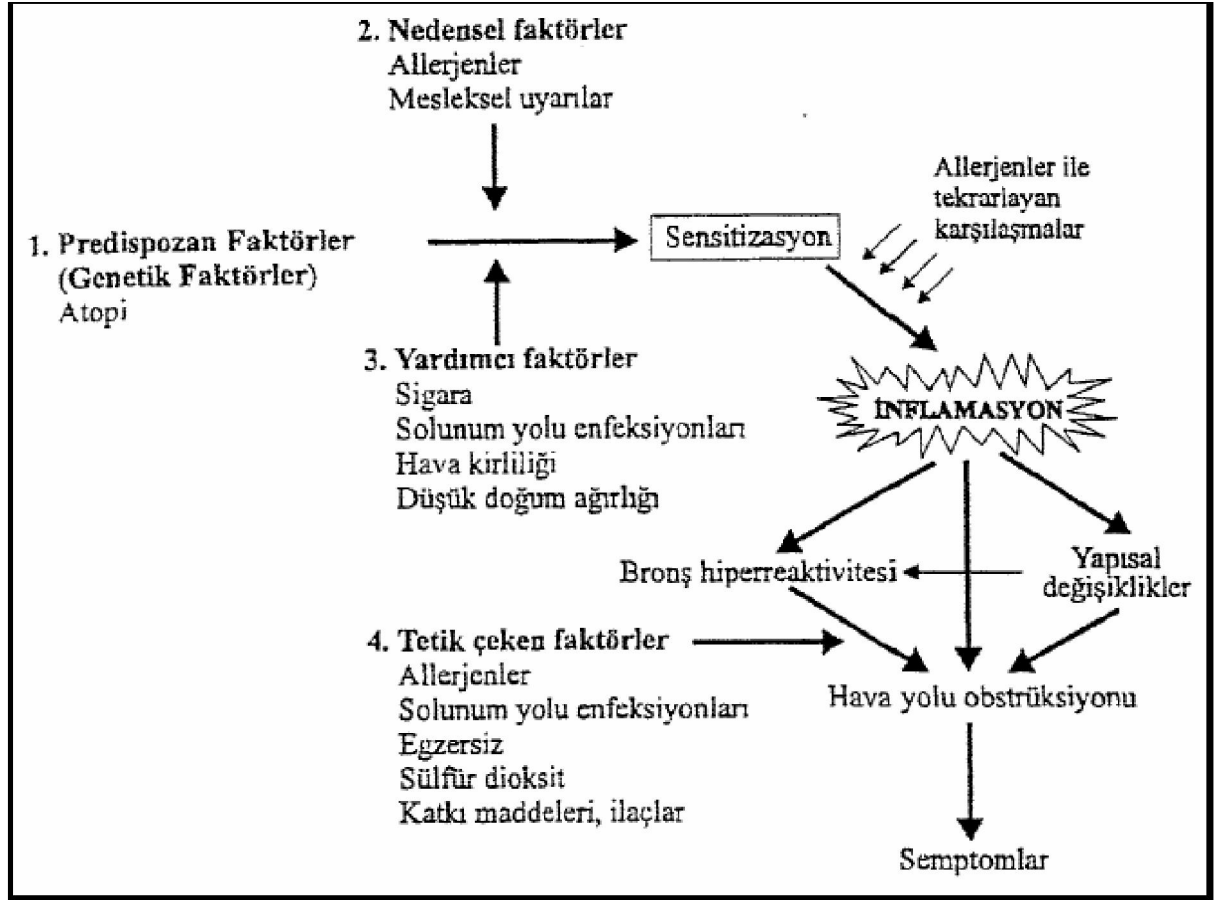
Bronşiyal astım çocuklarda ve erişkinlerde en sık görülen kronik hastalıklardan biridir (1). Dünyada 300 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir (3). Astım yüzyıllardır bilinen ve üzerinde en çok araştırma yapılan hastalıklardan biri olmasına karşın, herkes tarafından kabul edilen kesin ve tam bir tanımı yoktur. Bu nedenle farklı topluluklarda astım prevalansı ile ilgili yapılmış çok sayıda çalışmaya rağmen, dünyanın çeşitli bölgelerinden bildirilen prevalans değerlerinin güvenilir bir karşılaştırılmasıdır. Bununla birlikte, çocuklarda ve erişkinlerde astım prevalansını ölçmek için uygulanan standartlaştırılmış yöntemlere dayanılarak, prevalansının dünyanın farklı ülkelerinde yaşayan toplumlarda %1 ile %18 arasında değiştiği tahmin edilmektedir (3). Astım prevalansının bazı ülkelerde artmakta olduğu (8), bazılarında ise yakın geçmişte arttığı ancak artık sabit bir düzeye gelmiş olabileceği yönünde kanıtlar bulunmaktadır (9). Prevalans artışının kesin nedenleri

tam olarak henüz bilinmiyor olmasına karşın, değişen yaşam koşulları, çevre ve hava kirliliği, iç ve dış ortam allerjenlerinin artması, çocukluk çağında geçirilen enfeksiyonlar, giderek daha çok kapalı ortamlarda yaşanması, günlük yaşamda azalan egzersiz, sigara ve diyet alışkanlıklarındaki değişiklikler ve henüz tam olarak açıklanamamış genetik faktörlerin bu artıştan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (10,11).

Ülkemizde astım prevalansını araştıran geniş kapsamlı çalışmalar bulunmamaktadır. Uluslar arası ISAAC (The International Study of Asthma and Allergies in Childhood) protokolüne göre ülkemizde 1990–2000 yılları arasında yapılan çalışma sonuçlarına çocuklarda astım prevalansı % 0.7-14.8 arasında saptanmıştır (12). Erişkinlerde ECRHS (European Community Respiratory Health Survey) metodu kullanılarak yapılan çalışmalarda ise astım prevalansının % 0.3–7.6 arasında olduğu ve bu sonucun pek çok avrupa ülkesi ile benzer düzeylerde bulunduğu bildirilmektedir (13). Sonuç olarak ülkemizde çocuklarda astım prevalansının % 5-10, erişkinlerde ise % 5'in altında olduğu ve tüm dünya prevalansına benzer şekilde artış gösterdiği bildirilmektedir (1,11).

2.1.3.Astım Gelişmesinde Rol Oynayan Faktörler

Astım, genetik olarak yatkınlığı olan kişilerin çevresel faktörlerle (alerjenler, solunum yolu enfeksiyonları, sigara, hava kirliliği vb.) karşılaşmaları sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Bir kişinin astım olabilmesi için hem bu kişinin genetik bakımdan bazı özelliklerinin olması hem de bazı çevresel etkenlere maruz kalması gerekir. Astım gelişmesinde ve ortaya çıkmasında rol oynayan faktörler Şekil 1'de özetlenmiştir (7).



Şekil 1: Astım gelişmesinde rol oynayan faktörler (7)

Sonuç olarak astım gelişiminde genetik ve çevresel faktörler birlikte rol oynar. Modern yaşam tarzının tercihi son yıllarda astım prevalansındaki artıştan sorumlu tutulmaktadır.

2.1.4. Patogenez

Astım patogenezi oldukça karışık ve henüz yeterince açıklanamamış olmakla birlikte, esas mekanizmanın havayolu duvarındaki inflamasyon ve bunun yol açtığı havayolu akımında kısıtlanma ve artmış havayolu duyarlılığı olduğu öne sürülmektedir.

1- Hava Yolu İnflamasyonu: Bugünkü bilgiler ışığında astım çeşitli kişisel ve çevresel risk faktörlerinin birlikteliğinde kompleks olaylar sonucunda gelişir.

Astımda tanımlanan inflamasyonda lenfositlerin öncülüğünde mast hücresi, eozinofil, nötrofil ve makrofaj gibi hücreler rol almaktadır. Astımda ortaya çıkan inflamatuvar patoloji en iyi erken tip aşırı duyarlılık modeli ile açıklanabilir. Allerjiye yatkın bireylerde, diğer bir deyişle atopiklerde, bazı antijenlere duyarlı hale gelmek T hücrelerinin Th₂ hücreleri yönünde farklılaşmasına ve IgE antikor yapımına neden olmaktadır. Kişi duyarlı olduğu antijenle tekrar karşılaştığında iki fazlı bir yanıt geliştirir. Erken fazda mast hücrelerine bağlanmış IgE antikorlarının antijenle birleşmeleri sonucu mast hücreleri degranüle olarak vazodilatasyon, mukus hipersekresyonu, ödem, bronkokonstrüksiyon gibi akut değişiklikler ortaya çıkar. Erken fazda ortaya çıkan çeşitli mediyatörler, ortama başlıca eozinofil, lenfosit ve nötrofil kemotaksisini sağlayarak hücreden zengin geç faz yanıtı zemin hazırlar. İnflamasyon alanında bu hücrelerden açığa çıkan sitokin ve toksik ürünler ise mukus bezi hiperplazisi, bronş düz kas hipertrofisi, subepiteyal fibrozis ve revaskülarizasyon gibi kalıcı değişikliklere yol açmaktadır. Bronş duvarı ve lümeninde, akut ve kalıcı olarak gelişen bu değişiklikler bronş aşırı duyarlılığına ve obstrüksiyonuna neden olmaktadır (14).

2-Bronşial Hiperreaktivite: Bronşiyal hiperreaktivite (BHR) sağlıklı kişileri etkilemeyecek düzeyde küçük ve nonspesifik uyarılara (toz, duman, soğuk hava, parfüm vb.) havayollarının verdiği anormal bronkokonstrüktör yanıt olarak tanımlanabilir. Hava yollarındaki bu daralma da değişken hava akımı kısıtlanmasına ve aralıklı semptomlara yol açar. Havayolu aşırı duyarlılığı inflamasyon, hava yollarındaki yapısal değişiklikler ile bağlantılı olup, tedaviyle kısmen geri dönüşlüdür (6).

Astımlı hastalarda bronşiyal hiperreaktiviteyi göstermek için histamin veya metakolin başta olmak üzere sülfür dioksit, bradikinin, kapsainin, egzersiz, hiper/hipotonik solüsyonlar veya kişinin duyarlı olduğu düşünülen allerjenler kullanılabilir.

Astımda bronşiyal hiperreaktivitenin temel nedeni kronik inflamasyondur. Kronik inflamasyon bronş çapında daralma, bronş epitelinde yıkım ve hava yolu rezistansında artış sonucu bronşial hiperreaktivite ile sonuçlanır. Epitel bütünlüğünün

bozulması ile myelinsiz duyu sinirlerinin uçları açığa çıkar ve nonspesifik uyarılar bronkokonstrüktör yanıtı neden olur (1).

3-Hava Yolu Obstrüksiyonu: Hava yolları düz kaslarında, birçok bronkokonstrüktör etkili mediatör ve nörotransmittere yanıt olarak oluşan kontraksiyon, hava yolu daralmasına yol açan başlıca mekanizma olup bronkodilatörler tarafından büyük ölçüde geri döndürülebilmektedir. Akut alevlenmelerde önemi olan inflamatuvar mediatörlerin salınımı ile, mikrovasküler sızıntıya bağlı hava yolu ödemi de kısmen obstrüksiyona katkıda bulunur. Yeniden yapılanmaya (remodeling) bağlı hava yolu duvarının kalınlaşması, tedavi ile tam olarak geri döndürülemeyebilir. Mukus sekresyonunda artış ve inflamatuvar eksudaya bağlı mukus hipersekresyonu, hava yolu lümeninin tıkanmasıyla obstrüksiyona yol açabilir. Bronşiyal astımda hava yolu obstrüksiyonu diffüz ve geri dönüşümlüdür, değişik zamanlarda farklı uyaranlara yanıt olarak farklı düzeylerde olabilir (6)

2.1.5.Tanı

Öykü: Astım nefes darlığı, hışıltılı solunum, göğüste sıkışma hissi ve öksürük gibi tekrarlayan solunum semptomları ile karakterize geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonunun eşlik ettiği bir hastalıktır.

Astımlı hastaların tanısı ve klinik değerlendirmesinde öykü çok önemlidir. Öykü; tanı ile birlikte hastalığın takibi, kötüleşmeye yol açan faktörlerin ve tedavinin belirlenmesi açısından hekime büyük destek sağlar. Bu nedenle, astımlı hastalarda semptomların zamanı ve ortaya çıkış şeklinin tanı açısından dikkatle değerlendirilmesi gerekir. Astımın en sık semptomları nefes darlığı, hışıltılı solunum ve göğüste sıkışma hissidir. Bu semptomlar değişkendir ve tipik olarak viral solunum yolu enfeksiyonları, aşırı egzersiz ve iritanlarla (parfüm, yemek kokuları, klor, amonyak ve diğer mesleki iritanlar vb.) karşılaşıldığında alevlenir. Aspirin veya diğer nonsteroidal antiinflamatuvarların da kullanımı semptomların ortaya çıkmasına neden olabilir veya semptomlar herhangi bir nedene bağlı olmaksızın da gelişebilir.

Semptomların gece alevlenmesi tipiktir ve öyküde olmaması astım tanısının yeniden değerlendirilmesini gerektirir. Bunun nedeni hem normal bireylerde hem de

astımlılarda ekspiratuar tepe akım hızı (PEF) değerlerinin günlük bir ritminin bulunmasıdır. PEF değeri sabah 3–6 saatleri arasında en düşüktür.

Sonuç olarak, astımda tanı sıklıkla ve doğru bir şekilde öykü ile konulabilir (15,16). Astım tanısı konulması sırasında dikkate alınması gereken sorular Tablo 1 de gösterilmiştir (7).

Tablo 1: Astım tanısında dikkate alınması gereken sorular (7)

1.Hastanın göğsünde zaman zaman hırıltı, hışıltı duyulur mu?
2.Hastada özellikle geceleri ortaya çıkan öksürük var mı?
3.Öksürük ve/veya nefes darlığı nedeniyle uykudan uyanmak zorunda kalır mı?
4. Hastada egzersiz sonrası öksürük ya da hışıltılı solunum meydana geliyor mu?
5. Allerjenlere ya da hava kirliliğine maruz kalma sonrası hastada hışıltılı solunum, göğüste sıkışma hissi ya da öksürük meydana geliyor mu?
6.Hastanın soğuk algınlığı ‘göğüse iniyor’ ya da iyileşmesi 10 günden uzun sürüyor mu?
7.Semptomların mevsimle ilişkisi var mı?
8.Zaman zaman nefes darlığı atakları oluyor mu?

