



**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUKLARDA AKUT ASTİM ATAĞINDA
PLAZMA VE İDRAR TOTAL NİTRİT
DÜZEYLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Metin KARÇİN
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Ercan KÜÇÜKOSMANOĞLU**

Aralık 2008

ÖNSÖZ

Gaziantep Üniversitesi Rektörü ve aynı zamanda Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı saygıdeğer hocam Prof. Dr. M. Yavuz COŞKUN'a,

Birlikte çalışmaktan büyük onur duyduğum Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı sevgili hocam Prof. Dr. Ayşe BALAT'a,

Tez çalışmamda bilgi ve deneyimini esirgemeyen Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji Bilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Özlem KESKİN'e

Laboratuar imkanlarını sunan Kocaeli Üniversitesi Tıp Fak. Biyokimya A.D. öğretim üyesi Doç. Dr. B. Mustafa ÇEKMEN'e

Asistanlık eğitimim süresince kaliteli bir şekilde yetişmem için yakın ilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini bizlere aktarmak için fazlasıyla çaba ve hoşgörü sarfeden, mesleki, etik ve insani değerlerini her zaman örnek alacağım, tez hocam Yrd. Doç. Dr. Ercan KÜÇÜKOSMANOĞLU'na

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, sürekli olarak tecrübelerinden faydalandığım ve yetişmemde büyük emeği geçen tüm hocalarıma,

Tez çalışmamda desteklerini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Abuzer ÇELEKLİ'ye, Hasan GÖKMEN'e ve Emine YILMAZ'a

Birlikte büyük bir uyum ve zevkle çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma ve hastane çalışanlarına,

Bugünlere gelmemde emeği geçen ve sevgileriyle her zaman yanımda olan aileme, sevgisini sürekli yanı başımda hissettiğim ve sonsuz saygı duyduğum sevgili eşim Dr. F. Esin KARÇİN'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Metin KARÇIN
Aralık 2008

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
KISALTMALAR	VI
TABLO LİSTESİ	VIII
ŞEKİL LİSTESİ	IX
GRAFİK LİSTESİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Astım Bronşiale	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etiyoloji	4
2.1.2.1. Konak Faktörleri	4
2.1.2.2. Çevresel Faktörler	5
2.1.3. Patogenez	7
2.1.3.1. Astımda Havayollarında Bulunan Enflamatuvar Hücreler	7
2.1.3.2. Astımda Havayollarında Bulunan Yapısal Hücreler	8
2.1.3.3. Astımda Önemli Medyatörler	8
2.1.4. Patofizyoloji	9
2.1.5. Klinik Tanı	11
2.1.5.1. Tıbbi öykü	12
2.1.5.2. Fizik muayene	13
2.1.5.3. Tanı ve izleme testleri	13
2.1.5.4. Ayırıcı tanı	16
2.1.6. Astım Tedavisi	17
2.1.7. Astım Alevlenmeleri	20
2.1.7.1. Değerlendirme	20
2.1.7.2. Tedavi	23
2.2. Nitrik Oksit	24

2.2.1. NO ve Bronkodilatasyon	26
2.2.2. NO, Pulmoner ve Bronşial Dolaşım	26
2.2.3. NO ve Enflamasyon	27
2.2.4. NO ve Astım	28
3. GEREÇ ve YÖNTEM	29
3.1. Hasta Seçimi ve Örnek Alınması	29
3.2. NO Çalışma Tekniği	30
3.2.1. Kullanılan Reaktifler	31
3.2.2. Deneyin Yapılışı	32
3.3. İstatistiksel Analiz	33
4. BULGULAR	34
4.1. Sosyodemografik Özellikler	34
4.2. Hasta Grubunun Özellikleri	35
4.3. Plazma ve İdrar Total Nitrit Düzeyleri	39
4.4. Hasta Grubunun Özelliklerine Göre Plazma ve İdrar Total Nitrit Düzeyleri	44
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ	55
7. KAYNAKLAR	56

ÖZET**ÇOCUKLARDA AKUT ASTIM ATAĞINDA
PLAZMA VE İDRAR TOTAL NİTRİT
DÜZEYLERİ**

Dr. Metin Karçin, Uzmanlık Tezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Tez Yöneticisi: Yrd. Doç. Dr. Ercan Küçükosmanoğlu
Aralık 2008

Nitrik oksit enflamatuvar koşulların değişmesinde, düzenleyici ve yönlendirici rol oynayan önemli bir moleküldür. Yarılanma ömrü kısa olan nitrik oksit hızla metabolitlerine dönüşür. Çalışmamızda kronik enflamatuvar havayolu hastalığı olan Astım Bronşiale’de hastaların atak döneminde ve rahat oldukları dönemde plazma ve idrar total nitrit düzeylerine bakarak, nitrik oksidin plazma ve idrar düzeyleri ile astım arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık.

Çocuk allerji polikliniğinde izlenmekte olan ve akut astım atağı bulgularıyla başvuran 28 hastadan kan ve idrar örnekleri toplandı. Hastaların atak şiddeti, astım kontrol düzeyi, allerji deri testi; serum IgE, eozinofil yüzdesi ve spesifik IgE düzeyleri belirlendi. Atak nedeni olabilecek risk faktörleri, ev içi risk faktörleri, ailede atopik hastalık öyküsü ve hastada diğer atopik hastalık öyküsü sorgulandı. Aynı gruptan bir ay sonra yeniden kan ve idrar örnekleri toplandı. Ayrıca çocuk polikliniğine başvurup, kronik bir hastalığı olmayan 20 çocukta kontrol grubunu oluşturdu.

Çalışma grubunda atak anındaki plazma ve idrar total nitrit düzeyleri, rahat döneme göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (her ikisinde $p < 0.001$). Atak anında ki plazma ve idrar total nitrit düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (her ikisinde $p < 0.001$). Ataktan bir ay sonraki rahat dönemde plazma ve idrar total nitrit düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (her ikisinde $p = 0.001$).

Akut astım atağında soluk verme havasında yüksek bulunan NO’nun iNOS aktivitesi sonucu olduğu ve bunun enflamasyonu yansıttığı bilinmektedir. Plazma ve idrarda nitrik oksid düzeylerinde anlamlı düşüklüğün ise akut astım atağı sırasında alveolar hipoksi nedeniyle eNOS ve enflamasyona bağlı olarak nNOS aktivitesindeki azalmadan kaynaklandığı kanaatine ulaştık.

Anahtar Kelimeler: Astım atağı, Nitrik oksit, Total nitrit

ABSTRACT**PLASMA AND URINE TOTAL NITRITE LEVELS
IN ACUTE ATTACK OF ASTHMATIC
CHILDREN**

Dr. Metin KARÇIN

Residency Thesis, Department of Pediatrics

Supervisor: Ass. Prof. Dr. Ercan KÜÇÜKOSMANOĞLU

December 2008

NO is an important molecule to change inflammatory environment. It is an important molecule that has a regulator and oriented role. The serum half time of NO is short so that it rapidly converts into its metabolites. In our study patients with chronic inflammatory airway disease are observed in attack and nonsymptomatic period. Their plasma and urine nitrite levels are determined. We try to find out relationship between asthma and plasma NO, urine NO levels.

Blood and urine specimens from 28 patients are collected from patients who is at attack. Attack severity, asthma control level, skinprick test, serum IgE levels are determined. The risk factors that can be responsible for attacks, indoor risk factors, family atopic disease history, other atopy histories are interrogated. Blood and urine specimen were collected one month later from same patients. 20 children for control group are collected from pediatric department who don't have a chronic disease.

In study group plasma and urine total nitrite levels from patients who are in attack are found significant than the levels at nonsymptomatic period of the same patients (both $p < 0.001$). In study group plasma and urine total nitrite levels from patients in attack are found significantly lower than control group ($p < 0.001$). Plasma and urine total nitrite levels are significantly lower than control group at nonsymptomatic period of one month's later after at attack tack (Both $p = 0.001$)

Exhaler NO's found as a result of iNOS activity at acute asthma and it's known that this reflects the inflammation. In acute asthma attack the significant descent of plasma and urine nitric oxide levels are related to decrease in nNOS activity due to alveolar hypoxia that's caused by eNOS and inflammation

Key words: Attack of asthma, Nitric oxid, Total nitrite

KISALTMALAR

BHR	Bronşial hiperreaktivitesi
cGMP	Siklik guanin monofosfat
dp	Dermatophagoides pteronyssinus
df	Dermatophagoides farinea
ECP	Eozinofilik katyonik protein
EDRF	Endotelial Deriated Relaxing Faktor (endotelial kökenli gevşetici faktör)
eNOS	Endotelial kaynaklı nitrik oksit sentaz
FAD	Flavin adenine dinukleotid
FeNO	Fraksiyonel ekshaler nitric oksid
FEV1	Forced expiratory volume in 1Second (Birinci saniyedeki zorlu expiratuvar hacim)
FMN	Flavin mononükleotid
FVC	Forced vital capacity (Zorlu vital kapasite)
GINA	Global Initiative for Asthma
GM-CSF	Granülosit–Makrofaj koloni stimüle edici faktör
IFN	Interferon
iNOS	İndüklenmiş nitrik oksit sentaz
IgE	İmmunglobulin E
IL	Interlökin
ISAAC	International Study for Asthma and Allergies in Childhood
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LT	Lökotrien
mRNA	Mesajcı ribonükleik asit
NADP	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NANC	Non adrenerjik non kolinerjik
NED	N-Naphthylethylene daimine
nNOS	Nöral kaynaklı nitrik oksit sentaz
NO	Nitrik oksit
NSAI	Non-Steroid Antiinflamatuvar
PAF	Platet activeting faktör (Trombosit aktive edici faktör)

PEF	Peak ekspiratuar flow (Tepe akım hızı)
PG	Prostoglandin
RSV	Respiratuar sinsisyal virus
Th	T helper
TNF	Tumor nekroz faktörü
TX	Tromboxan
SRS-A	Slow reaction substance of anaphylaxis

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Astım kontrol düzeyleri

Tablo 2. Astım alevlenmelerinin şiddeti

Tablo 3. Nitrik oksit sentezleyen enzimler

Tablo 4. Serum IgE, eozinofil, altop ve besin paneli-1 düzeyleri

Tablo 5. Hasta grubunun plazma ve idrar total nitrit düzeyleri

Tablo 6. Hastaların atak dönemi, kontrol grubu plazma ve idrar total nitrit düzeyleri

Tablo 7. Hastaların rahat dönemi, kontrol grubu plazma ve idrar total nitrit düzeyleri

Tablo 8. Atak şiddeti grupları, plazma ve idrar total nitrit düzeyleri

Tablo 9. Astım kontrol grupları, plazma ve idrar total nitrit düzeyleri

Tablo 10. Plazma ve idrar total nitrit düzeyleri ile serum IgE, besin paneli-1, altop, eozinofil düzeyinin Serman korelasyonla r değerleri

Tablo 11. Alerji deri testi ile plazma ve idrar total nitrit ilişkisi

Tablo 12. Ailede alerji öyküsü ile plazma ve idrar total nitrit ilişkisi

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Beş yaş üstündeki çocuklar için kontrole dayalı tedaviye yaklaşım
Şekil 2. Nitrik oksid sentezi