Fizik Muayene: Astımlı her olguda başlangıçta genel bir fizik muayene yapılmalıdır. Muayenede özellikle cilt (allerjik egzema vb.) ve üst solunum yolları (rinit, nasal polip vb.) akciğer muayenesi ile birlikte değerlendirilmelidir. Astım semptomları değişken olduğundan solunum sisteminin fizik muayenesi normal olabilir. Hafif ataktaki hastalarda nefes darlığı olmadan yalnızca hafif bir taşikardi ve/veya takipne olabilir. Orta atakta belirgin taşikardi ve takipne ile birlikte ekspiryum uzunluğu, ronküsler duyulabilir. Ağır atakta ise ileri derecede takipne ve taşikardi ile birlikte siyanoz, ekspiryum uzunluğu, ronküsler ve yardımcı solunum kaslarının kullanımı, azalmış diyafragma hareketleri ya da ‘sessiz akciğer’ saptanabilir. Astımlı olgularda fizik muayenenin temel amacı hastalığa eşlik eden durumlar, atağın nedeni, olası komplikasyonlar ve hastalığı taklit edebilen diğer tanıların ekarte edilmesidir (10).

Solunum Fonksiyon Testleri (SFT): Astım tanısı genellikle karakteristik semptomların varlığı ile konulur. Astımda SFT kullanılmasının amacı obstrüksiyon, reversibilite, bronş aşırı duyarlılığının ve tedavi ile bunlardaki değişimin değerlendirilmesidir. Solunum fonksiyon testleri astım tanısına yardımcı en önemli laboratuvar yöntemidir. Astımlı hastaların, özellikle de kronik ve ağır olguların klinik yakınmaları ile hastalığın ağırlığı arasında genelde zayıf bir ilişki mevcuttur. Bu nedenle objektif bir ölçüt olan solunum fonksiyon testleri astım tanı ve izleminde önem kazanmaktadır. Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberleri'nde astımlı hastaların takibinde rutin kullanımı önerilmese de, GINA (Global Initiative for Asthma) raporunda spirometrinin, astım tanısında ve hastalığın şiddetinin saptanmasında yardımcı olduğu ve hastalığın uzun dönemde progresyonunun ve tedaviye yanıtının saptanması için düzenli aralıklarla yapılmasının yararlı olduğu bildirilmiştir (6).

FEV₁/FVC ve FEV₁: Obstrüksiyonu en iyi gösteren parametre FEV₁/FVC oranıdır. Birçok uzlaşı raporunda obstrüksiyon kriteri olarak FEV₁/FVC alınmakta, hastalığın şiddeti ise FEV₁'e göre değerlendirilmektedir. Ancak obstrüksiyon parametresi olarak kullanılan FEV₁/FVC oranının ne olması gerektiği konusunda ise değişik görüşler mevcuttur. Ulusal astım tanı ve tedavi rehberinde FEV₁/FVC oranının %75'in altında olması obstrüksiyon lehine iken (7), GINA (6) % 80, GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) ise %70'in altını obstrüksiyon kabul etmektedir. Gerçekte bir akım hızı olan FEV₁ tüm obstrüktif hastalıklarda olduğu gibi astımda da obstrüksiyon derecesinin en iyi göstergesidir. Astım tanısı konulabilmesi için genel olarak FEV₁ değerinde, bronkodilatör kullanımı öncesinde saptanan değere göre %12 (ya da 200 ml) artış olması gerektiği kabul edilmektedir (17). Ancak çoğu astım hastasında, özellikle tedavi uygulananlarda her değerlendirmede geri dönüşlülük görülmez, bu nedenle testin duyarlılığı düşüktür. Farklı muayenelerde ölçümlerin tekrarlanması önerilir.

Akciğer Grafisi: Tanı esnasında her hastaya, astıma banzer klinik bulgular veren; trakea basısı yapan vasküler veya tümöral nedenler, bronşiektazi, bronşiolitler ve sol kalp yetmezliği gibi tanıları ekarte edilebilmek için akciğer grafisi çekilmelidir (18). Stabil dönem hastaların takiplerinde her başvuruda akciğer grafisi çekilmesi önerilmemektedir. Ancak ataktaki her hastaya, hem atak nedenini (pnömoni,

pnömotoraks, pulmoner emboli vb.), hem de olası komplikasyonları (pnömotoraks, mediastinal amfizem vb.) değerlendirmek amacıyla akciğer grafisi çekilmesi önerilmektedir (19).

Allerji Testleri: Astımda cilt testleri atopi değerlendirmesi açısından önemlidir ancak tüm astımlı hastalarda rutin olarak uygulanacak bir tanı yöntemi değildir. Eğer olguda atopik astım düşünülüyor ancak, etkene öykü ile ulaşılamıyorsa ve allerjiden korunma ve tedavi için önlemler alınması mümkün ise cilt testleri uygulanır. En sık kullanılanlar alerjenler akarlar, mantarlar, polenlerdir. Cilt testlerinin pozitif olması astımın alerjik olduğunu göstermek için yeterli değildir, önemli olan hastanın aynı alerjenle karşılaştığında semptomlarının ortaya çıkmasıdır (1,7).

IgE Ölçümü: Total ve spesifik IgE ölçümü pahalı ve duyarlılığı düşük bir test olduğundan rutin tanı ve takipte önerilmemektedir, ancak tanıya yardımcı bir test olarak kullanılabilir (1).

Eozinofil Sayımı: Eozinofili; periferik kanda eozinofil sayısının total lökositlerin %3'ünden fazlasını oluşturması ya da mutlak eozinofil sayısının $300/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olmasıdır. Astımlı hastalarda kanda, balgamda veya nasal sekresyon yaymasında eozinofiller görülebilir. Eozinofili astım için destekleyici bir bulgudur ancak spesifik değildir (7).

Sonuç olarak astım tanısının temeli öykü ve klinik bulgulara dayanır. Solunum fonksiyon testlerinin kullanımı tanıya yardımcı olabilirse de diğer yöntemlerin tanıya katkısı kısıtlıdır.

2.1.6.Astımın Şiddetinin Derecelendirilmesi

Astımlı olgular arasında fenotipler, çevresel etkenler, inflamasyon düzeyi, semptom ve fonksiyonel parametreleri farklı olgular bulunmaktadır. Tedavilere verilen yanıtlar kişiden kişiye değişebilmekle birlikte, bazı olgu gruplarının kategorize edilerek sınıflandırılmasının tedavinin standardizasyonu açısından kolaylık sağlayabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla çeşitli rehberler hazırlanmıştır. Bu derecelendirmelerde, genellikle klinik bulgulara, fonksiyon testlerine dayalı

sınıflamalar kullanılır. Buna göre, sınıflamanın inflamasyon düzeyi ile paralel olduğu da gösterilmiştir (6). Olgular stabil dönem ve ataktaki astımın şiddetine göre ayrı ayrı sınıflandırılır. Bu konuda pek çok ulusal rehberler yayınlanmıştır. Ancak, astımda görülen artışa küresel bir çözüm arayışı içinde ve en son yayınlanan kanıta dayalı çalışmaların sonuçları göz önüne alınarak GINA tarafından bir tanı ve tedavi rehberi yayınlanmıştır. Bu rehberde göre stabil astımlı hastalarda şiddete göre sınıflama Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2: Stabil astımlı hastaların şiddete göre sınıflaması (6)

Astımın şiddeti	Tedavi öncesi klinik bulgular	Akciğer fonksiyonları
İntermittan	.Semptomlar haftada birden az .Gece semptomları ayda ikiden az .Alevlenmeler kısa	.PEF veya FEV ₁ > %80 .PEF veya FEV ₁ değişkenliği <%20
Hafif persistan	.Semptomlar haftada birden fazla, hergün değil .Gece semptomları ayda ikiden sık .Semptomlar aktivite ve uykuyu etkileyebilir	.PEF veya FEV ₁ >%80 .PEF veya FEV ₁ değişkenliği %20-30
Orta persistan	.Her gün semptomlu .Semptomlar günlük aktiviteyi etkiler .Gece semptomları haftada ikiden fazla	.PEF veya FEV ₁ % 60-80 .PEF veya FEV ₁ değikenliği > %30
Ağır persistan	.Her gün kısa etkili agonist ihtiyacı .Alevlenme sık .Fiziksel aktivite kısıtlı .Gece semptomları sık	.PEF veya FEV ₁ < %60 .PEF veya FEV ₁ değişkenliği > %30

GINA 2006 klavuzunda bu sınıflandırma artık daha çok araştırma amaçlı önerilmekte ve yerini astımda kontrol kavramına bırakmaktadır (6).

Her hasta, güncel tedavi rejimi, güncel rejime uyum ve astımın kontrol düzeyinin belirlenmesi açısından değerlendirilmelidir. Belirli bir haftadaki kontrol altında, kısmen kontrol altında ve kontrol altında olmayan astımı tanıma amaçlı basitleştirilmiş bir şema Tablo 5’de sunulmaktadır (6).

Tablo 3: Astım kontrol düzeyleri (6)

Özellik	Kontrol altında (aşağıdakilerin tümü)	Kısmen kontrol altında (herhangi bir hafta içinde aşağıdakilerden herhangi birinin bulunması)	Kontrol altında değil
Gündüz semptomları	Yok (haftada 2 kez ya da daha az)	Haftada 2 kezden fazla	Herhangi bir hafta içinde kısmen kontrol altında olan astımın 3 ya da daha fazla özelliğinin bulunması
Aktivitenin kısıtlanması	Yok	Var	
Rahatlatıcı/kurtarıcı ilaç gereksinimi	Yok(haftada 2 kez ya da daha az)	Haftada iki kezden fazla	
Akciğer fonksiyonu (PEF ya da FEV1	Normal	Beklenen ya da en iyi kişisel değeri biliniyorsa <%80	
Gece semptomları, uyanmaları	Yok	Var	
Alevlenmeler	Yok	Yılda bir kez ya da daha fazla	Herhangi bir hafta içerisinde 1 kez

2.1.7. Tedavi

Astım tedavisinin amacı, klinik kontrolün sağlanması ve bunun sürdürülmesidir. Astım kontrolü durumu, astım bulgularının asgariye indiği ve tedavinin amacına ulaştığı bir derecedir. Astımın kötü kontrolü hastalığın ciddi ve ağır seyrine, sağlık durumunun önemli ölçüde azalmasına ve hayat kalitesinin düşmesine neden olmaktadır. Ulusal Astım Eğitim ve Koruma Programları Uzman Paneli Raporu 3 (2007), Astım Tanı ve Yönetim Rehberi (NAEPP), hastalığın ciddiyeti, kontrolü ve tedaviye yanıtında astım değerlendirmesinin ve

monitorizasyonunun önemini vurgulamaktadır (20). Astım kontrolü ve tedavinin amaçları Tablo 3’deki gibi önerilmektedir.

Tablo 4: Astım Kontrolünün Sağlanması için Tedavinin Amaçları

Başarısızlığı Azalt

Kronik ve rahatsızlık veren semptomları önle (örn.gündüz ve akşam vakti, gerilimden sonra meydana gelen öksürük veya nefes darlığı)

Semptomların hızlı düzelmesi amacıyla β_2 agonistlerin daha az kullanılmasını öner

“Normal”(normale yakın) pulmoner fonksiyonu sağla

Normal aktivite seviyesini sağla (egzersiz ve diğer fiziksel aktiviteleri, okul veya işte bulunma durumunu da içermelidir)

Astım bakımı ile ilgili hasta ve ailesinin beklenti ve memnuniyetlerini sağla

Riski Azalt

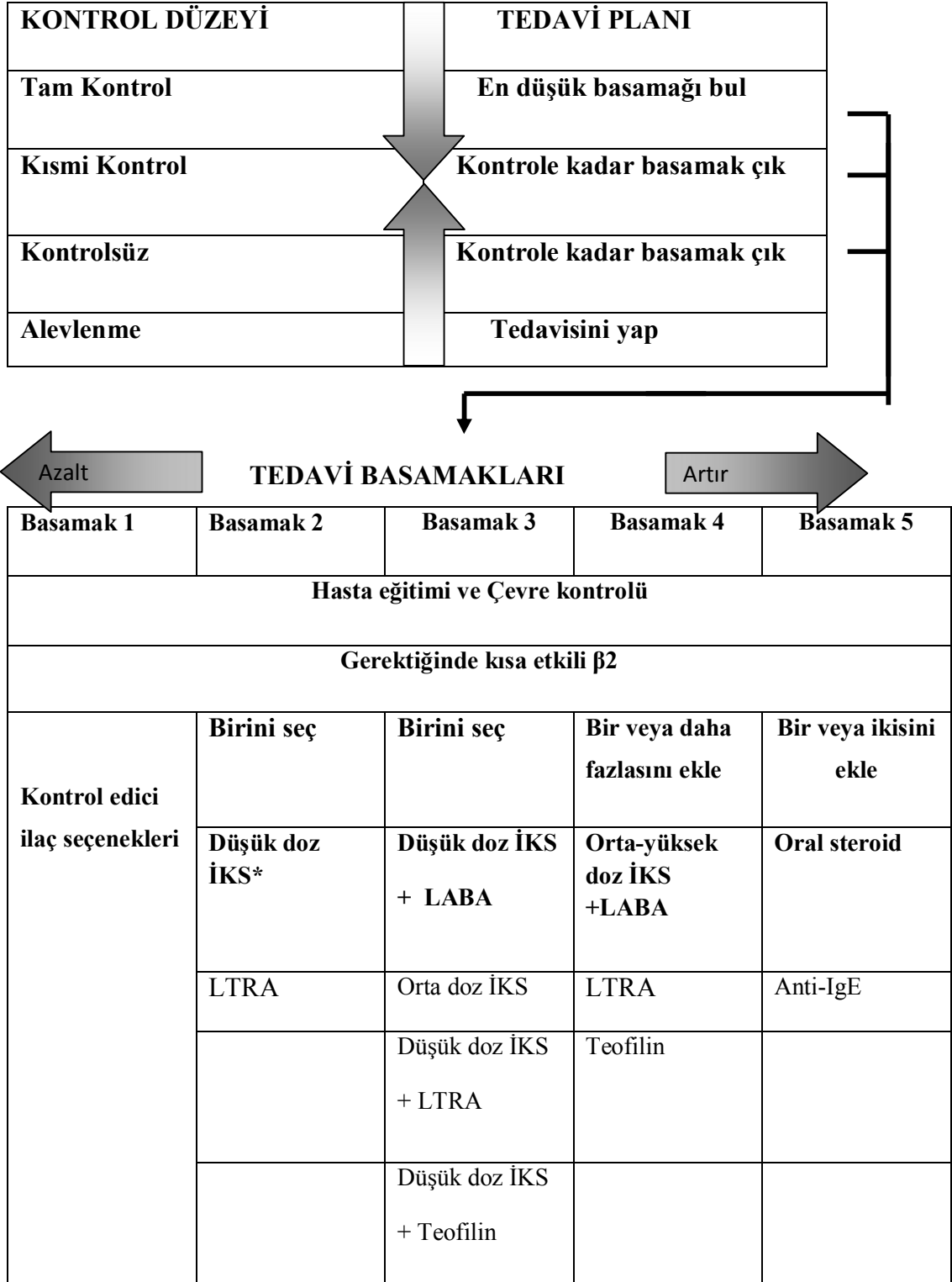
Astımın kötüleşmesini, acil servise müracaatları ve hastaneye yatışları önle

Akciğer fonksiyonlarının progressif kaybını önle. Çocuklarda akciğer gelişiminin geri kalmasını önle.

Asgari veya hiç yan etkisi olmayan ilaçlarla tedaviyi sağla

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar kontrol edici ilaçlar ve rahatlatıcı ilaçlar olarak sınıflandırılırlar. Kontrol edici ilaçlar esas olarak antiinflamatuvar etkileri ile astımın kontrolünü sağlamak üzere her gün ve uzun süreli kullanılan ilaçlardır. Bu grup; glukokortikosteroidleri, lökotrien antagonistlerini, uzun etkili inhale β_2 agonistleri, yavaş salınan teofilini, kromolonları, anti-IgE’yi ve sistemik steroid dozunun azaltılmasını sağlayan diğer tedavileri içerir. Rahatlatıcı ilaçlar ise hızlı etki ederek bronkodilatasyon yapan, semptomları gideren ve gerektiğinde kullanılan ilaçlardır. Bu grup; hızlı etkili inhale β_2 agonistleri, inhale antikolinerjikleri ve kısa etkili antikolinerjikleri içerir.

Hastanın güncel astım kontrol düzeyi ve halen kullandığı ilaçlar tedavi seçimini belirler. Örneğın astım, hastanın halen kullandığı ilaçlarla kontrol edilemiyorsa, kontrol sağlanıncaya kadar tedavi basamağı artırılmalıdır. Kontrolün en az üç ay sürmesi durumunda, kontrolü sağlayacak en düşük tedavi basamağı ve dozunu belirlemek amacıyla tedavi azaltılabilir. Eğer astım kısmen kontrol altındaysa, daha etkili seçeneklerin var olup olmamasına (rn. daha yüksek doz ya da ek tedavi), olası tedavi seçeneklerinin güvenilirliğine, maliyetine ve sağlanan kontrol düzeyinden hastanın memnuniyetine bağlı olarak tedavide bir artış düşünülmelidir. Şekil 2’de sunulan şema bu ilkelere dayanmaktadır.



Şekil 2. Beş yaş üstündeki çocuklar için kontrole dayalı tedaviye yaklaşım

- Koyu yazılanlar ilk sırada önerilenler
- LABA: Uzun etkili beta2 agonist
- LTRA: Löktrien reseptör antagonisti
- İKS: İnhaler kortikosteroid

2.2.Astım Kontrolünün Değerlendirilmesi

Son zamanlarda astımda hastalığın patofizyolojinin daha iyi anlaşılması ve yeni ilaçlar sayesinde akut ataklar daha iyi kontrol altına alınmış, bu nedenle klinisyenlerin dikkati akut ataklardan ziyade hastalık kontrolüne odaklanmıştır (21).

Rehberlere göre iyi hastalık kontrolünün amacı; semptomları en aza indirmek, kısa etkili β_2 agonist ihtiyacını, iş ve fiziksel aktivitedeki kısıtlanmaları azaltmak, akut atak sayısını azaltmak, acil tedavi ve hastane yatışlarını en aza indirmektir (21). Yeni çalışmalar hastalık yükünün tahmin edilenden çok daha fazla olduğunu göstermektedir (22). Birçok hasta eksik tedavi aldığı için daha sık atak geçirmekte ve pahalı sağlık hizmeti almak zorunda kalmaktadır (23). Bu nedenle astım kontrolünü göstermekte yetersiz olan mevcut rehberlerin yerine hekimler tarafından da kullanılabilecek pratik metodlara ihtiyaç vardır.

Astım kontrol testleri: "Astım kontrolü" terimi ile hastalığın belirtilerinin kontrol altına alınması hedeflenmektedir. İdeal olan hastalığın yalnızca klinik belirtilerinin değil, inflamasyona işaret eden laboratuvar göstergelerinin ve fizyopatolojik özelliklerinin de kontrol altına alınabilmesidir. İnflamasyonun kontrol edici tedavi ile azaltılmasıyla, klinik kontrol sağlanabildiğine ilişkin kanıtlar vardır. Ancak bronş mukoza biyopsisi, balgamda eozinofil saptanması ve ekspirasyon havasında nitrik oksit ölçümleri gibi inflamasyonu değerlendiren testler maliyet ve/veya ulaşımındaki zorluk nedeniyle yapılamamaktadır. Bu nedenle tedavi ile hastalığın klinik belirtilerinin (akciğer fonksiyonları dahil) kontrol altına alınması hedeflenmektedir. Güvenliği, potansiyel istenmeyen etkileri ve maliyeti dikkate alınarak yürütülen, hastalığı kontrol altına almayı ve bunu uzun zaman sürdürmeyi hedefleyen bir tedavi yaklaşımıyla, astımda genellikle tam kontrol sağlanır. Astımda kontrolü değerlendirmek amaçlı Astım Kontrol Testi (AKT) (24), Astım Kontrolü Anketi (AKA) (25), Astım Tedavi Değerlendirmesi Anketi (ATDA) (26) ve Astım Kontrolü Puanlama Sistemi (AKPS) (27) gibi testler hastalara uygulanabilir.

Kontrol Sağlamaya Yönelik Tedavi: Hastanın güncel astım kontrol düzeyi ve halen kullandığı ilaçlar tedavi seçimini belirler. Astım hastanın kullandığı ilaçlarla

kontrol edilemiyorsa, kontrol sağlanıncaya kadar tedavi basamağı arttırılmalıdır. Kontrolün en az üç ay sürmesi durumunda, kontrolü sağlayacak en düşük tedavi basamağı ve dozunu belirlemek amacıyla tedavi azaltılabilir. Eğer astım kısmen kontrol altındaysa, daha etkili tedavi seçeneklerinin var olup olmamasına, olası tedavi seçeneklerinin güvenliğine, maliyetine ve sağlanan kontrol düzeyinden hastanın memnuniyetine bağlı olarak tedavide artış düşünülmelidir. Şekil 2’de bu ilkelere dayanan bir şema sunulmuştur.

Kontrolün sürdürülmesi amacıyla izleme: Astım kontrol altına alındığında, kontrolü sürdürmek, tedavinin uygun olan en alt basamağını ve en düşük tedavi dozunu belirlemek için sürekli izlem zorunludur. Böylece maliyet en düşük düzeye, tedavinin güvenliği ise en yüksek düzeye erişir. Öte yandan astım, kliniği değişken bir hastalıktır ve tedavinin, semptom kötüleşmesinin ya da alevlenme gelişmesinin gösterdiği kontrol kaybına yanıt olarak belirli aralıklarla düzenlenmesi gerekir. Kontrolün sağlanması ve sürdürülmesi için gerekli öneriler 2007 NAEPP rehberinde, Tablo 6’da gösterildiği gibidir (28).

Tablo 5. Astım kontrolünün periyodik değerlendirilmesi için ölçütler (28)

.Astım bulgu ve semptomları
.Pulmoner fonksiyon
Spirometre
Tepe akım takibi
.Yaşam kalitesi/fonksiyonel durum
.Astım kötüleşmesinin hikayesi
.İlaç tedavisine uyum ve potansiyel yan etkileri
.Hasta-bakıcı iletişimi ve hasta memnuniyeti
.Minimal invaziv markerlar ve farmakogenetik

2.3.Yoğunlaştırılmış Soluk Havası

Astmatik havayolu Tip₂ T-helper lenfositlerden kaynaklanan kemokinler ve sitokinlerin baskınlığı ile karakterizedir. Astım kontrolü klinik semptomlar ve solunum fonksiyon testi ile yapılır. Havayolu inflamasyonunu değerlendirmek için birçok invaziv teknik vardır. Astımlı hastalarda akciğer inflamasyonunu göstermek için noninvaziv metodlarda eksiklik vardır. Yoğunlaştırılmış nefes havası (Exhaled Breath Condensate:EBC) yöntemi soğutulan nefes havasının toplanmasını sağlayan, noninvaziv bir metoddur. EBC toplanması; havayolu fonksiyonu veya inflamasyonunu değiştirmez ve küçük çocuklarda dahi kolaylıkla uygulanabilir (29).

Çoğu çalışmada havayolu inflamasyonu bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısı, bronşiyal biyopsi (30,31) veya balgam indüksiyonu (32) gibi tekniklerle gösterilmiştir. İnflamatuvar mediatörler, akciğerden ziyade sistemik inflamasyonu gösteren plazma ve idrarda ölçülmüştür. Oysa ki inflamatuvar belirteçlerin yoğunlaştırılmış soluk havasında ölçülmesi tamamen noninvaziv olmakla birlikte solunum yollarındaki inflamasyonu yansıtır (33,34). Verilen nefes havasının her ml'sinde 0.1-4 damla su buharı bulunur. Bu havayolu yüzeyindeki sıvıdan elde edilir. Bu da akciğerlerdeki fizyolojik ve inflamatuvar durumların noninvaziv olarak gösterilmesini sağlar (35).

1980'lerde yoğunlaştırılmış soluk havası ile ilgili çalışmalara başlanmıştır. Çıkarılan hava görünmeyen sıvı kaybının temel mekanizmasıdır. Bu metodun meslek hastalıklarının, akciğer hastalıklarının araştırılmasını kolaylaştırdığına dair pek çok yayınlanmış makale vardır. Bu ilgi, yoğunlaştırılmış soluk havasının, akciğerin biyokimyasal komponentleri ve inflamatuvar ürünlerinin, noninvaziv olarak değerlendirilmesini sağlamasından kaynaklanmaktadır. Toplama için gerekli süre 10 dakika veya daha uzundur, çünkü örnek toplayıcı duvarına yeterli sıvı birikene kadar tutulur (36).

Bu işlem için kullanılan iki standart metod vardır:

1-*ECoScreen* (Hoechberg, Almanya): Soğuk hava değişiminden modifiye edilen bir elektrikli buzdolabı sistemidir. Solunum fonksiyon laboratuvarları için tasarlanmıştır.

Uzun kolu olması, hastanın karşısına bir sandalyeye oturup, soğutulmuş bir çembere üflemesine izin verir. Toplama zamanı sırasında 5-15 dakika soğuk bir ısı ($-10\text{ }^{\circ}\text{C}$) sağlar. Kolay taşınabilir değildir.

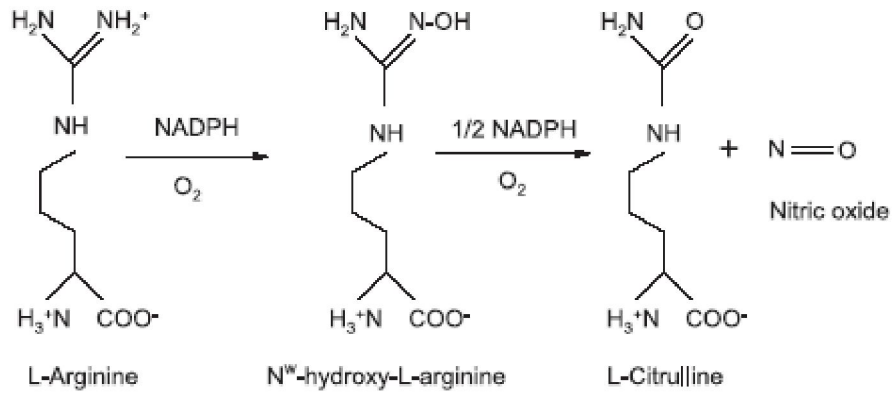
2- *RTüp* (Charlottesville, VA, USA) : Toplama zamanı daha azdır ve taşınabilirdir. Kullanıldıktan sonra atılabilir bir polipropilen toplama çemberinin etrafında alüminyum soğutucu bir boru vardır. Soğutucu borunun ısısı araştırmacı tarafından seçilir. Alet, tükrük kontaminasyonunu engeller. Filtre kullanılması enfeksiyöz partiküllerin taşınmasını engeller. Altı yaş ve üzeri çocuklar kooperedir ve zorluk veya ağrı olmadan uygulanabilir (37).

EBC ile volüm, pH, H_2O_2 , Na, K, Ca, Cl, NO_2 , NO_3 , elektrolitler, eser elementler, LTB_4 , LTE_4 , PGE_2 , PGD_2 -methoxime, thromboxane B_2 , sistenil-lökotrienler, 8-isoprostan, IL-6, aldehydler (malondialdehyd, hekzanal, heptanal, nonanal), 3-nitrotirozin, nitrozotioller, glutatyon, vitronektin, endotelin-1 ve fosfolipidler çalışılabilir (38).

2.4. Nitrik Oksit (NO)

NO ekspirasyon havasında en çok çalışılan ekshale gazdır. 1987’de Ignaro ve arkadaşları önceden Endotel Derived Releasing Factor (EDRF) olarak tanımlanan NO’nin fizyolojik olarak varlığını bildirmişlerdir (39). Yeni tanımlanan bu molekülün, tüm organlarda derin etkileri olduğu saptanmıştır. İnsan ve hayvan ekspirasyon havasında NO varlığının Lars Gustafsson ve arkadaşları (40) tarafından ilk defa 1991’de tariflenmesinden sonra, NO ölçümüne ilgi artmıştır (41,42). 1993’te astımlı hastalarda NO düzeyinin artmış bulunduğunun yayınlanması ve bu noninvaziv yöntemin astımda kullanılabilirliği görüşü gündeme gelmiştir (43).

NO L-Arginin amino asitinden Nitrik Oksit Sentaz (NOS) aracılığı ile sentezlenir. Bu enzim birçok hücrede yapısal NOS (cNOS) olarak bulunur ve genellikle çeşitli inflamatuvar mediatörlerin uyarımına yanıt olarak denovo (indüklenebilir NOS ile) üretilir. cNOS endotelial ve nöronal olarak iki major tipte bulunur.



Sekil 3: L-argininden nitrik oksit sentezi. Nitrik oksit, L-argininin L-sitrüline dönüşümü sırasında sentezleniyor. Bu reaksiyon esnasında 1,5 molekül NADPH, elektron vericisi olarak kullanılıyor. Hidroksi-arginin ara ürün olarak oluşmuştur (44).

Nöronal tip (tip1): Kromozom 12’de kodlanır ve nöronal hücre sitozollerinde ve iskelet kaslarında az miktarlarda bulunurlar. Hem nöronal hücre hemde iskelet kasındaki cNOS B2 ve B3 vitaminlerinin kofaktörlüğünde kalsiyum ve kalmodülün kompleksinin konsantrasyonunun artışı ile aktive olan NO miktarına bağlı üretilir. Bir kez aktive olunca kısa süre içinde NO açığa çıkar.