GRAFİK LİSTESİ

- Grafik 1.** Hasta ve kontrol grubunun cinsiyetlerine göre sayısı
Grafik 2. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalaması ve standart sapma değerleri
Grafik 3. Astım hastalarının atak şiddeti yüzdesi
Grafik 4. Hastaların ortalama FEV1, FVC ve FEV1/FVC yüzdeleri
Grafik 5. Atak nedeni olabilecek risk faktörleri
Grafik 6. Astım kontrol düzey gruplarının yüzdesi
Grafik 7. Astımla birlikte olan atopik hastalıklar
Grafik 8. Alerjenler ve duyarlılık saptanan hasta sayısı
Grafik 9. Atak anında ve rahat dönem plazma total nitrit düzeyleri
Grafik 10. Atak anında ve rahat dönemde idrar total nitrit düzeyleri
Grafik 11. Atak anında ve kontrol grubu plazma total nitrit düzeyleri
Grafik 12. Atak anında ve kontrol grubu idrar total nitrit düzeyleri
Grafik 13. Rahat dönem ve kontrol grubu plazma total nitrit düzeyleri
Grafik 14. Rahat dönem ve kontrol grubu idrar total nitrit düzeyleri
Grafik 15. Atak anında FEV1 ve plazma total nitrit düzeyi arasındaki korelasyon
Grafik 16. Atak anında FEV1 ve idrar total nitrit düzeyi arasındaki korelasyon

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Astım iyileşme ve alevlenme periyotları ile seyreden kronik, enflamatuvar bir hava yolu hastalığıdır. Astım neredeyse gelişmiş ülkelerde en sık rastlanan kronik çocuk hastalığıdır. Ailesinin medikal geçmişinde atopi olan çocuklarda görülme riski daha fazla olup, hastalığın semptomları ya da ağırlaşması viral enfeksiyonlar, açık hava veya kapalı alan allerjenleri, egzersiz, tütün tüketimi ve havanın temiz olmaması gibi değişik nedenlerle ortaya çıkabilir. Pek çok bebek ve okul öncesi çocuk yaşamlarının ilk birkaç ayından itibaren bilhassa alt solunum yolu enfeksiyonlarında, tekrarlayan karakterde hırıltı ve öksürük gibi bronşial semptomlar sergileyebilir.

Astım alevlenmeleri nefes darlığı, öksürük, hışıltılı solunum ya da bu semptomların bazı kombinasyonlarında ilerleyici artış olduğu ataklardır. Şiddetli alevlenmeler potansiyel olarak yaşamı tehdit etmektedir. Alevlenmelerin şiddeti semptomlara, fizik muayene bulgularına ve solunum fonksiyon testlerine bakılarak belirlenebilir.

Organizmada birçok fizyolojik ve fizyopatolojik olayların düzenlenmesinde önemli roller üstlenen nitrik oksidin (NO) moleküler yapısının küçük olması, lipofilik özellikte olması ve etkisinin kısa süreli olması nedeniyle NO ideal bir hücre içi ve hücreler arası mesajcı moleküldür. Dolayısıyla bronş ve damar düz kas tonusunun düzenlenmesi, konakçı savunması, trombosit agregasyonunun inhibisyonu, nörotransmisyon gibi değişik fizyolojik ve fizyopatolojik olaylarda yer almasıyla birlikte enflamasyonda önemli rol oynar.

Astım hastalarının 1990'lı yılların başlarında soluk verme havasında yüksek NO seviyesinin bulunması NO'nun astım patogenezindeki merakları ateşlemiş ve bu bilgi birçok çalışma ile doğrulanmıştır. Günümüzde soluk verme havasındaki NO ölçümünün kliniklerde kullanılması önerilmektedir. NO, yarılanma ömrü çok kısa olduğu için kan ve idrar gibi fizyolojik ortamlarda ölçümü güç olmaktadır. NO metabolizmasının derecesinin en iyi göstergesi nitrit ve nitratın ikisinin birden ölçülmesi ile elde edilen sonuçlardır.

Bu çalışmada; astım tanısı konmuş hastaların atak anındaki plazma ve idrar nitrat+nitrit düzeylerini rahat dönemindeki düzeyler ile karşılaştırıp, kontrol grubu ile fark olup olmadığına bakarak, enflamasyonun kanıtı olduğu düşünülen NO'nun plazma ve idrar düzeyleri ile astım arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Astım Bronşiale

Astım birçok hücre ve hücre bileşeninin rol oynadığı kronik ve enflamatuvar bir hava yolu hastalığıdır. Kronik enflamasyon, özellikle gece veya sabahın erken saatlerinde meydana gelen tekrarlayan hışıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük ataklarına neden olan hava yolu aşırı duyarlılığıyla ilişkilidir. Bu ataklar genellikle akciğerlerde yaygın ama değişken ve çoğunlukla kendiliğinden veya tedaviyle geri dönüşümlü bir hava yolu obstrüksiyonu ile ilişkilidir.

2.1.1 Epidemiyoloji

Astım her yaşta ortaya çıkabilir, ancak insidansının en yüksek olduğu dönem çocukluk çağıdır. Hastaların %30'u 1 yaşında semptom verir, %80 - %90'ı 4-5 yaşlarında semptomatik hale gelir. Çocuklukta hafif hastalığı olanlarda ilerde erişkin çağlarda ya tamamen gerilemekte veya hastalık hafif olarak devam etmektedir. Çocuklukta başlayan astım sıklıkla adölesan dönemde remisyona uğramaktadır. Ancak ağır hastalığı olanlar erişkin yaşa geldiklerinde kalıcı ağır astım hastası olmaktadır (1,2).

Astım 300 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilen dünya çapında bir sorundur (3,4). Çok farklı topluluklarda astım prevalansı ile ilgili yüzlerce bildiriye rağmen, astımın kesin ve genel kabul gören bir tanımı olmaması, dünyanın çeşitli bölgelerinden bildirilen prevalans değerlerinin güvenilir bir karşılaştırma yapılmasını güçleştirmektedir. Bununla birlikte, çocuklarda ve erişkinlerde astım ve hışıltılı solunum hastalığının prevalansını ölçmek için uygulanan standartlaştırılmış yöntemlere dayanılarak, astımın küresel prevalansının dünyanın farklı ülkelerinde yaşayan toplumlarda %1 ile %18 arasında değiştiği tahmin edilmektedir (3,4). Astım prevalansının bazı ülkelerde artmakta olduğu, bazılarında ise yakın geçmişte arttığı ama artık sabit bir düzeye gelmiş olabileceği yönünde kanıtlar bulunmaktadır (5,6). Dünyada her yıl astıma bağlı 250 000 ölüm vakası görüldüğü tahmin edilmektedir ve görüldüğü kadarıyla mortalite prevalans ile iyi bir ilişki göstermemektedir (3,4).

Ülkemizde çeşitli bölgelerde astım ve allerjik prevelansı üzerine yapılan birçok çalışma rapor edilmiş. Astım için güncel prevelans %2,8–9,8 ve kumulatif astım sıklığı %6,9–17,4 olarak rapor edilmiş (7–10). Öneş ve arkadaşlarının 1995 ve 2004 yılında aynı yaş grubunda ISAAC (International Study for Asthma and Allergies in Childhood) yöntemi yapılan iki çalışmada vizingin yaşam boyu prevelansı %15,1'den %25,3'e, 12 aylık vizing prevelansının %8,2'den %11,3'e, astım prevelansının %9,8'den %17,8'e yükseldiği görülmüştür (11). Astım prevelansındaki artışın kesin nedeni bilinmemekle beraber prematür bebeklerin yaşam oranlarının artması, annelerde sigara içme sıklığının artmasının yanı sıra tanı ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemelerle astım tanısının daha erken yaşlarda konulabilmesi, çocuklardaki astım sıklığının artışını açıklayabilir (12,13).

2.1.2.Etiyoloji

Etiyolojik faktörleri, hastalığın gelişmesine yol açan ve astım semptomlarını tetikleyen faktörler olarak ikiye ayrılabilir; ancak bazıları her ikisine de neden olabilir. Bunlardan birincisi, konak faktörlerini (bunlar birincil olarak genetik faktörlerdir), ikincisi ise genellikle çevresel faktörleri kapsar. Bununla birlikte, risk faktörlerinin astım gelişmesini ve ortaya çıkmasını sağlayan mekanizmaları karmaşıktır ve birbirleriyle etkileşim içindedir. Örneğin astıma yatkınlık; genlerin hem diğer genlerle, hem de çevresel faktörlerle olası etkileşimi sonucunda belirlenir (14,15). Ayrıca bağışıklık sisteminin olgunlaşması ve yaşamın ilk yıllarında enfeksiyon ile karşılaşmanın zamanlaması genetik yatkınlığı olan bireylerde astım riski açısından önemlidir (14).

2.1.2.1. Konak Faktörleri

Genetik faktörler; astımın kalıtsal bir bileşeni vardır ama basit değildir. Güncel veriler astım patogenezinde birden çok genin yer alabildiğini ve farklı etnik gruplarda farklı genlerin sorumlu olabileceğini göstermektedir. Astım gelişimiyle bağlantılı gen araştırmaları başlıca dört alana odaklanmaktadır; allerjene özgü IgE (immunoglobulin E) antikorlarının üretimi (atopi); hava yolu aşırı duyarlılığının ortaya çıkması; sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri gibi enflamatuar medyatörlerin oluşumu; Th1 (T hepler 1) veya Th2 yönündeki yanıtı belirleyen faktörler (astımdaki hijyen hipotezi ile ilgili olarak) (16).

Aile çalışmaları ve vaka-kontrol analizlerinde astıma yatkınlıkla ilişkili birkaç kromozom bölgesi tanımlanmıştır. Örneğin, artmış bir total serum IgE düzeyi oluşturma eğilimi ile hava yolu aşırı duyarlılığı kalıtsal olarak birlikte edinilmekte ve hava yolu duyarlılığını yöneten bir gen (ya da genler), kromozom 5q üzerinde serum IgE düzeylerini düzenleyen majör bir gen bölgesinin yakınında yer almaktadır. Ancak atopiye ve astıma yatkınlık yaratan özgül bir gen (veya genler) halen araştırılmaktadır, çünkü bugüne kadar alınan sonuçlar tutarsızdır (17,18).

Obezite; astım için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Leptinler gibi bazı medyatörler hava yolu fonksiyonunu etkileyebilmekte ve astım gelişme olasılığını yükseltebilmektedir (19,20).

Cinsiyet; erkek cinsiyet çocuklarda astım için bir risk faktörüdür. Astım prevalansı, 14 yaşından önce erkek çocuklarda kız çocuklara göre yaklaşık 2 kat yüksektir. Çocuklar büyüdükçe cinsiyetler arasındaki farklılık azalır ve erişkinlik çağında astım prevalansı kadınlarda erkeklerden daha yüksektir. Cinsiyete bağlı bu farklılıkların nedeni açık değildir. Ancak akciğerlerin boyutları, doğumda erkek çocuklarda kız çocuklardakinden daha küçüktür ama erişkinlik çağında daha büyüktür (21).

2.1.2.2. Çevresel Faktörler

Astım gelişme riskini etkileyen faktörler ile astım semptomlarına neden olan faktörler belirli ölçüde örtüşür; örneğin, mesleki duyarlılaştırıcılar her iki kategoriye de girer. Astım gelişmesine neden olmayan ancak astım semptomlarını ortaya çıkartan bazı önemli nedenler de vardır (hava kirliliği ve bazı alerjenler gibi).