İndüklenebilir NOS (iNOS) (tip2): % 50 cNOS ile homologdur ve 17. kromozomda kodlanır. iNOS sitozolde bulunur ve aktive olmak için kalsiyuma gerek duymaz. iNOS immün hücrelerde, hepatositlerde, myokardda, endokardda, vasküler düz kas hücrelerinde ve makrofajlarda bulunur. Endotoksinler, lipopolisakkaritler veya IL-1, TNF- α veya IFN- γ gibi sitokinler aracılığı ile uyarılır. iNOS açığa çıkınca GMP’den GTP sentezlenir. Guanil siklaz aktivasyonu ile NO’e bağlanır. NO böylece önemli bir ikincil mesajcı olarak düz kas gevşemesi ve hücreler arası iletişimle ilgili diğer fonksiyonları gerçekleştirir. Aynı zamanda superoksitle hızlı reaksiyona girerek iyonize form peroksinitril (OOONO⁻)’e dönüşerek birçok hücrede letal etkili serbest radikal açığa çıkmasına neden olur. Demir içeren birleşiklerle katalize edilerek nitrit (NO₂⁻) ve nitrat (NO₃⁻) solusyonlarında inaktif olur. Böylece, NO methemoglobine inaktif olabilir. Nitrit ve nitrat, peroksinitrite dönüşebilir ve

serbest radikal olarak etkinlik gösterebilir veya cGMP'yi aktive ederek ikincil mesajcı olarak rol oynayabilir (41).

Endotelyal tip (tip3): Kromozom 7'de kodlanır ve vasküler endotelyal hücre membranları, plateletler, myokardium ve endokardium, mast hücreleri ve nötrofillerde bulunur.

Akciğer üç NOS açısından da zengindir. Hava yollarında nöronal nonadrenerjik nonkolinerjik inhibitör yanıt; hem direkt olarak hem de NO taşıyıcı nitrozoüre gibi maddeler aracılığı ile sağlanır. Nonadrenerjik nonkolinerjik yol aracılığı ile hem vagal bronkokonstrüksiyon etkisiz hale getirilir, hem de bronkodilatasyon sağlanır. İmmün hücrelerden açığa çıkan NO iki önemli yolda pulmoner vazodilatasyona katkıda bulunur. Bazal miktardaki NO pulmoner vasküler endotelde yapılır ve vazodilatasyon düzeyini belirleyen küçük arter ve arteriollerin normal vasküler tonusunu sağlar. Aynı zamanda pulmoner kan damarlarının nöronal aracılı vazodilatör aktivitesi de vardır. Yine sempatik uyarıyla açığa çıkan ATP'nin, pulmoner vazodilatör aktiviteye sahip EDRF salınımına yol açtığı saptanmıştır. Hipoksi varlığında endotelyal NO'nun etkinliği inhibe edilir ve vazokonstrüksiyon gelişir. Sonuç olarak NO, akciğerde ventilasyon-perfüzyon dengesinin sağlanmasında ve pulmoner kan akımı regülasyonunda önemli bir mediatördür. Yine kan damarlarında endotelyal yüzeyde trombosit adezyon, agregasyon ve aktivasyon inhibisyonu gibi etkilere sahiptir. Bu, alt solunum yolları enfeksiyonlarının azaltılması ve mukoza temizlenmesinde rol oynayabilir. NO'nun ikincil mesajcı görevi, sitotoksik ve sitolitik aktivasyonu nedeni ile eksikliği ve fazlalığı, birçok hastalığın patogenezinde rol oynayabilir (44-47). iNOS aracılı NO, infeksiyonların kontrolü ve sellüler defansta önemli rol oynar.

Klinik uygulaması:

NO'dan sentezlenen S-nitrosotioller bronkodilatör aktiviteye sahiptir ve eksikliği, fatal astım olgularında görülmüştür. NO, aktive olmuş alveoler makrofajlardan TNF- α , 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 major etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir. NO'nun astımlı bireylerde ve sağlıklı erkeklerde bronkodilatör olduğu gösterilmiştir (48). Aynı zamanda Akut Solunum Sıkıntısı Sendrom'u (ARDS) olgularda akciğerde ventilasyon-perfüzyon dengesini iyileştirerek parsiyel oksijen basıncını artırdığı gösterilmiştir. Oysa astımla ilgili çalışmalar, bu beklentileri desteklememiştir. Astımlı hastaların %50'den azında NO ile bronkodilatasyon izlenmiştir. NO'ya yanıt verenlerde de klinik olarak yetersiz etkiler elde edilmiştir. Aksine NO inflamatuvar bir mediatör olduğu şeklinde bulgular iletilmiştir ve Th₂ hücrelerinde proliferasyonu ilerleterek astım ataklarına katkıda bulunabileceği görülmüştür.

Sağlıklı bireylerde ekshalasyon havasındaki NO, üst ve alt solunum yollarındaki inflamasyon hakkında bilgi vermektedir. Hava yolları epitelyal hücreleri NOS'e sahiptir ve uyarıldıklarında kendiliğinden bol miktarda NO yapımına neden olur ve epitelyal hücrelerde iNOS artar. Ekshalasyon havasındaki fraksiyone NO konsantrasyonu astım, solunum yolları enfeksiyonları gibi inflamatuvar hava yolu hastalıkları, transplantasyon sonrası kronik red reaksiyonu ve bazen de bronşektazilerde artar. Bununla birlikte NO stabil KOAH olgularında kontrol olgularla karşılaştırıldığında daha düşüktür (48).

Astımdaki persistan inflamasyon; bronşial biyopsi, BAL ve indükte balgamda eozinofili, bronkoprovokasyon testi, BHR'nin gösterilmesi, sürekli semptomlar, düşük FEV₁ ve PEF aracılığı ile gözlenebilir (41).

2.5. Nitrik Oksit ve Astım

Astımda hava yollarındaki kronik inflamasyon temel patoloji olarak kabul edilmektedir (6). Hava yolu inflamasyonunun önemi, klinik bulgularla inflamasyon şiddeti arasındaki ilişkinin ortaya konması ve inflamasyonun baskılanmasının belirgin klinik düzelme sağladığının gösterilmesi ile daha iyi anlaşılmıştır (49). Son yıllarda yapılan çalışmalar, hafif intermittan astımlı hastalarda bile var olan inflamasyonun hava yolu hiperreaktivitesi ve remodelingden sorumlu olduğunu

ortaya koymuş ve antiinflamatuvar tedavinin önemine dikkati çekmiştir (50). Bu nedenle, astımlı hastalarda gerek tanının kesinleştirilmesinde gerekse tedavinin etkinliğinin izlenmesinde hava yolu inflamasyonunun takibi önem kazanmaktadır.

Astımlı hastalarda inflamatuvar hücrelerden açığa çıkan sitokinler aracılığı ile iNOS aktive olur ve yüksek konsantrasyonda NO sentezlenir. Ortamda bulunan yüksek düzeyde NO'nun CD4 lenfositlerin Th2 olarak farklılaşmasında da önemli rolü olabileceği düşünülmektedir. Astımlı hastalarda bronş biyopsilerinde inflamasyon olan bölgelerde epitelyumda iNOS ekspresyonunun olduğunun gösterilmesi de astımda inflamasyon ile ekspirasyon havasındaki NO arasında ilişkinin göstergesidir (45).

Astımda NO'nun yerini araştıran bir çok çalışmada 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 (45,51). NO antiinflamatuvar tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır (47,52).

Yapılan çalışmalarda steroid almayan astımlılarda NO düzeyleri ile cilt testi skorları ve IgE arasında anlamlı korelasyon saptanmış ve atopik astımlılarda, atopik olmayanlara göre NO'nun daha yüksek olduğu gösterilmiştir (53-55). Gratziau ve arkadaşlarının çalışmasında hem astımlı hem de rinitli olgularda NO düzeyleri kontrol olgulardan yüksek izlenmiştir. FENO düzeyleri; atopik astımlılarda nonatopik olanlardan; atopisi olan rinitli olgularda olmayanlardan yüksek izlenmiştir. Astımlı veya rinitli olgularda yalnızca atopik olanlarda NO yüksekliği saptanmıştır (56).

Sonuç olarak bu çalışma bulguları ile NO düzeylerinin temelde allerjik orijinli hava yolu inflamasyonunu yansıttığı ve yalnızca atopik bireylerde arttığı vurgulanmıştır (57). Birçok çalışmada saptanan balgamda ve periferik kandaki eozinofili ve NO artışı nonspesifik hava yolu inflamasyonundan çok Th2 spesifik inflamatuvar yanıtı yansıtmaktadır. Atopik astımlılarda hava yolu inflamasyonu artışı IL-4, IL-5 gibi Th₂ sitokinlerin artışını desteklemektedir. Bu sitokinler B lenfositlerde IgE yapımı ve eozinofil aktivasyonunu uyarırlar. IL-4 aynı zamanda hava yolu epitelinde iNOS sentezini uyarır ve bu hava yollarındaki NO artışını açıklamaktadır. Bu yorum, ARDS, Kistik fibrozis, KOAH gibi nötrofilik

inflamasyonla seyreden diğer inflamatuvar hastalıklarda da NO artışını açıklamaktadır (58).

Atopik bireylerde NO düzeyleri artış nedenlerinden biri belki de eozinofilinin neden olduğu akciğer doku hasarıdır. Eozinofiller alerjenlere karşı geç faz yanıtı için başlıca efektör hücrelerdir. Th₂ lenfositlerin uyarımı ile salınan IL-5, kemik iliğinden eozinofil yapımı, farklılaşması ve periferik dolaşıma salınmasına neden olmaktadır. IL-5 aynı zamanda IL-3'le birlikte eotaksin salınımını artırır ve GM-CSF'le apoptozisi azaltarak eozinofil ömrünü uzatıcı etki oluşturur. Eozinofil aktivasyonu proteinlerin oksidatif hasarını iletir. Eozinofil uyarımlı hava yolu epitel hasarı, sitokinler ve diğer proinflamatuvar mediatörlerin salınımına yol açar. Bu mediatörler daha çok lökosit ortama çağırır ve hava yolu inflamasyonunu artırır. IgE ve eozinofil aracılı yollar sitokin salınımını uyarır, sitokinler tarafından iNOS upregüle edilir. NO konsantrasyon artışı bu yollardaki etkilerle artırılır (58).

İnflamasyonun Takibi: Astımda hava yolu inflamasyonunun takibinde direkt ve indirekt göstergeler kullanılabilir. Semptomlar, solunum fonksiyon testleri, bronş hiperreaktivitesi, PEF değişkenliği, kan ve idrarda inflamasyon belirteçlerinin tespiti indirekt göstergelerdir. İnvaziv olmamaları en önemli avantajlarıdır, fakat doğrudan inflamasyonu göstermemeleri kullanımlarını sınırlamaktadır (59-61). İnflamasyonun direkt göstergeleri ise; bronş biyopsisi, bronkoalveolar lavaj, balgam, ekspirasyon havasında nitrik oksit ve yoğunlaştırılmış ekspirasyon havası belirteçleridir. Ancak bronş biyopsisi, bronkoalveolar lavaj invaziv olmaları nedeniyle uygulanması zordur.

Ekspirasyon havasında NO ölçümü invaziv olmayan bir yöntem olduğu için sıklıkla kullanılmaktadır. Fraksiyone ekspiratuar NO düzeyleri astımlı hastalarda yüksek bulunmuş, ataklarda daha belirgin düzeyde arttığı ve steroid tedavisiyle azaldığı gösterilmiştir (62).

Tüm veriler ışığı altında bakılırsa noninvaziv, tekrarlanabilir bir yöntem olan ekspirasyon havasında NO düzeyinin ölçümü astımda hava yolu inflamasyonun ve obstrüksiyonun göstergesi olabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların seçimi

Bu çalışma fakültemiz etik kurulu ve olguların yazılı onayı sonrası Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz polikliniğine başvuran, GINA rehberine göre astım tanısı konan 54 olgu ve nonspesifik yakınmalarla polikliniğe başvuran herhangi bir pulmoner patolojisi saptanmayan 42 sağlıklı kontrol grubunda gerçekleştirildi. Son 1 ay içinde astım nedeni ile acile başvurusu olanlar, son 1 ay içinde solunum yolu enfeksiyonu geçirenler, son 3 ay içinde astım nedeni ile hastaneye yatış öyküsü olanlar, gebeler, 18 yaşından küçükler ve ek hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan tüm olgulara prick testi ve SFT uygulandı, serum total IgE, eozinofil yüzdesi ve mutlak değeri ölçüldü, yoğunlaştırılmış soluk havası örnekleri toplandı. Hasta grubuna ek olarak metakolin bronkoprovakasyon testi, mini yaşam kalitesi anketi, AKA uygulandı ve GINA rehberine göre AKD belirlendi.

3.2. Yoğunlaştırılmış Soluk Havasının Toplanması ve Nitrat, Nitrit ve NO

Ölçümü

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

3.3. Solunum Fonksiyon Testi ve Vücut Kitle İndeksi

Çalışmaya alınan tüm olgulara SFT uygulandı. Hasta grubuna ek olarak reverzibilite testi yapıldı. Hasta ve kontrol grubunu oluşturan her bireyin SFT'leri yapılmadan önce vücut ağırlığı (kg) ve boy (m) ölçümleri yapıldı. Vücut Kitle İndeksi (VKİ), vücut ağırlığı(kg)/ boy(m²) formülünden hesaplandı. SFT öncesi bireylere testin nasıl yapılacağı ve manevralar hakkında bilgi verildi. Bireyin uyumunu gözlemek için deneme testleri yapıldı.

SFT Jager marka Master Screen Pneumo cihazı ile yapıldı. Test öncesi kişi rahat bir sandalyeye oturtulduktan sonra, burnu mandal ile kapatıldı, kaçak olamayacak şekilde ağızlık yerleştirildi, spirometrenin içine doğru normal nefes alıp vermesi söylendi. Daha sonra hızlı ve derin inspirasyon yapması, inspirasyon sonunda total akciğer kapasitesi seviyesinde 1 saniyeden fazla durmaksızın hızlı, zorlu ve patlar tarzda ekspirasyon yapması söylendi. Ekspirasyon en az 6 saniye sürdürüldü. Bu şekilde en az 3 en fazla 8 test yaptırıldı. İçlerinde en kabul edilebilir olanı seçildi.

Zorlu vital kapasite (Forced Vital Capacity, FVC), 1. saniye zorlu ekspirasyon hacmi (Forced Expiratory Volume, FEV₁), FEV₁/FVC ve ekspiratuvar tepe akımı (Peak Expiratory Flow, PEF) değerleri kaydedildi.

Reverzibilitenin değerlendirilmesi için hasta gruba solunum fonksiyon testi yapıldıktan sonra 200–400 mcg salbutamol verildi. 15 dakika sonra ikinci test yapıldı. FEV₁ de % 12 veya mutlak değer olarak 200 ml artış reverzibilite pozitif olarak kabul edildi.

3.4. Metakolin Bronş Provakasyon Testi

Çalışmaya alınan astım hastalarına beş soluk dozimetre yöntemi ile metakolin bronş koprovakasyon testi uygulandı.

Test öncesi hastalara Tablo 7 de belirtilen ilaçları veya maddeleri kullanıyorsa belirtilen süre öncesi kesilmesi söylendi.