Alerjenler; ev içi ve ev dışı alerjenlerin astım alevlenmelerine neden olabildiği iyi bilinmekle birlikte, bunların astım gelişimindeki rolleri hâlâ tam olarak anlaşılamamıştır. Doğum-kohort çalışmaları, ev tozu akarı alerjenlerine, kedi veya köpeklerin derilerinden kaynaklanan kepeklere ve *Aspergillus* küflerine duyarlılaşmanın 3 yaşına kadar çocuklarda astım benzeri semptomlar için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir (22). Ancak alerjen maruziyeti ile çocukların duyarlılaşması arasında dolaylı bir bağlantı vardır. Bu alerjene, doza, maruziyet süresine, çocuğun yaşına ve olasılıkla genetik faktörlere de bağlıdır. Ev tozu akarları ve hamam böceklerinde olduğu gibi bazı alerjenlerde duyarlılaşma prevalansı, görüldüğü kadarıyla, maruziyet ile doğrudan ilişki göstermektedir (22). Ancak bazı veriler ev tozu

akarlarına maruz kalınmasının astım gelişimi için nedensel bir faktör olabileceğini düşündürmesine karşın, başka çalışmalarda bu yorum kuşkulu bulunmuştur (23,24).

Enfeksiyonlar; bebeklik çağında bazı virüsler astımla ilgili fenotipin başlangıcı ile ilişkilendirilmiştir. Respiratuar sinsisyal virüs (RSV) ve parainfluenza virüsü, bronşiyolit dahil olmak üzere çocukluk çağı astımının birçok özelliği ile benzerlik gösteren bir semptom kalıbının ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Hastaneye yatırılan ve RSV olduğu belgelenen çocuklarda yapılan, uzun süreli ileriye yönelik birkaç çalışmada, bu hastaların yaklaşık %40'ında hışıltılı solunumun devam ettiği veya geç çocukluk çağı astımının ortaya çıktığı gösterilmiştir (25). Öte yandan yaşamın erken dönemlerinde geçirilen bazı solunum yolu enfeksiyonlarının (kızamık ve hatta RSV gibi) astım gelişimine karşı koruyucu olabileceğine işaret eden bazı kanıtlar vardır (25,26). Veriler kesin sonuçlara varılması için yeterli değildir. Astımdaki “hijyen hipotezi”, yaşamın erken dönemlerinde enfeksiyonlara maruz kalınmasının, çocuğun bağışıklık sistemini, astım ve diğer allerjik hastalıkların gelişme riskinde azalmayla sonuçlanan, “allerjik olmayan” bir yola yönlendirdiğini öne sürmektedir. Hijyen hipotezi halen araştırılmaya devam edilmektedir; ancak bu mekanizma, ailenin kalabalık olması, doğum sırası, kreşlere devam etme ile astım riski arasındaki ilişkileri açıklayabilir. Örneğin, daha büyük kardeşleri olan küçük çocuklar ve kreşe devam eden çocuklarda enfeksiyon riski daha yüksektir; ancak sonraki yaşamlarında astım ve diğer allerjik hastalıklara karşı korunma geliştirmektedir (27,28).

Mesleksel duyarlılaştırıcılar; iş ortamlarında maruz kalınan etkenler nedeniyle ortaya çıkan astım olarak tanımlanan mesleksel astım, 300'den fazla madde ile ilişkilendirilmektedir (29).

Sigara; bu maddenin kullanımı astımlı hastalarda akciğer fonksiyonunun azalmasını hızlandırmakta, astımın şiddetini artırmakta, hastaları inhale ve sistemik glukokortikosteroid tedavilerine daha az yanıt verir duruma getirmekte ve astımın kontrol altına alınma olasılığını azaltmaktadır (30).

Ev dışı veya ev içi hava kirliliği; ev dışı hava kirliliğinin astım gelişimi üzerindeki rolü tartışmalıdır. Hava kirliliği olan yerlerde büyüyen çocuklarda akciğer fonksiyonu azalmaktadır; ancak bu fonksiyon kaybının astım gelişimiyle ilişkisi bilinmemektedir (31).

Beslenme; Beslenmenin, özellikle anne sütünün, astımla bağlantısı yaygın olarak araştırılmıştır ve genel olarak veriler, işlenmemiş inek sütü ve soya proteini içeren besin alan çocuklarda erken çocukluk çağında hışıltılı solunum ile seyreden hastalık insidansının anne sütü alan çocuklara kıyasla daha yüksek olduğunu göstermektedir (32).

2.1.3. Patogenez

Astımın klinik spektrumu çok değişkendir ve hücresel farklılıklar göstermekle birlikte, enflamasyon tipik bir özelliktir. Astımdaki hava yolu enflamasyonu, semptomlar ataklarla seyretmesine rağmen, devamlılık göstermektedir ve astım şiddeti ile enflamasyonun yoğunluğu arasındaki ilişki açık bir şekilde belirlenememiştir (33,34). Enflamasyon hastaların çoğunda üst solunum yolu ve burun da dahil olmak üzere tüm hava yollarında vardır; ancak fizyolojik etkilerinin en belirgin olduğu yer orta büyüklükteki bronşlardır. Hava yollarındaki enflamasyonun allerjik olup olmadığı, hastanın yaşı, aspirinle indüklenip indüklenmediğine bakılmaksızın astımın tüm klinik formlarında benzerdir (33). Astım patolojisi enflamatuar ve yapısal hücrelerin uyarılması, bu hücrelerin medyatörleri ile oluşan değişimlerle karakterizedir.

2.1.3.1. Astımda Havayollarında Bulunan Enflamatuar Hücreler

Mast hücreleri; aktive olmuş mukozal mast hücreleri bronkokonstriktör etkiler gösteren medyatörler; histamin, sisteinil lökotrienler (LT; LTC₄, LTD₄, LTE₄), PGD₂ (prostaglandin D₂) salıverir. Bu hücreler yüksek afiniteli IgE reseptörleri vasıtasıyla alerjenler ve osmotik uyarılar (egzersize bağlı bronkokonstriksiyondan sorumludur) tarafından aktive edilir. Hava yolu düz kaslarında mast hücresi sayısının artması hava yolu aşırı duyarlılığıyla ilişkilidir (34).

Eozinofiller; hava yollarındaki sayıları artar, hava yolu epitelyum hücrelerine zarar veren temel proteinleri salıverir. Bu hücrelerin ayrıca büyüme faktörlerinin salı verilmesinde ve hava yolu yeniden şekillendirmesinde de rolleri olabilir (35).

T lenfositleri; hava yollarındaki sayıları artar, eozinofilik enflamasyonun oluşmasında ve B lenfositlerden IgE sentezinde rol oynayan IL-2 (interlokin-2), IL-5, IL-9 ve IL-13 gibi sitokinleri salıverir. Th2 hücre aktivitesinde meydana gelen artış, normal koşullarda Th2 hücrelerini inhibe eden regülatuar T hücrelerinin azalmansa bağlı olabilir. Ayrıca yüksek miktarlarda Th1 ve Th2 sitokinleri salan doğal öldürücü hücrelerinde de bir artış meydana gelebilir (36).

Dendritik hücreler; hava yollarının yüzeyindeki alerjenleri fagosite ederek bölgesel lenf bezlerine taşır. Burada regülatuar T hücreleri ile etkileşerek uyarılmamış T hücrelerinin Th2 lenfositlere dönüşümünü sağlar (37).

Makrofajlar; hava yollarındaki sayıları artar ve düşük afiniteli IgE reseptörleri yardımıyla alerjenler tarafından aktive edilerek, enflamatuar yanıtı güçlendiren medyatörler ve sitokinler salıverir (38).

Nötrofiller; ağır astımı olan bireylerin ve sigara kullanan astım hastalarının hava yollarında sayıları artar; ancak bu hücrelerin fizyopatolojik rolü belirsizdir ve sayıları glukokortikosteroid tedavisi nedeniyle bile artabilmektedir (39).

2.1.3.2. Astımda Havayollarında Bulunan Yapısal Hücreler

Hava yolu epitel hücreleri; mekanik çevrelerini algılar, astımda birçok enflamatuar protein eksprese eder ve sitokin, kemokin ve lipid medyatörler salıverir. Virüsler ve hava kirliliğine yol açan maddeler epitel hücreleriyle etkileşir.

Hava yolu düz kas hücreleri; epitel hücrelerinde oluşanlara benzer enflamatuar proteinler eksprese eder.

Endotel hücreleri; bronşiyal dolaşımdaki endotel hücreleri, enflamatuar hücrelerin kan dolaşımından hava yollarına geçerek burada birikmesinde rol oynar.

Fibroblastlar ve miyofibroblastlar; hava yolu yeniden şekillendirmesinde görev alan kollajenler ve proteoglikanlar gibi bağ dokusu bileşenlerini üretir.

Hava yolu sinirleri; bu yapılar da astım patogenezi için katkı sağlar. Kolinerjik sinirler hava yollarında bulunan refleks tetikleyiciler tarafından aktive edilerek bronkokonstriksiyon ve mukus sekresyonuna neden olabilir. Enflamatuar uyarılarla (örn. nötrofiller) duyarlı hale gelebilen duyuşal sinirler, refleks yanıtlara ve öksürük, göğüste sıkışma hissi gibi semptomlara yol açabilir ve enflamatuar nöropeptidler salabilir (40).

2.1.3.3. Astımda Önemli Medyatörler

Kemokinler; enflamatuar hücrelerin hava yollarında toplanması açısından önem taşır ve esas olarak hava yolu epitel hücrelerinde eksprese edilir. Eotaksin eozinofiller için görece seçicidir; timus ve aktivasyonla düzenlenen kemokinler ise Th2 hücrelerinin toplanmasını sağlar (41).

Sisteinil lökotrienler; başlıca mast hücreleri ile eozinofiller tarafından üretilen güçlü bronkokonstriktör ve proenflamatuar etkili medyatörlerdir. Bu maddeler, inhibe

edilmesi akciğer fonksiyonlarında ve astım semptomlarında düzelme meydana gelmesiyle ilişkilendirilen tek medyatör grubunu oluşturur (41).

Sitokinler; astımda enflamatuvar yanıtı yönetir ve hastalığın şiddetini belirler (42). Başlıca sitokinler enflamatuvar yanıtı güçlendiren IL-1b ile TNF- α (Tumor nekroz faktörü α) ve hava yollarında eozinofillerin sağkalımını artıran GM-CSF (Granülosit–Makrofaj koloni stimüle edici faktör) gibi maddelerdir. Th2 kökenli sitokinler, eozinofillerin farklılaşması ve sağ kalımı için gerekli olan IL-5, Th2 hücre farklılaşması için önemli olan IL-4 ve IgE oluşumu için gereken IL-13'tür.

Histamin; mast hücrelerinden salıverilir, bronkokonstriksiyona ve enflamatuvar yanıtı katkı sağlar.

Prostaglandin D2; başlıca mast hücrelerinde üretilen bir bronkokonstriktördür. Ve Th2 hücrelerinin hava yollarında toplanmasıyla ilişkilidir.

2.1.4. Patofizyoloji

Astımdaki havayolu daralması; bronş düz kasının kasılması, mukozal ödem ve enflamasyon ile visköz mukus salgı kombinasyonunun sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Erken aşırı duyarlılık Tip 1 reaksiyonu ile oluşan bir enflamasyon mevcuttur. Hastalık büyük ve küçük havayollarını etkilemekte ancak alveolleri tutmamaktadır. Astıma neden olan patofizyolojik olay, havayolu çapında azalma üzerine yoğunlaşmaktadır. Bu anormal durum havayolu direncinde artışa yol açmakta ve inspiyumda akciğerlere giren hava dışarı çıkmakta zorlanmaktadır. Sonuçta zorlu soluk verilen hava hacimleri ve akım hızları düşmekte, akciğerlerde havalanma artışı ve hava sıkışması olmaktadır. Astımlı hastaların akciğerlerinin patolojik incelemeleri sonucu küçük bronş ve bronşiollelerin başlıca etkilendiği, epitelin kaybolduğu ya da incelendiği, goblet hücrelerinin ise belirgin olarak hipertrofiye uğradığı gözlenmektedir. Bazal membranda ise kollajen birikimi ve lamina proprianın lenfosit, eozinofil ve nötrofiller ile infiltrasyonu sonucu kalınlaşma görülmektedir. Düz kaslar hipertrofik ve kontraktedir. Submüköz bezler hiperplazik ve aktif olarak mukus salgılamaktadır. Mast hücreleri artmıştır ve degranüle durumda olabilmektedir. Hava yolu lümeni sıklıkla mukus, ödem sıvısı, eozinofiller, mukus tıkaçları, Charcot–Leyden kristalleri ve Churschmann spiralleri içeren salgılarla doludur (40). Hava yolu çapında azalmaya katkıda bulunan olaylar, bronş düz kas kasılması, mukozal ödem, mukus salgısı, havayolu enflamasyonu ve BHR'dir (bronşial hiperreaktivite).

Bronş düz kas kasılması; havayolu daralması tetikleyici olayı takiben dakikalar içinde ortaya çıkmaktadır. Bronş düz kas kasılmasına neden olduğu bilinen faktörler içinde mast hücre kaynaklı medyatörler ve birçok nörohormon yer almaktadır. Histamin, bradikinin, LT'ler, PG'ler, TXA2 (tromboxan A2) ve PAF (trombosit aktive edici faktör) bronkokonstrüksiyona neden olduğu bilinen mast hücre kaynaklı medyatörler içinde yer almaktadır. Histamin; düz kas üzerine etki ederek ve aynı zamanda vagus siniri tarafından kontrol edilen refleks parasempatik hareketleri başlatarak kasılmaya neden olur. Ayrıca akson reflekslerini harekete geçirerek nöropeptid salınımını başlatır (43).

PGF2 alfa, PGD2, PGG2, TXA2 özellikle periferik havayollarında daralmaya neden olurken PGE2 ve PGI2 bronkodilatatör etkiye sahiptir. Daha önce SRS-A (Slow reaction substance of anaphylaxis) olarak adlandırılan maddelerin şimdi LT 'lerden C4, D4, E4 olduğu bilinmektedir. Bu mediatörler araşidonik asitten siklooksijenaz yolu ile üretilmektedirler. LTC4 ve LTD4'ün histaminden 1000 kat daha fazla havayolu kasılması yapabildiği bildirilmektedir (44).

Mukozal ödem; bronş mikro damar ağında, diğer damarlarda olduğu gibi sıvıyı damardan dışarı iten hidrostatik basınç ile kolloid osmotik basınç arası bir denge söz konusudur. İnflamatuvar olaylarda bu denge bozulmaktadır. Mast hücre kaynaklı medyatörlerden histamin, PGE2, LTC4, LTD4, PAF ve bradikinin damar geçirgenliğini artırıcı özelliğe sahiptir. Geçirgenlik artışı, allerjenle karşılaşmadan sonra dakikalar içinde gerçekleşir ve 30–60 dakika kadar sürer. Sadece mast hücre medyatörleri değil aynı zamanda nötrofil ve trombosit faktörleri, kompleman kaynaklı anafilatoksinler ve birçok nöropeptidin de damar geçirgenliğini artırıcı etkisi vardır (43).

Ödem, hem mekanik olarak hava yolu daralması ve rezistans artışına, hem de hava yolu hiperaktivitesine yol açar. Ayrıca ödem sonucu sıvı lümen içine akar ve perisilier sıvı tabakası artınca mukosilier temizleme bozulur. Lümendeki plazma kaynaklı proteinler, müsin ile birleşerek kompleks oluşturur, vizkosite artar ve mukus tıkaçları oluşur. Hava yoluna giden proteinler içinde kompleman peptidleri, fibrinojen ve kallikrein gibi proinflamatuvar maddeler bulunur. Bunlar mikrodamar ağı üzerine pozitif geri besleme yaparak eksüdasyonu dolayısıyla lökosit infiltrasyonu ve enflamasyonu artırırlar (43).

Mukus salgısı; bronş daralmasına katkıda bulunan aşırı mukus salgısının mekanizması, henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Mukus salgısını arttırmada en potent olan mediatör LTC₄'dür. PG'lerden PGF₂alfa, PGD₂, PGI₂, PGE₁ bu yönde eşit aktiviteye sahiptir ve hepsi histaminden daha güçlüdür. Ayrıca mast hücre kaynaklı kinaz ve kolinerjik, alfa adrenerjik nörohormonların salgısı ile "cyclic guanosine monophosphate" (cGMP) yolunun uyarılması sonucu mukus glikoprotein salgısının arttığı bildirilmiştir. Diğer salgılatıcılar içinde Eozinofilik katyonik protein (ECP), makrofaj kaynaklı mukus salgılatıcı anafilatoksinler ve çeşitli nöropeptidler yer almaktadır (43,44).

Havayolu enflamasyonu ve bronşiyal hiperreaktivite; havayolları, değişik uyarılara yanıt olarak çapını değiştirebilen dinamik yapılardır. Egzersiz esnasında oksijen ihtiyacı arttığından fazla miktarda hava girişini sağlamak üzere hava yolları genişler ve iritan gazlarla karşılaştığında savunma amacıyla daralır, buna bronşiyal reaktive denir. Astımda ise hava yolları toz, duman, soğuk hava gibi nonspesifik uyarılara karşı aşırı duyarlıdır ve sağlıklı kişileri etkilemeyecek kadar küçük uyarılar karşısında bile abartılı bronkokonstrüktör yanıt verirler, bu duruma BHR denir (45). BHR; hastalığın ağırlığı, semptomların sıklığı ve klinik belirtilerin kontrolünü sağlayan ilaçları belirlemede bir ölçüt olarak kullanılmaktadır. Artmış BHR, allerjenlere maruz kalma, viral bir alt solunum yolu enfeksiyonu geçirme ya da bazı endüstriyel kimyasal maddelerin solunmasıyla ortaya çıkabilir. Bu durum öksürük, hışıltı ve solunum güçlüğü gibi belirtilerle ve PEF (tepe akım hızı) değerlerinde düşme ile kendini belli eder.

Akut alevlenmeler; astım semptomları açısından risk faktörlerine ya da egzersiz ve hava kirliliği gibi "tetikleyicilere" ve hatta bazı hava koşullarına maruz kalınması durumunda astımda geçici kötüleşme meydana gelebilir. Daha uzun süreli kötüleşme genellikle, üst solunum yollarının viral enfeksiyonların ya da alt solunum yollarında enflamasyonu artıran (kronik zeminde akut enflamasyon) allerjen maruziyetine bağlıdır. Günler veya haftalarca sürebilir.

2.1.5. Klinik Tanı

Uygun tedavinin yapılabilmesi için astıma doğru tanı konulması gereklidir. Astım semptomları aralıklı olabilir ve hasta ile hekimin gözünden kaçabilir ya da özgül olmadığından yanlış tanı konulmasına neden olabilir. Bu durum özellikle çocuklarda

görülmektedir. Çocuklarda bronşit ya da Krup'un çeşitli şekilleri gibi yanlış tanıların konulması, uygun olmayan tedavilerin verilmesiyle sonuçlanabilir.

2.1.5.1. Tıbbi Öykü

Semptomlar; klinik astım tanısı ataklarla seyreden nefes darlığı, hışıltılı solunum, öksürük ve göğüste sıkışma hissi gibi semptomlar yardımıyla konulur (46). Rastlantı sonucu alerjene maruz kaldıktan sonra ataklarla seyreden semptomların ortaya çıkması, bu semptomların mevsimsel değişiklikler göstermesi, aile öyküsünde astım ve atopik hastalık bulunması da tanıya yardımcı olur. Astım tanısını kuvvetle düşündüren bu semptom kalıplarının özellikleri, değişkenlik; duman, gazlar, kuvvetli kokular gibi özgül olmayan iritan maddeler ya da egzersizle tetiklenme; geceleri kötüleşme ve uygun astım tedavisine yanıt vermedir. Astım tanısının konulması sırasında dikkate alınması gereken sorular sıralanmıştır.

- Hastada bir kez ortaya çıkan ya da tekrarlayan hışıltılı solunum atağı öyküsü var mı?
- Hastada geceleri sorun yaratan bir öksürük var mı?
- Hastada egzersiz sonrasında öksürük ya da hışıltılı solunum meydana geliyor mu?
- Solunum ile alınan alerjenlere ya da hava kirliliğine maruz kalma sonrasında hastada hışıltılı solunum, göğüste sıkışma hissi ya da öksürük meydana geliyor mu?
- Hastanın soğuk algınlığı “göğsüne iniyor” ya da iyileşmesi 10 günden fazla sürüyor mu?
- Semptomlar uygun astım tedavisi ile düzeliyor mu?

Öksürükle seyreden astımı; olan hastalarda tek olmasa da başlıca semptom kronik öksürüktür (47). Özellikle çocuklarda çok sık rastlanır ve çoğunlukla geceleri sorun yaratır; gündüz yapılan değerlendirmeler normal olabilir. Bu hastalarda akciğer fonksiyonlarındaki değişkenliğin ya da hava yolu aşırı duyarlılığının belgelenmesi ve mümkünse balgam örneğinde eozinofil aranması özellikle önemlidir (48). Dikkate alınması gereken diğer tanımlar gastroözofageal reflü, postnazal akıntı, kronik sinüzit ve vokal kord disfonksiyonu nedeniyle meydana gelen öksürüklerdir (49).

Egzersize bağlı bronkokonstriksiyon; fiziksel aktivite birçok astım hastasında semptomların meydana gelmesinde önemli bir rol oynarken, bazı hastalarda tek nedendir. Egzersize bağlı bronkokonstriksiyon tipik olarak egzersiz bittikten 5–10 dakika sonra başlar (nadiren egzersiz sırasında ortaya çıkar). Hastalarda 30–45 dakika içinde kendiliğinden kaybolan tipik astım semptomları, bazen de şiddetli bir öksürük

meydana gelir. Koşma gibi bazı egzersizler daha güçlü tetikleyicilerdir. Egzersize bağlı bronkokonstriksiyon her türlü iklim koşulunda ortaya çıkabilir; ancak kuru ve soğuk havada daha sık, sıcak ve nemli iklimlerde ise daha nadir görülür. Egzersiz sonrasında ortaya çıkan semptomların inhale β 2-agonist kullanımı sonrasında hızla düzelmesi ya da egzersiz öncesinde inhale β 2-agonisti kullanımı ile önlenmesi, astım tanısını destekler. Astımı olan bazı çocuklarda semptomlar yalnızca egzersize bağlı olarak ortaya çıkar. Bu grupta ya da tanıyla ilgili kuşkuların olması durumunda egzersiz testi yardımcı olur. Klinik pratikte kolaylıkla uygulanabilen 8 dakikalık bir koşu protokolü ile astım tanısı konulabilir (50).