Tablo 6: Bronş Provaskon Testini etkileyen ilaçlar veya maddeler

İlaçlar veya maddeler	Kesilmesi gereken en az süre
Kısa etkili beta-2 agonistler (salbutamol, albuterol, terbutalin)	8 saat
Uzun etkili beta-2 agonistler (salmeterol, formetarol)	48 saat
Uzun etkili oral beta-2 agonistler	24 saat
Orta etkili antikolinerjikler (ipratropium)	24 saat
Uzun etkili antikolinerjikler (tiotropium)	1 hafta
Uzun etkili teofilin	48 saat
Kromolin	8 saat
Nedokromil	48 saat
Setrizin, hidroksizin	72 saat
Lökotrien antagonisti	24 saat
Çay, kahve, kola, çikolata	Test günü

Testin yapılması:

1-Hastaya solunum fonksiyon testi yapılır.

2-Daha önceden hazırlanan metakolin solusyonundan 2 ml nebülizere konuldu.

3-Hastanın burnuna klip takıldı.

4-Rezidüel volüm düzeyinden yavaş ve derin nefes alması (5 saniye kadar) ve nefesini 5 saniye tutması sağlanır. Bu işlem 5 defa tekrarlanır ve toplam sürenin 2 dakikayı geçmemesine dikkat edilir.

5-Nebülizasyondan sonraki 30–90 saniye içinde tekrar solunum fonksiyon testi yaptırılır.

6-Hastada %20’lik FEV₁ düşüşü olunca kadar solusyonun artan konsantrasyonundan ya da en yüksek konsantrasyona ulaşıncaya kadar test tekrarlanır. FEV₁ de %20 düşüş ya da en yüksek konsantrasyona ulaşıncaya test sonlandırıldı.

3.5. Deri Prick Testi

Çalışmaya alınan tüm olgulara aşağıdaki alerjen grupları ile beraber, pozitif kontrol olarak histamin (histamin hidroklorit 10mg/mL), negatif kontrol olarak temoin kullanılarak prick test uygulandı.

1. Ev tozu akarları: *D. Farinae*, *D. Pteronysius*
2. Hububat polenleri: Arpa, Buğday, Yulaf, Mısır
3. Ağaç polenleri: *Sallcaceae* (Kavak, Söğüt), *Betullaceae* (Kızılçam, Fındık, Huş ağacı), *Olea Eupea* (Zeytin ağacı), *Juqlans* (Ceviz)
4. Otlar: *Compositae* (Papatya, Altın başak, Pıtrak) , *Mixture of Grasses* (Yulaf, Y.Yulaf, Çavdar yum.)
5. Yabani ot polenleri: *Parietaria Officinlis* (Yapışkan otu), *Plantago* (Sinir otu), *Artemisia Vulgaris*(Pelin)
6. Mantarlar: *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium* (Küf mantarları), *Penicillum*
7. Epitel ve tüyler: *Fearher Mixture*, *Cat Fur* (Kedi tüyü), *Dog Hair* (Köpek tüyü), *Cockroach* (Hamamböceği), *Latex*
8. Gıdalar: *Egg* (Yumurta), *Tomoto* (Domates), *Hazel Nut* (Fındık), *Wal Nut* (Ceviz), *Orange* (Portakal), *Peach* (Şeftali), *Strawbery* (Çilek), *Cocoa* (Çikolata)

Deri testlerini etkilediği bilinen kısa etkili antihistaminikler test yapılmadan en az beş gün önce, uzun etkili antihistaminikler 10 gün önce kesildi. İnhal steroid, kısa ve uzun etkili beta 2 agonist kullanımının test sonuçlarını etkilemediği düşünülerek kullanımlarına ara verilmedi. Deri testleri ilgili hekim tarafından uygulandı ve uygulandıktan 20 dakika sonra aynı hekim tarafından değerlendirildi.

Oluşan ödemin çapı değerlendirilerek üç milimetre ve üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edildi.

3.6.Astım Kontrol Anketi

Astım hastalarına çalışmanın başında AKA uygulandı. Hastaların ankete verdikleri her bir cevap AKA analizine uygun olarak puanlandı. Toplam puan soru sayısına bölündü elde edilen değer hastanın astım kontrol anketi puanı olarak kaydedildi. Astım kontrol puanının 1,5 üzerinde olması kötü kontrol, 1,5 altında olması iyi kontrol olarak kaydedildi.

3.7. Astım Kontrol Düzeyi

Çalışmaya alınan astım hastalarına GINA 2006 rehberi astım kontrol değerlendirme anketi uygulanarak AKD belirlendi. GINA 2006 Rehberine göre kontrolsüz ve kısmi kontrollü gruba giren hastalar kontrolsüz, kontrollü grup ise kontrollü olarak kaydedildi.

3.8.İstatistik

Çalışmada kullanılan sürekli değişkenler Kolmogorov- Smirnov normallik testine göre normal dağılım gösterdiği için; tüm sürekli değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırmalarında İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi kullanıldı. Sürekli değişkenler aritmetik ortalama ve standart sapma ile ifade edildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırmalarında Ki-Kare testi kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile ifade edildi. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson ve Spearman Korelasyon Analizleri ile incelendi. p değerleri 0.05'in altında hesaplandığında istatistiksel olarak önemli kabul edildi. Hesaplamalar istatistik paket programı kullanılarak yapıldı (SPSS 15.0 Inc. Chicago, IL).

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hasta (n:54) ve kontrol (n:42) gruplarının, demografik özellikleri Tablo 7’da gösterilmiştir.

Tablo 7: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

		Kontrol grubu (n:42)	Hasta grubu (n:54)
Yaş (yıl)		47±11	44±11
Kilo (kg)		76±13	77±13
Boy (cm)		160.92±6.7	161.03±7.3
VKİ (kg/m ²)		29.61±5	29.68±5
Cinsiyet (K/E)		32/10	46/8
Sigara	Aktif	0	4 (% 7.4)
	Bırakmış	2 (% 4.8)	4 (% 7.4)
	Hiç içmemiş	40 (% 95.2)	46 (% 85.2)
Meslek	Evhanımı	27 (% 64.2)	41 (% 75.9)
	Memur	13 (% 31)	4 (% 7.4)
	İşçi	2 (% 4.8)	5 (% 9.3)
	Çiftçi	0	3 (% 5.6)
	Diğer	0	1 (% 1.9)
Isınma yolu	Soba	15 (% 35.7)	39 (% 72.2)
	Kalorifer	27 (% 64.3)	15 (% 27.8)
Astım süre (ay)		-	55±83

Hasta ve kontrol gruplarının, SFT değerleri, nitrat, nitrit, NO düzeylerinin sonuçları Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8: SFT değerleri, nitrat, nitrit ve NO düzeylerinin, hasta ve kontrol gruplarına göre dağılımı.

	Kontrol grubu		Hasta grubu		t	p
	n	Ort±SS	n	Ort±SS		
FVC (%)	42	105±14	54	104±17	0.214	0.831
FEV ₁ (%)	42	104±13	54	89±24	3.83	0.001
FEV ₁ /FVC	42	84±7	54	74±7	6.96	0.001
PEF (%)	42	104±13	54	91±21	3.63	0.001
NO (mikromol/litre)	42	11.24±5.18	54	12.78±5.76	-1.36	0.177
Nitrit (mikromol/litre)	42	4.17±2.74	54	5.42±3.16	-2.03	0.045
Nitrat (mikromol/litre)	42	7.07±4.76	54	7.36±4.18	-0.32	0.749
SerumIgE (IU/ml)	42	80.07±127.37	54	120.17±183.48	-1.99	0.049
Serum eozinofil (%)	42	2.18±1.25	54	3.49±3.35	-2.07	0.041
Eozinofil mutlak sayısı (/mm ³)	42	149±92	54	275±252	-2.98	0.004

Hasta grubunda, FEV₁ yüzdesi, FEV₁/FVC ve PEF yüzdesi değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu.

Hasta ve kontrol grupları arasında; nitrat ve nitrik oksit düzeyleri arasında fark bulunmadı (p>0.05). Nitrit, serum IgE, serum eozinofil yüzdesi ve serum eozinofil mutlak değeri değişkenleri yönlerinden anlamlı fark bulundu (p<0.05).

Hasta ve kontrol gruplarının, semptom, alerjik rinit , reflü ve deri prick test sonuçları pozitif olanların dağılımı Tablo 9 ve Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 9: Klinik özelliklerin, hasta ve kontrol grularına göre dağılımı*

	Kontrol grubu	Hasta grubu	X^2	p
	%	%		
Öksürük	2.4	64.8	36.673	0.001
Nefes darlığı	7.1	79.6	46.878	0.001
Hırıltı	0	55.6	31.403	0.001
Balgam	0	22.2	8.732	0.003
Alerjik rinit	0	16.7	7.644	0.006
Reflü	0	7.4	3.213	0.073
Prick test	21.4	33.3	1.120	0.290

*:pozitif olanlar.

Tablo 10: Deri prick testi pozitifliğinin hasta ve kontrol gruplarına göre dağılımı.

	Kontrol grubu	Hasta grubu	χ^2	p
	%	%		
Ev tozu	0	15.1	6.850	0.009
Hububat polenleri	0	7.5	3.274	0.070
Ağaç polenleri	2.4	5.7	0.618	0.432
Otlar	2.4	7.5	1.241	0.265
Yabani otlar	0	1.9	0.801	0.371
Mantarlar	7.1	5.7	0.086	0.769
Epitel ve tüyler	16.7	13.2	0.033	0.637
Gıdalar	2.4	5.7	0.618	0.432

Çalışmaya dahil edilen hastaların astım kontrol düzeyi gruplarına göre, SFT değeri, nitrat, nitrit , NO düzeylerinin, reverzibilite testi, bronşprovakasyon testi ve deri prick testi sonuçlarının dağılımı Tablo 11 ve Tablo 12 de gösterilmiştir.

Tablo 11: Demografik ve klinik özelliklerin, astım kontrol düzeyine göre dağılımı.

	AKD Kontrollü		AKD Kontrolsüz		t	p
	n	Ort±SS	n	Ort±SS		
NO (mikromol/litre)	22	12.77±6.58	25	12.47±5.36	2.15	0.863
Nitrit (mikromol/litre)	22	5.37±2.86	25	5.67±3.75	-0.30	0.759
Nitrat (mikromol/litre)	22	7.40±4.35	25	6.79±4.05	0.49	0.623
FEV ₁ (%)	22	98±19	25	85±24	2.16	0.036
FVC (%)	22	108±18	25	102±16	1.21	0.231
FEV ₁ /FVC	22	76±6	25	72±7	1.70	0.097
PEF (%)	22	99±20	25	86±21	2.15	0.037
FEV ₁ de yüzde artış	17	6.46±6.56	23	10±8	-1.42	0.164
Astım kontrol anketi	22	0.56±0.57	25	2.22±1.01	-7.03	0.001
Mini yaşam kalitesi anketi	22	5.58±0.70	25	4.35±0.67	6.16	0.001
Yaş (yıl)	22	47±10	25	41±11	1.56	0.126
VKI (kg/m ²)	22	29.95±4.64	25	30.12±5.68	-0.76	0.450
SerumIgE (IU/ml)	22	155.42±229.23	25	64.80±67.51	2.41	0.020
Serum eozinofil (%)	22	3.32±2.76	25	3.23±2.93	0.29	0.775
Eozinofil mutlak değer (/mm ³)	22	269.31±245.66	25	263.56±224.4	0.33	0.740
Astım süre (ay)	22	58±103	25	68±70	-1.40	0.167

- AKD: GINA rehberi astım kontrolü değerlendirme anketi uygulandı. Hastaların verdikleri cevaplar rehberde göre değerlendirilip kontrol düzeyi belirlendi. Bu çalışmada rehberde göre, tam kontrollü olanlar kontrollü grup, kısmi kontrol ve kontrolsüz olanlar ise kontrolsüz grup olarak alındı.

Tablo 12: Reverzibilite testi, AKA ve BPT sonuçlarının, astım kontrol düzeyine göre dağılımı.

		AKD kontrollü	AKD kontrolsüz	χ^2	p
		n (%)	n(%)		
AKA	İyi kontrol (<1.5)	20 (90.9)	7 (28.0)	16.459	<0.001
	Kötü kontrol (>1.5)	2 (9.1)	18 (72.0)		
BPT (+)		10 (45.5)	15(60)	0.496	0.481
FEV ₁ de %12 ve üzeri artış (+)		3 (17.6)	9 (39.1)	1.247	0.264
FEV ₁ de 200 ml ve üzeri artış (+)		5(29.4)	14(60.9)	2.720	0.099

GINA rehberine göre kontrol düzeyi ile NO, nitrit, nitrat , VKİ ve BPT arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) buna karşın FEV₁ %, PEF yüzdesi, astım kontrol ölçeği, miniyaşam kalitesi anketi, AKA ve IgE açısından anlamlı fark bulundu ($p<0.05$).

Çalışmaya dahil edilen hastaların astım kontrol anketi gruplarına göre semptomlar ve deri prick testi sonuçları, nitrat, nitrit, NO düzeyleri ve SFT değerleri Tablo 13 ve Tablo 14’de gösterilmiştir.

Tablo 13: Demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerin, astım kontrol anketine göre dağılımı.

	AKA<1.5		AKA>1.5		t	p
	n	Ort±SS	n	Ort±SS		
NO (mikromol/litre)	27	13.68±6.60	20	11.17±4.58	1.46	0.152
Nitrit (mikromol/litre)	27	5.99±3.37	20	4.90±3.27	1.16	0.271
Nitrat (mikromol/litre)	27	7.68±4.56	20	6.27±3.50	1.15	0.255
FEV ₁ (%)	27	99±18	20	80±23	3.107	0.003
FVC (%)	27	110±17	20	99±16	2.20	0.034
FEV ₁ /FVC	27	76±7	20	72±7	2.02	0.050
PEF (%) değişkenliği	22	10±9	18	12±11	-0.947	0.350
FEV ₁ (%) artışı	22	7±6	18	11±9	-1.65	0.111
FEV ₁ demutlak değer artışı (ml)	22	164±147	18	242±195	-1.43	0.160
PEF (%)	27	98±21	20	85±19	2.258	0.029
Miniyaşam kalitesi anketi	27	5.42±0.75	20	5.41±0.67	5.42	0.001
VKİ (kg/m ²)	27	30±5	20	30±5	0.477	0.635
Astım süre (ay)	27	55±98	20	75±70	-2.357	0.023
SerumIgE (IU/ml)	27	34±212	20	71±70	1.13	0.263
Serum eozinofil (%)	27	3.05±2.60	20	3.57±3.13	0.637	0.528
Eozinofil mutlak değer (/mm ³)	27	255±242.58	20	281.45±222.20	0.709	0.482

- AKA: Hastalara astım kontrol anketi uygulandı. Her sorunun karşılığı olan puanları toplanıp toplam soru sayısına bölünmesi ile astım kontrol anketi puanı elde edildi. Astım kontrol anketi puanının 1.5 üzeri olması kötü kontrol, 1.5 altında olması iyi kontrol olarak anlamlandırıldı.