2.1.5.2. Fizik Muayene

Astım semptomları değişken olduğundan solunum sisteminin fizik muayenesi normal olabilir. En sık saptanan anormal fizik muayene bulgusu oskültasyonda duyulan hışıltılı solunumdur ve bu bulgu hava akımı kısıtlanmasının varlığını gösterir. Bununla birlikte, bazı astım hastalarında anlamlı hava akımı kısıtlanması olmasına karşın hışıltılı solunum bulunmayabilir ya da yalnızca hasta kuvvetle nefes verdiğiğinde işitilebilir. Şiddetli astm alevlenmelerinde bazen hışıltılı solunum hava akımının ve ventilasyonun ciddi ölçüde azalmasına bağlı olarak duyulmayabilir. Ancak bu durumdaki hastalarda genellikle siyanoz, uyku hali, konuşma güçlüğü, taşikardi, göğüste hiperinflasyon, yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve interkostal çekilmeler gibi alevlenmeyi ve şiddetini yansıtan diğer fizik muayene bulguları vardır (51).

Diğer klinik belirtiler genellikle yalnızca hastada semptomlar varken yapılan muayenede saptanır. Havalanma artışı, hastaların hava yollarının dışı doğru retraksiyonunu artırmak ve daha küçük hava yollarının (bu yapılar hava yolu düz kas kontraksiyonu, ödem ve mukus hipersekresyonu nedeniyle daralmıştır) açıklığını korumak amacıyla daha yüksek akciğer hacimlerinde solunum yapmaktan kaynaklanır. Astım alevlenmesi sırasında ortaya çıkan havalanma artışı ve hava akımı kısıtlanması solunum işini belirgin ölçüde artırır.

2.1.5.3. Tanı ve İzleme Testleri

Akciğer fonksiyonu ölçümleri; astım tanısı genellikle karakteristik semptomların varlığı ile konur. Bununla birlikte, akciğer fonksiyonunun ölçülmesi ve özellikle akciğer fonksiyon anormalliklerinin geri dönüşlü olduğunun gösterilmesi, tanıyı destekler. Çünkü özellikle uzun süredir astımı olan hastalar sıklıkla semptomlarını iyi

tanımlayamaz ve bunların şiddetini iyi algılayamaz (52). Dispne ve hışıltılı solunum gibi semptomlar da hekimler tarafından doğru değerlendirilemeyebilir. Akciğer fonksiyonu ölçümü hava akımı kısıtlanmasının şiddetinin, geri dönüşlülüğünün ve değişkenliğinin değerlendirilmesini ve astım tanısının doğrulanmasını sağlar. Akciğer fonksiyonu ölçümleri erişkinlerde ve çocuklarda semptomlar ve diğer hastalık kontrol ölçümleriyle güçlü bir korelasyon göstermemesine rağmen, bu ölçümler astım kontrolünün farklı yönleriyle ilgili tamamlayıcı bilgi sağlar. Hava akımı kısıtlanmasının değerlendirilmesinde kullanılan çeşitli yöntemler vardır; ancak 5 yaşın üzerindeki hastalarda kullanım için yaygın kabul gören iki yöntem bulunmaktadır. Bunlar spirometri [özellikle 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar volum (forced expiratory volume in 1 second: FEV1) ve zorlu vital kapasite (forced vital capacity: FVC)] ve PEF ölçümleridir. Yaş, cinsiyet ve boya göre beklenen FEV1, FVC ve PEF değerleri toplum çalışmalarından elde edilmiştir. Devamlı olarak gözden geçirilen bu değerler (beklenen değer aralıkları çok geniş olan PEF dışında) belirli bir değer anormal olup olmadığına karar verilebilmesi açısından yararlıdır.

Geri dönüşlülük (reversibilite) ve değişkenlik; terimleri ile semptomlarda, hava akımı kısıtlanmasındaki değişimler sonucu kendiliğinden ya da tedavi ile ortaya çıkan değişiklikler kastedilmektedir. Geri dönüşlülük terimi; genellikle hızlı etkili bir bronkodilatatörün (örn. 200–400 mg salbutamol) inhale edilmesinden sonra dakikalar içinde FEV1’de (ya da PEF) ortaya çıkan hızlı düzelmedir. Ya da inhale glukokortikosteroidler gibi etkili bir kontrol edici tedavi başlatıldıktan sonraki günler haftalar içinde görülen daha sürekli bir düzelme için kullanılmaktadır (53). Değişkenlik terimi ile akciğer fonksiyonlarında ve semptomlarda zaman içinde meydana gelen düzelme ve kötüleşmeler kastedilmektedir. Değişkenlik bir gün içinde gerçekleşebileceği gibi (günlük değişkenlik), günden güne, aydan aya ya da mevsimsel olarak da ortaya çıkabilmektedir. Değişkenlik öyküsünün varlığı, astım tanısının vazgeçilmez bir parçasıdır. Değişkenlik ayrıca astım kontrolüyle ilgili değerlendirmenin bir bölümünü oluşturur.

Spirometri; hava akımı kısıtlanmasını ve geri dönüşlülüğü ölçmek suretiyle astım tanısını belirlemek için önerilen bir yöntemdir.

Zirve ekspirasyon akımı; ölçümü bir zirve akımölçer (PEF metre) kullanılarak gerçekleştirilir ve astımın tanısında ve izlenmesinde önem taşır. Modern PEF-metreler

görece ucuz, taşınabilir, plastikten yapılmış ve hava akımı kısıtlanmasını ev ortamında nesnel biçimde ölçebilmek için ideal aygıtlardır. Hava akımı kısıtlanması kötüleştiği ve hava hapsi (air trapping) arttığı zaman PEF ölçümlerinde hava akımı kısıtlanmasının derecesi olduğundan az görünebilir. Farklı PEF-metreler ile yapılan ölçümlerde değişik değerler elde edilebileceğinden ve beklenen değer aralıkları çok geniş olduğundan, PEF ölçümünde tercihen hastanın kendi PEF metresi kullanılmalı ve önceden ölçülen en iyi değerler ile karşılaştırılmalıdır.

Hava yolu duyarlılığının ölçülmesi; Astımla uyumlu semptomları olmakla birlikte, akciğer fonksiyonları normal bulunan hastalarda hava yollarının metakolin, histamin, mannitol ya da egzersize duyarlılığı astım tanısının konulmasını sağlayabilir (54). Hava yolu duyarlılığı ölçümleri hava yollarının bazen “tetikleyiciler” olarak adlandırılan ve astım semptomlarını ortaya çıkaran faktörlere karşın “duyarlılığını” yansıtır ve test sonuçları genellikle FEV1 değerinde belirli (sıklıkla %20) bir oranda düşmeyi provoke eden konsantrasyon (ya da doz) olarak ifade edilir. Bu testler astım tanısında duyarlıdır; ancak özgüllükleri sınırlıdır (55). Bu da, negatif bir test sonucunun inhale glukokortikosteroid tedavisi uygulanmayan bir hastada persistan astım tanısının dışlanabilmesi açısından yararlı olabilmekle birlikte, pozitif bir test sonucunun her zaman astım bulunduğunu göstermediği anlamına gelir (56). Çünkü hava yolu aşırı duyarlılığı, allerjik riniti ya da kistikfibrozis, bronşektazi ve KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı) gibi astım dışındaki durumların yol açtığı hava akımı kısıtlanması olan bireylerde de saptanmaktadır.

Havayolu enflamasyonunun invazif olmayan göstergeleri; astıma bağlı hava yolu enflamasyonu, kendiliğinden ya da hipertonic sodyum klorür ile indüklenerek elde edilen balgamda eozinofilik ya da nötrofilik enflamasyon belirtileri aranarak değerlendirilir (57). Ayrıca ekspirasyon havasında bulunan NO ve karbon monoksit düzeylerinin astımdaki hava yolu enflamasyonunun invazif olmayan göstergeleri olarak kullanılması önerilmiştir (58).

Allerjik durum ile ilgili ölçümleri; astım ile allerjik rinit arasındaki güçlü ilişki nedeniyle, solunum yoluyla ilgili semptomları olan bir bireyde allerji, allerjik hastalık ve özellikle allerjik rinit bulunması bu kişide astım tanısı olasılığını yükseltir. Ayrıca astım hastalarında allerjilerin bulunması (deri testleri ya da serumda özgül IgE antikorlu ölçümü ile saptanır); bu, hastalarda astım semptomlarının oluşmasına yol açan risk

faktörlerinin tanımlanmasına yardım eder. Mesleksel ortamda kuşkulanılan allerjen ya da duyarlılaştırıcı faktörle hava yollarına provokasyon testi uygulanması yardımcı olabilir; ancak rutin olarak önerilmez; çünkü tanı konulmasına nadiren yardım eder, önemli ölçüde uzmanlık gerektirir ve yaşamı tehdit edici bronkospazm gelişmesiyle sonuçlanabilir (59).

Allerjenler ile yapılan deri testleri allerjik durumun belirlenmesinde ilk sırada kullanılan tanısal yöntemdir. Basit ve hızlı uygulanabilir olan bu testlerin, maliyetleri düşük ve duyarlılıkları yüksektir. Bununla birlikte, usulüne uygun olarak yapılmadığında deri testleri yanlış pozitif ya da negatif sonuçlar elde edilmesine yol açabilir. Serumda özgül IgE ölçümü güvenilirlik açısından deri testlerinden daha üstün değildir ve daha pahalıdır. Allerjik durumu değerlendirmek için kullanılan testlerin başlıca sınırlı yönleri, pozitif bir test sonucunun mutlaka hastalığın allerjik olduğu ya da astıma yol açtığı anlamına gelmediğidir; bazı bireylerde özgül IgE antikorları saptanmasına rağmen semptom bulunmaz ve nedensel bir ilişki saptanmaz. Etken maddeye maruziyet ve bunun semptomlarla ilişkisi hasta öyküsü yardımıyla doğrulanmalıdır. Serum total IgE ölçülmesi atopide tanısal bir değer taşımaz.

2.1.5.4. Ayırıcı Tanı

Astımdan kuşkulanılan bireylerde ayırıcı tanıları farklı yaş gruplarına, bebekler, çocuklar, genç erişkinler ve ileri yaştakilere göre değişir.

Beş yaş ve altındaki çocuklar; çocukluğun erken dönemlerinde astım tanısı konulması güçtür ve büyük ölçüde klinik yoruma ve semptomlarla fizik muayene bulgularının değerlendirilmesine dayandırılmalıdır. Çocuklardaki hışıltılı solunum için “astım” teriminin kullanılmasının önemli sonuçları olduğundan, bu hastalık persistan ve tekrarlayan hışıltılı solunuma neden olan diğer hastalıklardan ayırt edilmelidir. Ataklarla seyreden hışıltılı solunum ve öksürük, astımı olmayan çocuklarda bile çok sıktır.

Yineleyen hışıltılı solunumun diğer nedenleri de dikkate alınmalı ve ayırıcı tanıda düşünülmalıdır. Bunlar:

- Kronik rinosinüzit
- Gastroözofageal reflü
- Yineleyen viral alt solunum yol enfeksiyonları
- Kistik fibrozis

- Bronkopulmoner displazi
- Tüberküloz
- İntratorasik hava yollarında daralmaya neden olan konjenital malformasyon
- Yabancı cisim aspirasyonu
- Primer siliyer diskinezi sendromu
- Bağışıklık eksikliği
- Konjenital kalp hastalığı

Neonatal dönemde başlayan semptomlar (büyüme ve gelişme geriliğiyle ilişkili), kusmayla ilişkili semptomlar ya da fokal akciğer ya da kardiyovasküler belirtiler alternatif bir tanıyı düşündürür ve daha ayrıntılı incelemeler yapılması gerektiğine işaret eder. Beş yaş ve altındaki çocuklarda astım tanısının doğrulanması için kullanılan yararlı bir yöntem de kısa etkili bronkodilatatörler ve inhale glukokortikosteroidler ile yapılan deneme tedavisidir.

Daha büyük çocuklar ve erişkinler; dikkatli bir şekilde alınmış hasta öyküsü ve fizik muayenenin yanı sıra, geri dönüşlü ve değişken hava yolu obstrüksiyonunun gösterilmesi (tercihen spirometri yardımı ile), birçok hastada tanıyı doğrulayacaktır. Aşağıdaki alternatif tanı gruplarının dikkate alınması gerekir:

- Hiperventilasyon sendromu ve panik atakları
- Üst hava yolu obstrüksiyonu ve yabancı cisim aspirasyonu
- Vokal kord disfonksiyonu
- Diğer obstrüktif akciğer hastalıkları,
- Obstrüktif olmayan akciğer hastalıkları (örn. Diffüz parankimal akciğer hastalığı)
- Solunum sisteminden kaynaklanmayan semptom nedenleri (örn. sol ventrikül yetersizliği).

Astım sık rastlanan bir hastalık olduğundan, yukarıda belirtilen hastalıklarla birlikte de görülebilir ve bu, hem tanıyı hem de şiddetin ve kontrolün değerlendirilmesini karmaşık hale getirir. Bu durum özellikle, astımın hiperventilasyon, vokal kord disfonksiyonu ya da KOAH ile birlikte olduğunda söz konusudur.

2.1.6. Astım Tedavisi

Astım tedavisine ilişkin öneriler, tedavinin birbiriyle ilişkili dört bileşenden oluşmaktadır:

1. Hasta/Hekim işbirliğinin geliştirilmesi

2. Risk faktörlerine maruziyetin tanımlanması ve azaltılması
3. Astımın değerlendirilmesi, tedavisi ve izlenmesi
4. Astım alevlenmelerinin tedavisi

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'i 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 teofilini içerir.

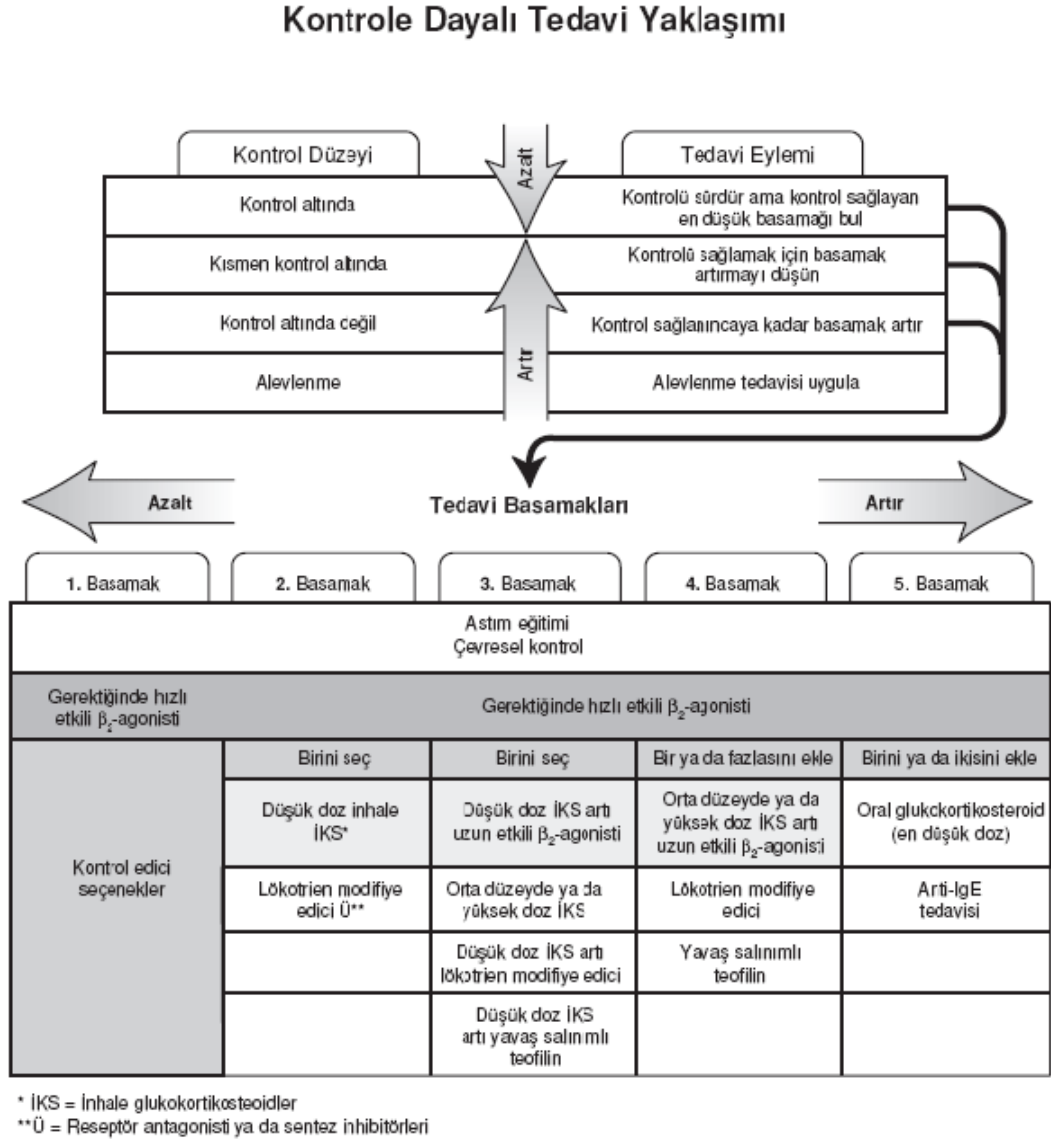
Her hasta, güncel tedavi rejimi, güncel rejime uyum ve astımın kontrol düzeyinin belirlenmesi açısından değerlendirilmelidir. Belirli bir haftadaki kontrol altında, kısmen kontrol altında ve kontrol altında olmayan astımı tanıma amaçla basitleştirilmiş bir şema Tablo 1'de sunulmaktadır (51).

Tablo 1: Astım kontrol düzeyleri (51)

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	Varsa	
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 biliniyorsa değeri < %80'i	
Gece semptomları, uyanmaları	Yok	Varsa	
Alevlenmeler	Yok	Yılda bir kez ya da daha fazla	Herhangibi bir hafta içerisinde 1 kez

Hastanın güncel astım kontrol düzeyi ve halen kullandığı ilaçlar tedavi seçimini belirler. Örneğin, 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 (örn. daha yüksek doz ya da ek tedavi), olası tedavi seçeneklerinin güvenilirliğine ve maliyetine ve sağlanan kontrol düzeyinden hastanın memnuniyetine bağlı olarak tedavide bir artış düşünülmelidir. **Şekil 1**'de sunulan şema bu ilkelere dayanmaktadır.



Şekil 1. Beş yaş üstündeki çocuklar için kontrolle dayalı tedaviye yaklaşım

Her basamak, eşdeğer etkinlikte olmasa da, astımı kontrol altına almak için mevcut tedavi seçeneklerini yansıtmaktadır. 1. ve 5. basamaklar arası değişik etkinliklerde ilaç seçenekleri sunmakta, 5. basamakta ise, ilacın mevcut olup olmaması ve güvenilirlik konuları tedavi seçimini etkilemektedir. 2. basamak, astım semptomları olan daha önce tedavi uygulanmamış hastaların çoğunda başlangıç tedavisidir. İlk muayenede semptomlar astımın ileri derecede kontrol dışı olduğunu düşündürüyorsa Şekil 1’de tedaviye 3. basamaktan başlanmalıdır. Her tedavi basamağında, semptomların hızla giderilmesi için bir rahatlatıcı ilaç (çabuk etkili bronkodilatör, kısa ya da uzun etkili) verilmelidir. Bununla birlikte, rahatlatıcı ilaçların sık kullanılması kontrol altında olmayan astımı tanımlayan öğelerden biridir ve kontrol edici tedavinin artırılması gereğini gösterir. Buna göre, rahatlatıcı tedavi gereksinimini azaltmak ya da ortadan kaldırmak hem önemli bir hedef hem de tedavi başarısının bir ölçüsüdür. 2. basamaktan 5. basamağa kadar, kontrol edici çeşitli ilaçlar bulunmaktadır.

2.1.7 Astım Alevlenmeleri

Astım alevlenmeleri (astım atakları ya da akut astım); nefes darlığı, öksürük, hışıltılı solunum ya da göğüste sıkışmanın ya da bu semptomların bazı kombinasyonlarında ilerleyici artış olduğu ataklardır. Solunum sıkıntısı sık görülür. Alevlenmeler ekspiratuar hava akımında, akciğer fonksiyonu ölçümüyle (PEF ya da FEV1) düzeyi belirlelenebilen azalmalarla tanımlanır (60). Bu ölçümler, semptomların derecesine kıyasla hava akımı kısıtlanmasının şiddetinin daha güvenilir göstergeleridir. Ancak semptomların derecesi alevlenme ortaya çıkmasının daha duyarlı bir ölçümü olabilir; çünkü semptomlarda artışı genellikle zirve akım hızındaki bozulmadan önce gelmektedir (61). Bununla birlikte, hastaların azınlıkta kalan bir bölümü semptomları iyi algılayamaz ve semptomlarda anlamlı bir değişiklik olmaksızın akciğer fonksiyonunda anlamlı bir azalma olabilir. Özellikle ölümcül astım öyküsü olan hastaları etkileyen bu durum erkeklerde daha sık görülmektedir. Şiddet göstergeleri, özellikle de PEF (5 yaşından büyük hastalarda), nabız hızı, solunum hızı ve puls oksimetre tedavi sırasında izlenmelidir.

2.1.7.1. Değerlendirme

Şiddetli astım alevlenmeleri olan hastaların çoğu, hava yolu obstrüksiyonunun, oksijen saturasyonunun ve kardiyak fonksiyonların izlenebileceği bir acil serviste

(hastane acil birimi gibi) tedavi edilmelidir. Daha hafif alevlenmeler genellikle toplum içinde (hastane dışında) tedavi edilebilir. Hasta ilk birkaç dozdan sonra inhale bronkodilatör tedaviye yanıt verirse, acil servise sevk gerekmez; ancak bir birinci basamak hekiminin gözetiminde glukokortikosteroid tedavisi gerekebilir. Astım, şiddetli alevlenmeleri yaşamı tehdit eden tıbbi acil durumlardır ve tedavisi en güvenli olarak genellikle acil serviste yapılır.

Hızla tedavi başlatılırken, aynı zamanda alevlenmeye ilişkin kısa bir öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Öyküde şunlar yer almalıdır; semptomların şiddeti ve süresi halen kullanılan bütün ilaçlar (reçete edilen doz, genellikle alınan doz, kötüleşme durumunda alınan doz) ve hastanın bu tedaviye yanıtı, şimdiki alevlenmenin ortaya çıkma zamanı ve nedeni, astıma bağlı ölüm açısından risk faktörleri.