Tablo 14: Demografik ve klinik özelliklerin, astım kontrol anketine göre dağılımı.

	AKA<1.5	AKA>1.5	χ^2	p
	n(%)	n(%)		
BPT (+)	11(40.7)	14(70)	2.863	0.091
Cins (kadın)	23(85.2)	18(90)	0.234	0.629
FEV ₁ de %12 artış (+)	3 (13.6)	9(50)	4.622	0.032
FEV ₁ de mutlak değer olarak 200 ml artış (+)	7 (31.8)	12 (66.7)	3.525	0.060
Alerjik rinit (+)	4(14.8)	4(20)	0.214	0.644
Reflü (+)	2(7.4)	2(10)	0.097	0.755
Prick test (+)	9(33.3)	8(40)	0.027	0.870

Astım kontrol anketi iyi kontrol (AKA<1,5) ve kötü kontrol (AKA>1,5) gruplarına göre değerlendirildiğinde FEV₁ yüzdesi, FVC yüzdesi, PEF yüzdesi ve revesibilite pozitif (FEV₁ de %12 ve üzeri artışa göre) değişkenleri yönlerinden anlamlı fark bulundu (p<0.05). Astım kontrol anketine göre kötü kontrolde olanların astım süreleri iyi kontrollü olanlara göre anlamlı olarak daha uzun bulundu (p<0.05).

AKA iyi ve kötü kontrol gruplarına göre değerlendirildiğinde nitrat, nitrikoksit, nitrit, serum IgE, serum eozinofil açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların bronş provakasyon testi pozitif ve negatif gruplarına göre, klinik özelliklerin, nitrat, nitrit, NO düzeyleri ve SFT değerlerinin dağılımı tablo 15 ve tablo 16’da gösterilmiştir.

Tablo 15: Demografik ve klinik özelliklerin, bronş provakasyon testine göre dağılımı.

	BPT Pozitif		BPT Negatif		t	p
	n	Ort±SS	n	Ort±SS		
NO (mikromol/litre)	28	11.97±5.35	26	13.65±6.16	-1.07	0.289
Nitrit (mikromol/litre)	28	5.30±3.23	26	5.55±3.15	-0.29	0.777
Nitrat (mikromol/litre)	28	6.67±4.16	26	8.10±4.15	-1.26	0.212
AKA	25	1.85±1.34	22	0.97±0.74	2.87	0.007
Mini yaşam kalitesi anketi	28	4.74±0.97	26	5.11±0.81	-1.49	0.143
FEV ₁ (%)	28	84±23	26	95±25	-1.65	0.105
FVC (%)	28	101±18	26	107±17	-1.30	0.199
FEV ₁ /FVC	28	72±7	26	76±6	-2.38	0.021
FEV ₁ deki % artış	23	11±7	24	6.9±6.63	2.08	0.043
FEV ₁ de mutlak değer artışı (ml)	23	242±16	24	181±163	1.28	0.207
PEF (%)	28	84±19	26	99±20	-2.80	0.008
Astım süre (ay)	28	71±100	26	38±57	1.84	0.072
Yaş (yıl)	28	42±12	26	46±9	-1.46	0.148
VKİ (kg/m ²)	28	30±5	26	31±5	-1.11	0.273
Serum eozinofil %	28	4.27±3.99	26	2.65±2.25	1.72	0.090
Eozinofil mutlak değeri (/mm ³)	28	333.07±283.17	26	211.5±198.81	2.02	0.049
SerumIgE (IU/ml)	28	116.31±197.27	26	124.33±171.19	0.003	0.998

Tablo 16: Demografik ve klinik özelliklerin, bronş provakasyon testine göre dağılımı.

	BPT Pozitif	BPT Negatif	χ^2	p
	%	%		
Cins (kadın)	85.7	84.6	0.013	0.910
FEV ₁ de % 12 ve üzeri artış (+)	56.5	12.5	8.271	0.004
FEV ₁ de 200 ml ve üzeri artış (+)	69.6	41.7	2.656	0.103
Alerjik rinit (+)	21.4	11.5	0.932	0.334
Reflü (+)	7.1	7.7	0.006	0.939
Prick test (+)	32.1	34.6	0.000	1.000

BPT pozitif ve negatif grupları arasında; FEV₁/FVC, FEV₁ yüzde artışı (%12 ve üzerinde artış), PEF yüzdesi, serum eozinofil mutlak değeri, AKA değişkenleri yönlerinde anlamlı fark bulundu (p<0.05). Buna karşın yaş, VKİ, FEV yüzdesi, FEV₁ mutlak değeri artışı (200 ml ve üzeri artış), nitrat, nitrit, nitrik oksit, serum IgE, serum eozinofil yüzdesi değişkenleri yönlerinden anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

Çalışmaya dahil edilen kontrol grubundaki olguların nitrat, nitrit ve nitrik oksit ile diğer değişkenler arasındaki ilişkileri Pearson ve Spearman korelasyon analizi ile Tablo 17 de gösterilmiştir.

Tablo17: Kontrol grubunda nitrat, nitrit ve NO ile diğer değişkenler arasındaki ilişkilerin dağılımı.

Değişkenler	n	Pearson Korelasyon Katsayıları (r)		
		NO	Nitrit	Nitrat
Yaş (yıl)	42	0.262	0.255	0.138
Cins	42	-0.125	-0.083	-0.060
Yaş (yıl)	42	0.262	0.255	0.138
VKİ (kg/m ²)	42	0.289	0.230	0.183
FEV ₁ (%)	42	0.023	-0.008	0.030
FVC (%)	42	-0.120	-0.001	-0.130
FEV ₁ /FVC	42	0.169	-0.094	0.238
PEF (%)	42	0.237	-0.192	0.369*
SerumIgE (IU/ml)	42	0.200	0.388*	-0.006
Eozinofil mutlak değeri (/mm ³)	42	0.327*	0.041	0.332*
Prick test [†]	42	0.120	-0.280	0.237

[†]: Spearman Korelasyon Analizine göre, *: p<0.05

FEV yüzdesi, FEV₁/FVC, VKİ, serum eozinofil değişkenleri ile NO, nitrit, nitrat arasında istatistiksel olarak önemli ilişki bulunmadı. Ekshal nitritle serum IgE arasında aynı yönde zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Serum eozinofil mutlak değeri ile NO ve nitrat arasında arasında aynı yönde zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. PEF yüzdesi ile nitrat arasında aynı yönde zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu.

Çalışmaya alınan hasta grubunda nitrat, nitrit ve NO ile diğer değişkenler arasındaki ilişki Pearson ve Spearman korelasyon analizi ile tablo 18 ve tablo 19’da gösterilmiştir.

Tablo 18: Hasta grubunda, nitrat, nitrit ve NO ile diğer değişkenler arasındaki ilişkilerin dağılımı.

Değişkenler	n	Pearson Korelasyon Katsayıları (r)		
		NO	Nitrit	Nitrat
Yaş (yıl)	54	0.344*	0.328*	0.227
Astım süre (ay)	47	0.002	0.084	-0.064
VKİ (kg/m ²)	54	0.137	0.193	0.044
Mini yaşam kalitesi anketi	54	-0.052	0.043	-0.105
Astım Kontrol Anketi	47	-0.235	-0.188	-0.183
FEV ₁ (%)	54	0.134	0.057	0.141
FVC (%)	54	0.054	-0.017	0.109
FEV ₁ /FVC	54	0.053	0.054	0.032
PEF (%)	54	-0.026	-0.011	-0.027
PEF (%) değişkenliği	47	-0.032	-0.012	-0.034
FEV ₁ de (%) artış	47	0.190	-0.032	0.280
FEV ₁ de mutlak değer artışı (ml)	47	0.197	-0.065	0.312*
Serum IgE (IU/ml)	54	-0.004	-0.114	0.081
Serum Eozinofil %	54	0.057	-0.079	0.138
Eozinofil mutlak değeri (/mm ³)	54	0.039	-0.117	0.143

*: p<0.05

Tablo 19: Hasta grubunda nitrat, nitrit ve NO ile diğer değişkenler arasındaki ilişkilerin dağılımı.

Değişkenler	n	Spearman Korelasyon Katsayıları (r)		
		NO	Nitrit	Nitrat
BPT	54	0.169	0.039	0.22
Cins	54	0.007	-0.007	0.074
FEV ₁ de %12 ve üzeri artışa göre reversibilite pozitifliği	47	0.118	0.061	0.070
FEV ₁ de 200 ml ve üzeri artışa göre reversibilite pozitifliği	47	0.137	-0.036	0.177
Deri prick test	54	0.108	0.105	0.011
Ev tozu	53	0.052	0.050	-0.026
Hububat polenleri	53	0.054	0.189	-0.091
Ağaç polenleri	53	0.336*	0.264	0.320*
Otlar	53	0.084	0.189	-0.019
Yabani otlar	53	0.190	0.172	0.131
Mantarlar	53	0.251	0.141	0.222
Epitelyum ve tüyler	53	-0.149	-0.104	-0.157
Gıdalar	53	-0.011	-0.059	-0.051

*: p<0.05

FEV₁ yüzdesi, FEV₁ yüzde artışı, FEV₁ de %12 ve üzeri artışa göre reversibilite pozitifliği, FEV₁ de 200 ml ve üzeri artışa göre reversibilite pozitifliği, FEV₁/FVC, PEF %, serum IgE, VKİ, astım kontrol ölçeği, mini yaşam kalitesi anketi, BPT değişkenleri ile NO, nitrit, nitrat arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Hastaların yaşı ile NO ve nitrit düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulundu (p<0.05).

Çalışmaya alınan hasta grubunda AKD ve AKA ile diğer değişkenleri arasındaki ilişkileri Spearman korelasyon analizi ile tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20: Hasta grubunda AKD ve AKA ile diğer değişkenler arasındaki ilişkilerin dağılımı.

Değişkenler	n	Spearman Korelasyon Katsayıları (r)	
		AKD	AKA
NO (mikromol/litre)	47	-0.006	-0.168
Nitrit (mikromol/litre)	47	-0.049	-0.203
Nitrat (mikromol/litre)	47	-0.110	-0.181
FVC (%)	47	-0.131	-0.294*
FEV ₁ (%)	47	-0.269	-0.419*
FEV ₁ /FVC	47	-0.228	-0.300*
PEF (%)	47	-0.283	-0.305*
FEV ₁ de (%) artış	40	0.220	0.212
FEV ₁ de mutlak değer artışı (ml)	40	0.207	0.195
PEF % değişkenliği	40	0.250	0.129
FEV ₁ de %12 ve üzeri artışa göre reversibilite potifliği	40	0.232	0.395*
FEV ₁ de 200 ml ve üzeri artışa göre reversibilite potifliği	40	0.311	0.347*
BPT	47	-0.145	-0.290*
Mini yaşam kalitesi anketi	47	-0.703*	-0.657*
Astım süre (ay)	47	0.191	0.293*
Yaş (yıl)	47	-0.198	-0.243
VKİ (kg/m ²)	47	0.121	-0.046
Cins	47	-0.024	-0.071
Serum IgE (IU/ml)	47	-0.332*	-0.160
Serum Eozinofil (%)	47	-0.083	0.049
Eozinofil mutlak değeri (/mm ³)	47	-0.058	0.079

*: p<0.05

Nitrat, nitrit ve NO ile AKA ve AKD arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Mini yaşam kalitesi anketi ile AKA ve AKD arasında ters yönde kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. SFT, astım süresi ve BPT değişkenleri ile AKA arasında ters yönde zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki

bulundu. Reverzibilite pozitifliği ile AKA arasında aynı yönde zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Serum IgE ile AKD arasında ters yönde zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu.

4.TARTIşMA ve SONUÇ

Astım, sıklığı tüm dünyada ve ülkemizde giderek artan kronik inflamatuvar bir hastalıktır (63). Toplumun büyük bir kısmını etkileyen bu hastalık, tedavi edilebilir olmasına ve uluslararası tedavi rehberleri bulunmasına rağmen acil başvuru ve hastane yatış nedenleri arasında en üst sıralarda yer almaktadır (64). Ayrıca, tüm dünyada hastalık kontrolünün istenen düzeyde olmadığı da dikkat çekmektedir (65-67).

Astım tedavisinin primer amacı hastalıkta uygun kontrolün sağlanmasıdır. Bu da gündüz ve gece semptomlarının en aza indirilmesi, kısa etkili β_2 agonist ihtiyacının azaltılması, böylece hayatı tehdit eden alevlenmelerin önlenmesi ve uzun vadede morbiditenin azaltılması ile sağlanmalıdır (6).

Astımın şiddeti ve astım kontrol seviyeleri birbiri ile ilişkilidir, ancak birbirinden farklı iki durumdur (31). Astımın şiddetine göre yapılan sınıflama tedavi ile ilgili kararların alındığı başlangıç döneminde yararlıdır. Ancak unutmamak gerekir ki astımın şiddeti hem altta yatan hastalığa hem de tedaviye verilen yanıtla bağlıdır (68). Bu nedenle iyi kontrol edilmiş astımı hafif astım, kötü kontrol edilmiş astımı ağır astım olarak yorumlamak ve tedavi stratejilerini bu yaklaşıma bağlı olarak düzenlemek hatalı bir durumdur.

Astımda hava yollarındaki kronik inflamasyon temel patoloji kabul edilmektedir. Hava yolu inflamasyonunun önemi, klinik bulgularla inflamasyon şiddeti arasındaki ilişkinin ortaya konması ve inflamasyonun baskılanmasının belirgin klinik kontrol sağlandığının gösterilmesiyle daha iyi anlaşılmıştır (69,70). Astımlı hastalarda gerek tanının kesinleştirilmesinde gerekse tedavinin etkinliğinin izlenmesinde hava yolu inflamasyonunun takibi önem kazanmaktadır.

Hava yolu inflamasyonunun takibinde indirekt ve direkt göstergeler kullanılabilir. Semptomlar, solunum fonksiyon testleri, bronş hiperreaktivitesi, zirve akım hızı değişkenliği, kan ve idrarda inflamasyon belirteçlerinin tespiti indirekt göstergeleridir. İnvaziv olmamaları en önemli avantajlarıdır fakat doğrudan inflamasyonu gösterememeleri kullanımlarını sınırlamaktadır (60,61). İnfamasyonun

direkt göstergeleri ise; bronş biyopsisi, BAL, balgam, soluk havasında nitrik oksit ve yoğunlaştırılmış soluk havası belirteçleridir.

Biyopsi ve BAL yöntemleri, havayolu inflamasyonunun değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir (71). Ancak invaziv olmaları nedeniyle uygulanması zordur. Ekspirasyon havasında nitrik oksit (NO) ölçümü invaziv olmayan bir yöntem olduğu için sıklıkla kullanılmaktadır. Fraksiyone ekspiratuar NO düzeyleri astımlı hastalarda yüksek bulunmuş, ataklarda belirgin düzeyde arttığı ve steroid tedavisiyle azaldığı gösterilmiştir (62).