Fizik muayenede hastanın bir cümleyi tamamlama yetisi, nabız hızı, solunum hızı, yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve Tablo 2’de ayrıntılı olarak sunulan diğer bulgular incelenerek, alevlenmelerin şiddeti değerlendirilmelidir. Komplikasyonlar belirlenmelidir (örn. pnömoni, atelektazi, pnömotoraks ya da pnömomediastinum). Tek başına fizik muayene alevlenmenin şiddetini, özellikle de hipokseminin derecesini tam olarak ortaya koymayabileceğinden, PEF ya da FEV1 gibi fonksiyonel değerlendirmeler ve arteriyel oksijen satürasyonu ölçümleri kuvvetle tavsiye edilmektedir (62). Tedaviyi gereksiz şekilde geciktirmeksizin, tedaviye başlamadan önce başlangıç PEF ve FEV1 ölçümleri yapılmalıdır. Oksijen satürasyonu, tercihan bir puls oksimetreyle yakından izlenmelidir. Çocuklarda akciğer fonksiyonunun objektif ölçümü zor olduğundan, bu yöntem özellikle yararlıdır. Çocuklarda oksijen satürasyonu normalde %95’in üzerinde olmalıdır ve %92’nin altındaki bir oksijen satürasyonu düzeyi hastaneye yatış gerektiğinin iyi bir göstergesidir (63). Çocuklarda, parankimal hastalığı düşündüren fizik muayene bulgusu yoksa göğüs grafisi tavsiye edilmez (64).

Arteriyel kan gazı ölçümleri, rutin olarak gerekli olmamakla birlikte, PEF değeri beklenenin %30 ila 50’si kadar olan hastalarda, başlangıç tedavisine yanıt vermeyenlerde ya da kötüleşmeyle ilgili kaygı duyulduğunda yapılmalıdır (64). Hasta ölçüm yapılırken oksijen desteği almayı sürdürmelidir. PaO₂ <60 mm Hg (8 kPa) ve normal ya da yüksek PaCO₂ (özellikle >45 mmHg, 6 kPa) değeri solunum yetersizliğinin bulunduğuna işaret eder.

Tablo 2: Astım alevlenmelerinin şiddeti

	Hafif	Orta	Ağır	Her an solunum arresti olabilir
Nefes darlığı	Yürüken	Konuşurken	İstirahatte	
Pozisyon	Yatakta yatabilir	Oturmayı tercih eder	Öne doğru kamburunu çıkarırcasına eğilmiş	
Konuşması	Cümlelerle	Kısa cümleler	Kelimelerle	
Bilinç	Ajite olabilir	Genellikle ajite	Genellikle ajite	Uykulu, konfüze
Solunum hızı	Artmış	Artmış	Sıklıkla>30/dak	
Yardımcı solunum kasları ve suprasternal Çekilmeler	Genellikle yoktur	Genellikle vardır	Genellikle vardır	Paradoksik torako abdominal hareketler
Hışıltılı solunum	Orta düzeyde , sıklıkla expirasyon sonunda	Gürültülü	Gürültülü	Hışıltılı solunum yok
Nabız dakika	<100	100–120	>120	Bradikardi
Pulsus paradoksus	Yok <10 mm Hg	Olabilir 10–25 mm Hg	Sıklıkla var >25 mm Hg	Bulunmaması solunum kası yorgunluğunu düşündürür
PEF başlangıç bronkodilatör alımı sonrasında beklenenin %'si ya da kişinin en iyi değerinin %'si	>%80	%60–80	<60	
PaO ₂	>60 mm Hg	>60 mm Hg	<60 mm Hg	
PaCO ₂	<45 mm Hg	<45 mm Hg	> 45 mm Hg	
%SaO ₂	>%95	%91–95	<%90	

2.1.7.2 Tedavi

Aşağıdaki tedaviler, alevlenmenin en hızlı şekilde ortadan kaldırılması için genellikle eşzamanlı olarak uygulanır:

Oksijen; arteriyel oksijen saturasyonunun %95 olması için oksijen nazal kanülle, maskeyle ya da ender olarak, kimi bebeklerde başlıkla verilmelidir. Tatmin edici bir oksijen saturasyonunu sürdürebilmek için oksijen tedavisi puls oksimetreyle izlenerek titre edilmelidir.

Hızlı etkili inhale β 2-agonistler; Hızlı etkili β 2-agonistler düzenli aralıklarda uygulanmalıdır. Hastaneye yatan hastalarda başlangıçta sürekli tedavi verilmesi, ardından aralıklı olarak gerektiğinde uygulanan tedaviye geçilmesidir. Şiddetli astım alevlenmeleri olan hastalarda intravenöz β 2-agonistlerin rutin kullanımını destekleyen herhangi bir kanıt bulunmamaktadır (65).

Adrenalin; anafaksi ve anjiyödemin akut tedavisi için subkutan ya da intramüsküler adrenalin enjeksiyonu endike olabilir; ancak bu ilaç, astım alevlenmeleri sırasında rutin olarak kullanılmaz.

Ipratropiyum bromür; nebülize β 2-agonistle antikolinergik (ipratropiyum bromür) kombinasyonu, bu ilaçlar tek başına kullanıldığında gözlemlenenden daha iyi bronkodilatasyon sağlayabilir (66).

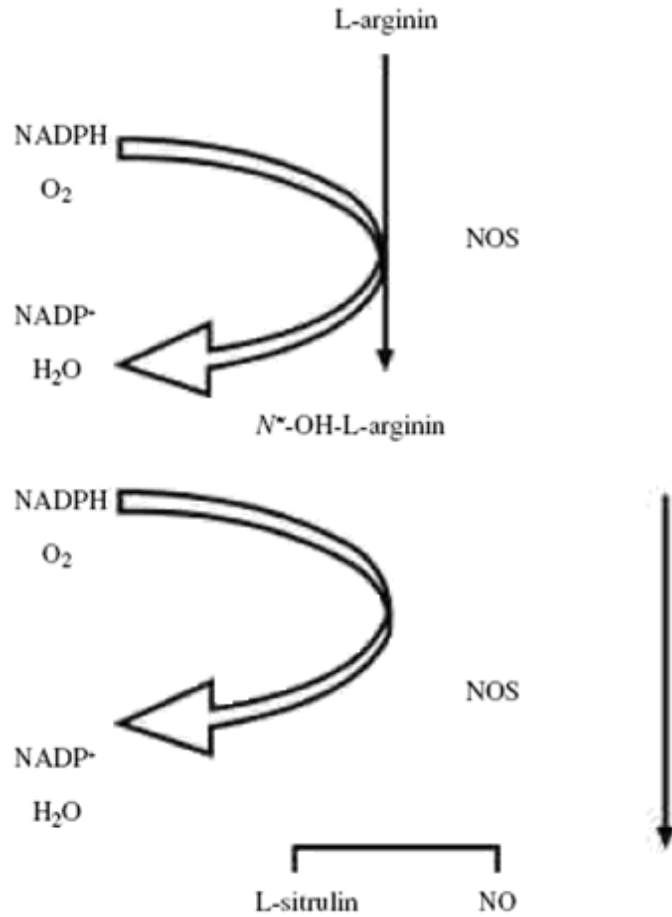
Teofilin; hızlı etkili β 2-agonistlerin etkinliği ve görece güvenliliği göz önüne alındığında, teofilinin akut astım tedavisindeki rolü minimumdur.

Sistemik glukokortikosteroidler; sistemik glukokortikosteroidler alevlenmelerin ortadan kalkmasını hızlandırır ve en hafif olanları dışında bütün alevlenmelerde kullanılmalıdır. Oral glukokortikosteroidler genellikle intravenöz uygulananlar kadar etkilidir ve bu yoldan uygulama daha az invazif ve daha ucuz olduğundan tercih edilir (67). Oral glukokortikosteroid alındıktan kısa süre sonra hasta kustuyorsa, bu durumda eşdeğer bir doz intravenöz yoldan yeniden uygulanmalıdır.

Magnezyum; intravenöz magnezyum sülfatın (genellikle günde 2 g'lık tek bir infüzyon, 20 dakikada) astım alevlenmelerinde rutin kullanım için önerilmez; ancak FEV1'i hastaneye başvurduğunda beklenenin %25-30'u olan erişkinler, başlangıç tedavisine yanıt vermeyen erişkin ve çocuklarda, bir saat boyunca tedavi sonrasında FEV1 değeri beklenenin %60'ının üzerine çıkmayan çocuklar dahil bazı ağır hastalarda hastaneye yatış oranını azaltmaya yardımcı olabilir (68).

2.2 Nitrik Oksit

'Endothelium-derived relaxing factor (EDRF)' olarak da bilinen nitrik oksit, birçok organ sisteminde mevcuttur (69). NO, ekspiryum havasında 5–10 ppb (milyarda bir birim) oranında saptanmıştır. Akciğer fizyolojisi ve patolojisinde majör rol oynamaktadır. Nitrik oksit, membranları kolayca geçebilme özelliği olan oldukça lipofilik bir moleküldür; nitrik oksit sentezleyen enzimlerin (NOS) katalize ettiği bir dizi reaksiyon sonucunda L-arginin, L-sitrullin ve NO'ya dönüşür (70,71) (Şekil 2). Bu reaksiyon için ortamda oksijen ve bazı diğer kofaktörlerin nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH), flavin adenin dinükleotid (FAD), flavin mononükleotid (FMN), tetrahydrobiopterin ve kalmodulin bulunması gerekir (72).



Şekil 2: Nitrik oksit sentezi

Nitrik oksit sentezleyen enzimin 3 farklı izoformu vardır. Tablo 3’de gösterilen bu izoenzimlere özgü genler kromozom 7 (endotelyal NOS-eNOS), 12 (nöral NOS-nNOS) ve 17 (indüklenebilen NOS-iNOS) üzerinde bulunmuştur. Nitrik oksit sentezleyen enzim-I (nNOS) ve NOS-III (eNOS) sürekli, ancak az miktarda ve kalsiyuma bağımlı olarak (enzim aktivasyonu için hücre içi kalsiyumun artması gerekir) salınır. iNOS İnterferon- γ (INF), IL-1b, TNF- α , endotoksin veya ekzotoksinlerce indüklenmesi sonucunda NOS-I ve NOS-III’ten (ikisi birlikte, yapısal NOS olarak adlandırılmaktadır) 1000 kat daha fazla NO sentezleyebilmektedir. Glukokortikosteroidler bu indüksiyonu ve NO sentezini inhibe eder (73,74).

Tablo 3: Nitrik oksit sentezleyen enzimler

NOS izoformu	Salınım	Kaynak	Regülasyon	NO Miktarı	Kromozom
Tip 1 (nNOS)	Sürekli	Nöron	Kalsiyum	Düşük (picomol)	12
Tip 2 (iNOS)	İndüklenebilir	Makrofaj, damar düz kası, damar endoteli, hava yolu epiteli, immun hücreler, myokard	Sitokin, endotoksin, oksidanlar	Yüksek (nanomol)	17
Tip 3 (eNOS)	Sürekli	Vasküler endotel hücresi, trombosit, nötrofil	Kalsiyum	Düşük (picomol)	7

Solunum yollarında NOS lokalizasyonu incelendiğinde; eNOS pulmoner damar endotel hücrelerinde, bronşial epitelyum ve tip-II alveolar epitel hücrelerinde bulunur. nNOS solunum yolu sinirlerinde trakeadan bronşlara doğru azalan yoğunluktadır. iNOS ise tip-II alveolar epitel hücreleri, fibroblastlar, solunum yolları ve damar düz kas hücreleri, solunum yolları epitel hücreleri, nötrofiller ve kondrositlerde yoğun olarak bulunur (75).