Mevcut literatürler incelendiğinde (72-74) astım hastalarının solunum ile havaya verdiği NO konsantrasyonunun sağlıklı insanlara göre yüksek olduğu görülmektedir. Garnier ve ark. (75) yaptığı çalışmada soluk havasındaki NO seviyesinin solunum yolu inflamasyonu için bir marker olduğu, ancak astımın şiddeti hakkında herhangi bir bilgi vermediğini saptamışlardır. Sippel ve arkadaşlarının (76) yaptıkları çalışma, Garnier ve arkadaşlarının (75) bulgularını desteklemekte ve solunum yolu ile havaya verilen nitrik oksitin astım hastalığında yüksek olduğunu, ancak hastalığın şiddeti ile ilişkili olmadığını göstermektedir.

Araştırmalar soluk havasındaki nitrik oksitin inhale kortikosteroidin başlanması veya kesilmesi için gerekli cevabın belirleyicisi olabileceğini göstermiştir (77). Smith ve ark. (78) yaptıkları çalışmada, inhale kortikosteroid dozunun soluk havasındaki nitrik oksit konsantrasyonu kontrol edilerek ayarlandığında, astımın atak sıklığında değişiklik olmadan, inhale kortikosteroid dozunun kümülatif olarak azaldığını saptamışlardır. Bununla birlikte, solunum fonksiyon parametrelerinde, oral prednison kullanımında veya balgamdaki eozinofil seviyesinde önemli farklılıklar olmadığı görülmüştür. Çeşitli çalışmalarda, tedavi gören ve steroid kullanan astım hastalarının solunum ile havaya verdikleri NO miktarı ile balgamdaki NO miktarının azalarak, sağlıklı insanlardaki seviyeye gerilediği saptanmıştır (72, 79, 80). Kharitonov ve Barnes'ın yaptığı çalışmada (81) akut astımlılarda, steroide dirençli astım hastalarında veya inhale steroid dozu azaltılan hastalarda solunum ile havaya verilen NO miktarının arttığı bulunmuştur. Yine Dupont ve ark. (82) tedavi gören hastalardaki NO konsantrasyonu düşük tespit etmişlerdir. Tedavi gören hastalardaki NO konsantrasyonunun düşüşünün nedeni, steroidlerin NOS enzimini inhibe

etmesinden kaynaklanabilir (83). Bazı çalışmalarda (82, 84) steroid tedavisi uygulamasında NO'nun iyi bir belirteç olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da tedavi altında olan astım hastaları ile kontrol grubu arasında yoğunlaştırılmış soluk havasında NO ve nitrat düzeyi farklı bulunmadı ($p>0.05$). Kontrol ve çalışma grubunda soluk havasında NO ve nitrat arasında anlamlı bir farkın bulunmamasının nedeni, hastaların tedavi altında olması ve steroid kullanmaları olabilir.

Havayolu aşırı duyarlılığı, metakolin gibi provakatif ajanın seri halinde dozlarının artarak verilmesinden sonra FEV₁'de %20 azalmaya neden olan provakatör konsantrasyonu (PC₂₀) ile ölçülür. Bronşlarla ilgili bu işlemler zaman alıcı ve pahalıdır, astım yönetiminde kesin yerleri henüz belli değildir (85). Deykin ve ark. (86) yaptıkları çalışmalarında inhale kortikosteroid kullanan hastalarda astım kötüleşmesinin belirleyicisi olarak PC₂₀'yi tatminkar bulmamışlardır. Sont ve ark. (87) kortikosteroid dozu havayolu aşırı cevaplılığına göre ayarlanarak verilmiş astımlı hastalarda daha iyi klinik kontrol ve subepitelyal retiküler katman kalınlığında daha fazla azalma rapor etmişlerdir. Covar ve ark. (88), Motomura ve ark. (89) yaptıkları çalışmada BPT ile FeNO arasında korelasyon oluşunu tespit ederken, Giudice ve ark (90), Yoshihiro ve ark. (91) BPT ile FeNO arasında ilişki saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda da BPT pozitif olan grupta, daha kötü astım kontrolü ve daha yüksek serum eozinofil mutlak değeri saptanırken, FEV₁/FVC ve PEF yüzdesi değerleri daha düşük bulundu. Metakolin bronkoprovakasyon testi pozitif olan grupta negatif olan gruba göre, reverzibilite pozitifliği daha fazla bulundu ($p<0.05$). Metakolin bronkoprovakasyon testi pozitif olan grupla negatif olan grup arasında nitrat, nitrit, NO açısından önemli fark saptanmadı ($p>0.05$). Bu sonuçlar antienflamatuar tedavi alan astım hastalarının soluk havasında NO ve ürünlerinin konsantrasyonunun, bronş aşırı duyarlılığını değerlendirmede yardımcı olamayacağını düşündürmüştür.

Rehberler astımlı hastaların periyodik değerlendirme ve astım kontrol takibinde semptomların değerlendirilmesine ek olarak pulmoner fonksiyonların da değerlendirilmesinin önemini vurgulamakta ve düşük FEV₁ değerinin astımın ciddi derecede kötüleştiğini göstermektedir (92). Bazı çalışmalarda astımlı hastalarda FeNO ve akciğer fonksiyon testleri arasında korelasyon saptanmıştır (88,93). Bazı

çalışmalarda FeNO'nun astımı değerlendirmede solunum fonksiyon testlerinden (FEV₁ ve PEF) daha iyi olduğu görülmüştür (94,95). Spergel ve ark. yaptıkları çalışmada astımlı hastaların bir aylık semptom skorunun NO ile FEV₁' den daha kuvvetli korelasyon gösterdiği fakat semptom skorundan bağımsız olarak NO ile FEV₁ arasında ilişki olmadığı izlenmiştir (96). Battaglia ve ark. yaptıkları çalışmada ise NO, vital kapasite ve FEV₁ ile ilişkili bulunmuştur (97). Philippe ve ark. (98) hafif ve orta derece persistan astımlı çocuklarda ekspire edilen havadaki NO'nun, akciğer fonksiyon parametreleri ve astım kontrolü ile ilişkisinin ekshale CO ve EBC asiditesi parametrelerinden daha anlamlı olduğu sonucuna varmışlardır. Bununla birlikte astımı olan çocuklarla kontrol grubu arasında ekspire edilen NO, CO ve EBC asitidesi bakımından fark görmemişlerdir. Bizim alışmamızda ise solunum fonksiyon parametreleri ile AKA ve AKD arasında anlamlı ilişki bulunurken NO ve ürünleri arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Rehberler PEF lmlerinin tanıdan ziyade astımın takibinde daha faydalı olduğunu vurgulamaktadır (92). Mekanik veya elektronik aletlerle elde edilen PEF lmleri hava yolu obstrüksiyonun varlığı ve ağırlığı konusunda kantitatif ve anlamlı bir değerlendirme yapılabilmesine yardımcı olur. PEF lmleri efor ve teknik bağımlı olduğu için tekniğin sürekli takip edilmesinin yanısıra, hastalar başlamadan önce bu konular hakkında bilgilendirilmeye ihtiyaç duyarlar. Astımlı hastaların PEF'e göre takibinin, semptoma dayalı takipten daha iyi sonuçlar verdiği araştırmalarda tam olarak gösterilememiştir (92). Her iki yöntem hastalara iyi öğretildiğinde ve doğru uygulandığında etkin olabilir (99,100). Çalışmamızda PEF yüzdesi ile AKA ve AKD arasında anlamlı ilişki saptanırken, NO ile PEF arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Astımda klinik kontrolü değerlendirmek amacıyla onaylanmış çeşitli testler bulunmaktadır. Bu testler basit, pratik, tekrarlanabilir olmalı ve astım kontrolünü gösterebilmelidir. Bu amaçla geçerliliği ve güvenirliliği kanıtlanmış testler AKT (24), AKA (25), ATDA (26) ve AKPS'dir (27). Bizim alışmamızda NO ve NO rnleri ile karşılaştırmak üzere, AKA ve GINA kriterine göre AKD kullanıldı.

şimdiye kadar FeNO'nun astım kontrol düzeyini tamamen yansıttığı gösterilememesine rağmen, yararlı olacağı belirtilmektedir (101-103). Khalili ve ark.

(104) yaptıkları çalışmada soluk havası NO seviyesi ile AKA, AKT, NAEPP ve AKD arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır. Kaminsky ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, tedavi almakta olan astım hastalarının takibinde AKA ve solunum fonksiyon testlerinde değişiklik olmadığı halde FeNO düzeyinde anlamlı azalma olduğunu göstermişlerdir (105). Bizim çalışmamızda da astımlı hastalarda yoğunlaştırılmış soluk havasında NO ve ürünleri ile karşılaştırmada kullanılan AKA ve AKD arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bununla birlikte astım kontrolünü değerlendiren AKA ve AKD ile Mini Yaşam Kalitesi Anketi arasında anlamlı ilişki gözlenmiştir. Bu bulgular astım kontrolünü değerlendirmede mevcut jenerik kontrol testlerinin yeterli olduğunu buna karşın yoğunlaştırılmış soluk havasındaki NO ve NO ürünlerinin astım kontrolünü değerlendirmede yetersiz kaldığını düşündürmüştür.

Allerjenler ile yapılan deri testleri allerjik duyarlanmanın belirlenmesinde ilk sırada kullanılan tanısal yöntemdir. Serumda spesifik IgE ölçümü güvenilirlik açısından deri testlerinden daha üstün değildir ve daha pahalıdır. Allerjik duyarlanmayı değerlendirmek için kullanılan testlerin başlıca sınırlı yönleri, pozitif bir test sonucunun mutlaka hastalığın allerjik olduğu ya da astıma yol açtığı anlamına gelmediğidir. Serum total IgE değerlerinin ölçülmesi de atopide tanısal bir değer taşımamaktadır. Yapılan birçok çalışmada atopik kişilerde FeNO düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. İtalya’da yapılan bir çalışmada FeNO düzeyini etkileyen faktörlerden birinin de atopi olduğu vurgulanmıştır (106). Zietkowski ve ark. (107) çalışmasında da allerjik astımlı hastalarda FeNO seviyesi nonallerjik astımlı hastalardan daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda prick testi pozitif olan grupla olmayan grup arasında yoğunlaştırılmış soluk havasında NO ve ürünleri, AKD, AKA , BPT ve akciğer fonksiyon testleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

Obezitenin astım için bir risk faktörü olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (6,108,109). Astımlı hastaların kilo kaybettikçe astım semptomları ve şiddetinde azalma bildirilmiştir. Bundan yola çıkılarak obezitenin hem astım gelişimine predispozan faktör olduğu hem de astım kontrolünü zorlaştırdığı öne sürülmüştür (110). Lavoie ve arkadaşlarının çalışmasında astım şiddetinden bağımsız olarak VKİ

arttıkça daha düşük Astım Kontrol Anket Skorları ve Astım Yaşam Kalitesi Anketi Skorları elde edilmiştir. Bu sonuçlarla VKİ arttıkça astım kontrolünün azaldığını saptamışlardır (111). Maniscalco ve ark. yaptıkları çalışmada obesite ile FENO düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (112). Çalışmamızda yoğunlaştırılmış soluk havasındaki NO ve ürünleri ve ilginç olarak hasta grubu ile kontrol grubu arasında VKİ açısından fark bulunmamıştır. Buna ek olarak, AKA ve AKD değerlerine göre kontrol altında olanlarla olmayanlar arasında VKİ açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgular obesitenin yoğunlaştırılmış soluk havasına etkisinin NO ve ürünleri dışındaki başka parametrelerle ilişkili olabileceğini ayrıca obesitenin astım kontrolün üzerine etkisinin farklı toplum ve ırklarda değişik olabileceğini düşündürmüştür.

Yaşla soluk havasında NO arasındaki ilişki tartışmalıdır. Yapılan bazı çalışmalarda, yaşla birlikte FeNO'nun arttığı gözlenmiştir (113,114). Buna karşın diğer bir çalışmada ise FeNO'nun yaşla belirgin bir ilişkisi olmadığı görülmüştür (115). Çalışmamızda ise yaş ile yoğunlaştırılmış soluk havasındaki NO ve nitrit seviyesi arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda, antienflamatuvar tedavi alan astımlı hastalarla sağlıklı kontroller arasında yoğunlaştırılmış soluk havasında NO açısından fark saptanmamıştır. Ayrıca hasta grubunda yoğunlaştırılmış soluk havasında NO ve ürünleri düzeyi ile astım kontrolü arasında ilişki bulunamamıştır. Bu bulguların hastaların antienflamatuvar tedavi kullanmaları ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Buna karşın astım hastalarında akciğer fonksiyon testleri, AKD, AKA , BPT ve Mini Yaşam Kalitesi Anketi arasında ilişki saptanması, astım hastalarının takibinde hastalığı değişik yönlerden değerlendiren kompakt ve noninvaziv ölçeklerin kullanılmasının daha uygun ve maliyet açısından etkin olacağını düşündürmüştür.

6. KAYNAKLAR

1. Türktaş H, Türktaş İ, Astma. Bozkır Matbaacılık, Ankara 1998.
2. Wark PA, Gibson PG. Clinical usefulness of inflammatory marker in asthma. J Respir Med 2003;2(1):11-9.
3. Beasley R. The Global Burden of Asthma Report, Global Initiative for Asthma (GINA). (Available from www.ginasthma.org 2004.)
4. Masoli M, Fabian D, Holt S et all. The global burden of asthma:executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Allergy 2004;59(5):469-78.
5. Kalyoncu F. Ulusal Verilerle Astma: Epidemiyoloji. Kalyoncu AF, Türktaş H (ed), Ankara 1999, S: 8-38.
6. Global Initiative For Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. National Institute Of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. Revised 2006.
7. Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi (Koordinatör Toraks Derneği), Toraks Dergisi 2000;1:4-7.
8. Yan DC, Ou LS, Tsai TL et all. Prevalence and severity of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in 13 to 14-year-old children in Taipei, Taiwan. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;95(6):579-85.
9. Garcia-Marcos L, Quiros AB, Hernandez GG et all. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phase 1 and 3) in Spain. Allergy 2004;59(12):1301-307.
10. Chung F Fabbri LM. Asthma, European Respiratory Monograph, European Respiratory Society Journals ltd, 2003.

11. Kalyoncu F. Bronş astması.1. baskı. Atlas Matbaacılık, Ankara 2001.
12. Türkteş İ, Selçuk ZT, Kalyoncu AF. Prevalence of asthma associated symptoms in Turkish Children. Turk J Pediatr 2001; 43:1-11.
13. Kalyoncu AF, Karakoca Y, Demir AU et al Prevalence of asthma and allergic disease in Turkish university students in Ankara. Allergy Immunopathol1996;24:152-5.
14. Çelikel S, Karakaya G. Astım: Çöplü L. Kaya A. (Ed.). Solunum Hastalıkları Ankara: Poyraz yayıncılık 2007 : 74-87.
15. Li JTC, O'Connell EJ. Clinical evolution of asthma. Ann Allergy asthma Immunol 1996;76:1-14.
16. McFadden ER, Gilbert IA. Asthma. N Engl J Med 1992;327:1928-37.
17. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J 2005;26(5):948-68.
18. Rumbak MJ, Self TH. A diagnostic approach to difficult asthma. Clin Chest Med 1984;5:557-65.
19. Dalton AM. A review of radiological abnormalities in 135 patients presenting with acute asthma attacks. Arch Emerg Med 1991;8:36-40.
20. Christine A, Sorkness PharmD. Traditional and New Approaches to Asthma Monitoring Respir Care 2008;53(5):593-99.
21. Guidelines for the diagnosis and management of asthma: update on selected topics 2002. NIH publication 02-5075. Bethesda (MD): National Heart Lung and Blood Institute, National Institutes of Health; 2002.
22. Pappas G, Hadden WC, Kozak LJ et al. Potentially avoidable hospitalizations: inequalities in rates between US socioeconomic groups. Am J Public Health 1997;87:811-6.

23. Fuhlbrigge AL, Adams RJ, Guilbert TW et al. The burden of asthma in US: level and distribution are dependent on interpretation of the National Asthma education and Prevention Program Guidelines. *Am J Respir Crit care Med* 2002; 166:1044-49.
24. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:59-65.
25. Juniper EF, Buist AS, Cox FM et al. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest* 1999;115:1265-70.
26. Vollmer WM, Markson LE, O'Connor E 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.
27. Boulet LP, Boulet V, Milot J. How should we Quantify asthma control? A proposal. *Chest* 2002; 122(6):2217-23.
28. Frank L. U. Review of the NAEPP 2007 Expert Panel Report (EPR-3) on Asthma Diagnosis and Treatment Guidelines. *J Manag Care Pharm.* 2009 15(3):284-8.
29. Leung TF, Li CY, Yung E et al. Clinical and Technical Factors Affecting Ph and Other Biomarkers in Exhaled Breath Condensate. *Pediatric Pulmonology* 2006;41: 87-94.
30. Reynolds H.Y. Use of bronchoalveolar lavage in humans-past necessity and future imperative. *Lung* 200; 178: 271-93.
31. Jeffery. P.K. Biopsy markers of airway inflammation and remodelling. *Respi. Med* 200; 94: 9-15

32. Holz O, Kips J. Update on sputum methodology. *Eur. Respir. J.* 200;16: 355-59.
33. Yates D.H. Role of exhaled nitric oxide in asthma. *Immuno Cell Biol* 2001; 79: 178-90.
34. Mutlu G.M. Collection and analysis of exhaled breath condensate in humans. *Am. J. Respir.Crit. Care Med* 2001; 164: 731-37.
35. Fairchild C. Stampfer J. Particle concentration in exhaled breath. *Am Ind Hyg Assoc J* 1987;48:948-49.
36. Corradi M, Rubinstein I, Andreoli R et all. Aldehydes in exhaled breath condensate of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 May 15;167(10):1380-86.
37. Hunt J, Charlottesville MD Va Exhaled breath condensate: An evolving tool for non-invasive of lung disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 28-34
38. Corradi M Comparison between exhaled and sputum oxidative stress biomarkers in chronic airway inflammation. *Eur Respir J* 2004; 24:1011-17.
39. Ignarro LJ, Byrns RE, Buga GM et all. Endothelium-derived relaxing factor from pulmonary artery and vein possesses pharmacologic and chemical properties identical to those of nitric oxide radical *Circ Res* 1987; 61(6): 66-79.
40. Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG et all. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem Biophys Res Commun.* 1991;181(2):852-57.
41. Ashutosh K. Nitric oxide and asthma: a review. *Opin Pulm Med* 2000;6:21-5.
42. Oğuzülgen İK, Türктаş H, Erbaş D. ve ark. Stabil astımda ekspirasyon havasındaki nitrik oksit düzeyini etkileyen faktörler. *Toraks Dergisi.* 2002;3:232-35.

43. Özkan M, Yekseköl İ. Nitrik Oksit ve Akciğer Toraks Dergisi 2003;4:88-94
44. Oguzulgen IK, Turktas H, Erbas D et all. Airway inflammation in premenstrual asthma. J Asthma. 2000;39:517-22.
45. Oğuzülgen İK, Turктаş H, Levent E ve ark. Akut astma atağındaki hastalarda ekshale nitrik oksit ölçümü. Tuberküloz ve Toraks Dergisi 1999;47:259-64.
46. Oğuzülgen İK. Hava yolu hastalıklarında ekspirasyon havasındaki inflamasyon göstergeleri. Toraks Dergisi. 2000;1:65-70.
47. Turktas H, Levent E, Oguzulgen IK et all. Effects of inhaled budesonide and nedocromil sodium on exhaled nitric oxide levels in mild asthmatic patients. Gazi Med J 1998;4:167-71.
48. Olin AC, Alving K, Toren L. Exhaled nitric oxide: relation to sensitization and respiratory symptoms. Clin Esp Allergy. 2004;34:221-26.
49. Louis R, Lau LC, Bron AO et all. The relationship between airways inflammation and asthma severity. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:9-16.
50. Vignola AM, Chanez P, Campbell Am et all. Airway inflammation in mild intermittent and in persistent asthma. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157(2):403-409.
51. Massaro AF, Gaston B, Kita D et all. Expired nitric oxide levels during treatment of acute asthma. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:800-803
52. Jatakanon A, Kharitonov S, Sim L et all. Effect of differing doses of inhaled budesonide on markers of airway inflammation in patients with mild asthma. Thorax 1999;54:108-14.

53. Kharitonov SA. Exhaled nitric oxide and carbon monoxide in asthma. *Eur Respir Rev* 1999;68:212-18.
54. Payne D. Nitric oxide in allergic airway inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:133-37.
55. Van Den Toorn LM, Prins JB, Overbeck SE et al. Adolescents in clinical remission of atopic asthma have elevated exhaled nitric oxide levels and bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:953-57
56. Gratziau C, Rovina N, Makris M et al. Breath markers of oxidative stress and airway inflammation in Seasonal Allergic Rhinitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008;21(4):949-57.
57. Gratziau CK, Lignos M, Dassiou M et al. Influence of atopy on exhaled nitric oxide in patients with stable asthma and rhinitis. *Eur Respir J* 1999;14:897-901.
58. Ho L, Wood FT, Robson A et al. Atopy influences exhaled nitric oxide levels in adult asthmatics. *Chest* 2000;118:1327-31.
59. Bayram H. Hava yolu inflamasyonun değerlendirilmesi. In: Mirici AN, Yıldız F (eds). *Göğüs Hastalıklarında Tanı Yöntemleri-2*: Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş. İstanbul 2003;137-74.
60. Findley LJ, Sahn SA. The value of chest roentgenograms in acute asthma. *Clin Radiol* 1981;32:281-82.
61. Kinsella M, Müller NL, Staples C et al. Hyperinflation in asthma and emphysema; assessment by pulmonary function testing and CT. *Chest* 1988;94:286-89.

62. Hansell DM. Diseases of the airways. In: Armstrong P, Wilson AG, Dee P, Hansell DM. Imaging of the diseases of the chest. 3rd ed. London: Mosby 2000;16: 893-948.
63. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B et al. Williams H; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006 26;368(9537):733-43.
64. Chapman KR. Impact of 'mild' asthma on health outcomes: findings of a systematic search of the literature. *Respir Med* 2005 Nov;99(11):1350-62.
65. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB et al. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000;16(5):802-7.
66. Sekerel BE, Gemicioğlu B, Soriano JB. Asthma insights and reality in Turkey (AIRET) study. *Respir Med* 2006;100(10):1850-4.
67. Vermeire PA, Rabe KF, Soriano JB et al. Asthma control and differences in management practices across seven European countries. *Respir Med* 2002;96(3):142-9.
68. Tarlo SM, Liss GM. Occupational asthma: an approach to diagnosis and management. *CMAJ* 2003;168(7):867-71.
69. Louis R, Lau LC, Bron AO et al. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:9-16.
70. Lim S, Jatakanon A, John M et al. Effect of inhaled budesonide on lung function and airway inflammation. Assessment by various inflammatory markers in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(1):22-30.

71. Sade K, Kivity S. Nitric oxide in asthma. *Isr Med Assoc J* 2002;4:196-99.
72. 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;22:453-56.
73. Kanazawa H, Shoji S, Yoshikawa T. et al. Increased production of endogenous nitric oxide in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 1998;28:1244-50.
74. Jongste JC. Surrogate markers of airway inflammation: inflammometry in paediatric respiratory medicine. *Paediatr Respir Rev* 2000;1: 354–60.
75. Garnier P, Fajac I, Dessanges JF et al. Exhaled nitric oxide during acute changes of airways calibre in asthma. *Eur Respir J* 1996;9:1134-8.
76. Sippel JM, Holden WE, Tilles SA et al. Exhaled nitric oxide levels correlate with measures of disease control in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:645-50.
77. Taylor DR. Nitric oxide as a clinical guide for asthma management (review). *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(2):259–62.
78. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP et al. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005;352(21):2163–73.
79. Agusti AG, Villaverde JM, Togo B et al. Serial measurements of exhaled nitric oxide during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999;14:523-28.
80. Tsujino I, Nishimura M, Kamachi A et al. Exhaled nitric oxide--is it really a good marker of airway inflammation in bronchial asthma? *Respiration* 2000;67:645-51.

81. Kharitonov SA, Barnes PJ. Clinical aspects of exhaled nitric oxide. *Eur Respir J* 2000;16:781-92.
82. Dupont LJ, Rochette F, Demedts MG et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway hyperresponsiveness in steroid-naïve patients with mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:894-98.
83. Kharitonov SA, Yates DH, Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:454-57.
84. Beck-Ripp J, Griesse M, Arenz S et al. Changes of exhaled nitric oxide during steroid treatment of childhood asthma. *Eur Respir J* 2002;19(6):1015-19.
85. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(1):309–29.
86. Deykin A, Lazarus SC, Fahy JV et al. Sputum eosinophil counts predict asthma control after discontinuation of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(4):720–27.
87. Sont JK, Willems LN, Bel EH et al. AMPUL Study Group. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. *Am J Respir Care Med* 1999;159:1043–51.
88. Covar RA, Szeffler SJ, Martin RJ et al. Relations between exhaled nitric oxide and measures of disease activity among children with mild-to moderate asthma. *J Pediatr* 2003;142:469–75.

89. Motomura C, Odajima H, Tezuka J, Murakami Y et al. Effect of Age on Relationship Between Exhaled Nitric Oxide and Airway Hyperresponsiveness in Asthmatic Children. *Chest* August 2009 136:519-25.
90. del Giudice MM, Brunese FP, Piacentini GL et al. Fractional exhaled nitric oxide (FENO), lung function and airway hyperresponsiveness in naïve atopic asthmatic children. *J Asthma*. 2004;41(7):759-65.
91. Yoshihiro N, Yoko Y, Yoshikazu K et al. Bronchial Hyperresponsiveness and Exhaled Nitric Oxide in Patients with Cardiac Disease. *Respiration* 2001;68:41-45.
92. Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda MD: National Institutes of Health, National Asthma Education and Prevention Program; 2007. NIH Publication No. 08-4051. Available from <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf>. Accessed February 12, 2008.
93. Rosias PP, Dompeling E, Dentener MA et al. Childhood asthma: exhaled markers of airway inflammation, asthma control score, and lung function tests. *Pediatr Pulmonol* 2004;38:107–14.
94. Baptist AP, Khan FI, Wang Y et al. Exhaled nitric oxide measurements in hospitalized children with asthma. *J Asthma* 2008;45(8):670–74.
95. Baptist AP, Sengupta R, Pranathiageswaran S et al. Evaluation of exhaled nitric oxide measurements in the emergency department for patients with acute asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(5):415–19.
96. Spergel JM, Fogg MI, Bokszezanin-Knosala A. Correlation of exhaled nitric oxide, spirometry and asthma symptoms. *J Asthma* 2005;42(10):879-83

97. Battaglia S, den Hertog H, Timmers MC et al. Small airways function and molecular markers in exhaled air in mild asthma *Thorax* 2005;60:639-44.
98. Philippe P.R. Rosias MD, Dompeling E et al. Childhood Asthma: Exhaled Markers of Airway Inflammation, Asthma Control Score, and Lung Function Tests *Pediatric Pulmonology* 2004; 38:107–14.
99. Wensley D, Silverman M. Peak flow monitoring for guided self-management in childhood asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(6):606–12.
100. Buist AS, Vollmer WM, Wilson SR et al. A randomized clinical trial of peak flow versus symptom monitoring in older adults with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(10):1077–87.
101. Bush A, Eber E. The value of FeNO measurement in asthma management: the motion for Yes, it's NO- or, the wrong end of the Stick! *Pediatr Res Rev* 2008;9:127–31.
102. Pijnenburg MW, Bakker EM, Hop WC et al. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172: 831–36.
103. Proud D. Nitric oxide and the common cold. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:37–42.
104. Khalili B, Boggs PB, Shi R et al. Discrepancy between clinical asthma control assessment tools and fractional exhaled nitric oxide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101(2):124-29.
105. Kaminsky DA, Rice AA, Bissonette M et al. Exhaled nitric oxide decreases in association with attendance at an asthma summer cAMP. *J Asthma* 2008;45(5):415-19.
106. Cibella F, Cuttitta G, Grutta S et al. Factors that influence exhaled nitric oxide in Italian schoolchildren. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:407–12.

107. Zietkowski Z, Bodzenta-Lukaszyk A, Tomasiak MM et al. Comparison of exhaled nitric oxide measurement with conventional tests in steroid-naive asthma patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16(4):239-46.
108. Beuther D, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:112-19.
109. Shore SA, Fredberg JJ. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:925-27.
110. Vieira V, Ronana AM, Windt MR, Tagliaferro AR. Elevated atopy in healthy obese women. *Am J Clin Nutr* 2005;82:504-509.
111. Lavoie KL, Bacon SL, Labrecque M. Higher BMI have higher asthma control questionnaire scores, indicative of worse asthma control, independent of asthma severity. *Respir Med* 2006;100:648-57.
112. Maniscalco M, Zedda A, Faraone S et al. Weight loss and asthma control in severely obese asthmatic females. *Respir Med* 2008;102:102-8.
113. Olin AC, Rosengren A, Thelle DS et al. Height, age, and atopy are associated with fraction of exhaled nitric oxide in a large adult general population sample. *Chest* 2006;130(5):1319-25.
114. Olin AC, Andelid K, Vökgren J et al. Single breath N₂-test and exhaled nitric oxide in men. *Respir Med* 2006;100(6):1013-19.
115. Tsang KW, Ip SK, Leung R, Tipoe GL et al. Exhaled nitric oxide: the effects of age, gender and body size. *Lung* 2001;179(2):83-91.