Nitrik oksit bir kez sentezlendikten sonra hızla hedef dokulara yayılır ve hücre içinde guanilat siklaz enzimini aktive ederek düz kas kasılmasını sağlayan cGMP miktarını artırır (76). Oluşan bu biyokimyasal olaylar düz kas kasılması, vasküler tonüs

ve kan akışının düzenlenmesinde önemli rol oynar. NO'nun akciğerlerde değişik biyolojik sistemlerdeki fonksiyonları gösterilmiştir (77).

Nitrik oksit'in yarılanma ömrü çok kısadır ve solüsyonlarda hızlı okside olarak peroksinitrit (ONOO⁻) nitrit (NO₂) ve nitrate (NO₃) dönüşür. İnsan vücudunda NO hemoglobine bağlandığında inaktive olur. Bu bağlanma, oksijene göre 3000 kat daha hızlı olmaktadır (76). Bu kadar hızlı inaktive olması belki de nitrik oksit'in etkilerini lokalize kılan en önemli faktördür.

2.2.1. NO ve Bronkodilatasyon

Yarım asırdan daha uzun bir süre önce nitratların deney hayvanlarında bronşial gevşeme oluşturdıkları bildirilmiştir. Bununla birlikte nitrovazodilatörlerin bronkodilatör etkileri için yapılan klinik çalışmaların sonuçları birbiriyle uyumluluk göstermektedir (78,79).

Nitrik oksit, bronkodilatasyonu doğrudan bronş düz kas hücresi içindeki cGMP oranını artırarak ve dolaylı olarak da inhibitör NANK nöronların bir nörotransmitteri olarak işlev yaparak göstermektedir.

Anestezi altındaki koblalarda metakolin ile indüklenen bronkokontrüksiyonun inhale edilen NO ile konsantrasyona bağımlı (5–300 ppm) bir şekilde azaldığı bildirilmiştir (80). Yapılan çalışmalarda NO'nun küçük solunum yollarına göre, daha büyük solunum yollarında kasılma yanıtını önlediği düşünülmektedir (81). İnsanda santral ve periferel solunum yollarında inhibitör NANK yanıtına tamamen NO'nun aracılık ettiği gösterilirken (82), kobay treakasında ise bu yanıtla NO'nun yanı sıra vozoaktif intestinal peptit de aracılık etmektedir (83). Nöral NO ile indüklenen gevşemenin solunum yollarının allerjik enflamasyonunda bozulduğu bildirilmiştir (84).

2.2.2. NO, Pulmoner ve Bronşial dolaşım

Sistemik ve pulmoner arterlerin dolaşım sistemlerinin farklı fonksiyonları nedeniyle farklı morfolojik yapıya sahip oldukları bilinmektedir. Pulmoner vasküler yatağın fetüs ve yeni doğan pulmoner dolaşımı arasında da farklılıklar bulunmaktadır. Fetüs pulmoner vasküler tonusu sistemik dolaşıma benzer şekilde yüksektir. Neonatal dönemde ise yüksek olan pulmoner vasküler tonusun süratle düştüğü, bebeklerde, çocuklarda ve erişkinlerde ise düşük düzeye geldiği bilinmektedir. Pulmoner vasküler yatakta düşük vazomotor tonusu devam ettirmenin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalar NO'nun düşük bazal tonusu devam ettirmede

önemli olabileceğini düşündürmektedir (75). Çalışmalardan edilen verilerden pulmoner hipertansiyonun büyük oranda NO kontrolü altında olduğu düşünülmektedir (85).

Endotel hücrelerinden pulmoner dolaşıma salı verilen NO'nun vasküler bazal tonusu düzenlemesi yanı sıra hipoksik vazokonstriksiyonu ortadan kaldırdığı bildirilmiştir (86). Bununla birlikte NO salınımı kronik hipokside azalmaktadır (87). eNOS izoformunun sağlıklı bireylerin pulmoner damar endotel hücrelerinde bulunduğu, primer pulmoner hipertansiyonlu hastalarda ekspresyonunun azaldığı, bununda pulmoner vazokonstriksiyona ve düz kas dokusunda artışa neden olduğu ileri sürülmektedir (88). KOAH'lı ve fibrozisli hastaların pulmoner arterlerinde endotel kaynaklı NO salıverilmesinin bozulduğu bildirilmiştir (89).

Endojen NO'nun bazal bronşial vasküler tonusu düzenlediği, eksojen NO'nun ise sigara dumanını inhalasyondan sonra görülen bronşial vazodilatasyondan sorumlu olduğu bildirilmiştir (90). Solunum yolları vaskülaritesinin in vivo olarak hayvanlara NO inhale ettirildiğinde de dilate olduğu gösterilmiştir (91).

2.2.3. NO ve Enflamasyon

NO, proinflamatuvar veya antienflamatuvar etkileriyle akut ve kronik enflamasyonda önemli bir role sahiptir. Nitrik oksit oldukça reaktif bir moleküldür ve peroksinitrit oluşumu yoluyla oksidan etki gösterir. Bu oksidan özelliği nedeniyle bakterisid ve tümör hücrelerine karşı sitotoksik etki gösterir ve savunma sisteminin bir parçası olarak görev yapar (71). Ancak aynı özellikler astımda görülen enflamasyonun da bir nedeni olabilmektedir (92). Nitrik oksidin birçok zararlı etkisi süperoksit anyonu ile reaksiyonu sonucu oluşan peroksinitrite bağlı olarak ortaya çıkar. Enflamatuvar süreçte NO ve süperoksit radikallerinin oluşumu epitel hasarına, medyatör salınımına ve hava yolu duyarlılığının artmasına neden olmaktadır. Enflamatuvar sitokinler, özellikle IFN- γ , hava yolu epitelinde NOS-II sentezini indüklemektedir. Kortikosteroid ve LT antagonistleri gibi antienflamatuvar ilaçların uygulanması soluk verme hasında NO seviyelerini ve NOS-II sentezini azaltmaktadır (71). Artan NO aynı zamanda vazodilasyon özellikleri nedeniyle bronşiyal dolaşımdaki kan akışını artırarak hava yolu ödemeine neden olur. Astımdaki aşırı NO artışı ayrıca ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğuna da neden olabilmektedir. Bazı durumlarda NO, ortamdaki süperoksit ve diğer reaktif oksijen radikallerini bağlayarak antioksidan özellik de göstermektedir. Bu açıdan bakıldığında belki de enflamatuvar süreçlerde NO artışı koruyucu bir antioksidan özellik olarak kabul

edilebilir. NO'nun ve metabolitlerinin akciğerlerdeki fonksiyonları Tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 4: Nitrik oksitin ve metabolitlerinin akciğerdeki fonksiyonları

Faydalı	Zararlı
Bronkodilatasyon	Semptomlarda ve hava yolu obstrüksiyonunda artışa neden olan inflamatuvar yanıt
Arteriyal vazodilasyon	Bronşiyal vazodilasyon, astımlı hastalarda görülen hava yolu hiperemisi
Mukosilier klirensin Düzenlenmesi	Th2 aktivasyonunda dolaylı artışa bağlı olarak astmatik enflamasyonda artış
Endotel bütünlüğünün korunması	Doğrudan veya submukozal bezlerdeki kan akışını artırarak mukus sekresyonunda artış Post-kapiller venüllerdeki kan akımını artırarak hava yollarında ödem

2.2.4. NO ve Astım

Artmış NO oluşumunun atopik astımın karakteristikliği olan eozinofilik enflamasyonla ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Bununla birlikte iNOS astımlı hastalarda artmış olduğu ve bu durumda astımlı hastaların solunum yollarında özellikle makrofaj ve epitelyum hücrelerinde iNOS protein ve mRNA (mesajcı ribonükleik asit) ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiş (93). Bu indüksiyonun proinflamatuvar sitokinler, oksidanlar ve diğer inflamatuvar mediyatörlerin etkisiyle oluşabileceği bildirilmiştir. Epitelyum hücrelerinde ve alveolar makrofajlarda NO'nun, artmış düzeylerine paralel olarak, solunum yolları lümenine daha fazla difüze olduğu ve astımlı hastaların solunum havasında NO konsantrasyonunun artığı tespit edilmiştir (58).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Örnek Alınması

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Allerji Bilim Dalı polikliniğine Mart 2008–Haziran 2008 tarihleri arasında, akut astım atağı nedeniyle başvuran 28 astım hastası çocuk alındı.

•Araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- 5–18 yaş arasında
- Polikliniğimize daha önce başvurup astım tanısı konulan hastalar.
- Astım şikayetlerinde 24 saatten uzun bir süredir artış olan veya FEV1 veya PEF değerlerinde hastanın en iyi değerinden %25 düşme olması

•Dışlama kriterleri:

- Astım dışında akciğer hastalığı olanlar (kistik fibrozis, bronşektazi, primer siller diskinesi) olması
- Alt solunum yolu enfeksiyonu (pnömoni) olması
- Doktor tarafından tanı konmuş “Gastroözefagial Reflü” hastalığı olması
- Allerjik rinit dışında sistemik hastalığı olması
- Hipertansiyon hastası olması

Kontrol grubunu Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Polikliniği'ne başvuran herhangi bir kronik hastalığı olmayan, 20 çocuk hasta oluşturdu. Çalışmaya toplam 48 çocuk alındı.

Hastalar bilinç düzeyi, pozisyon, nefes darlığı, konuşma, solunum sayısı, nabız, retraksiyon, inspiryum ve ekspiryum oranı, saturasyon değeri ve FEV1 veya PEF bakılarak, GINA (Global Initiative for Asthma) sınıflamasına göre hafif, orta ve ağır atak olarak sınıflandırıldı. Astım kontrol düzeyi (atak öncesi dönem için); kontrol altında, kısmen kontrol altında ve kontrol altında değil olarak belirlendi.

Atak nedeni olabilecek enfeksiyon geçirme, yakın çevrede enfeksiyon geçirenin olması, sigara dumanına maruz kalma, önerilen astım ilaçlarını bırakma, NSAİ (Non-Steroid Antiinflatuvar) kullanımı, düzenli takip edilmemek, allerjenle karşılaşma, ev içinde olabilecek; evde sigara içme, soba ile ısınma ve evcil hayvan risk faktörleri, ailede ve hastada (astım dışında) atopik hastalık öyküsü sorgulandı. Hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunun arteriyel tansiyon ölçümü ve fizik muayanesi yapıldı. Hasta grubunda serum IgE, eozinofil yüzdesi ve spesifik IgE [besin paneli-1 (yumurta beyazı, süt proteini, buğday, prinç, yerfıstığı, soya fasülyesi), Alatop (kedi epitelyumi, köpek kepeği, büyük ayrık otu, timoti otu, dermatophagoides pteronyssinus (dp), penicillium notatum, alternaria tenius, huş ağacı, Japon sedir ağacı, dik yapışkan otu, dar yapraklı sinir otu, Ambrosia elatior)], düzeyleri çalışıldı. Üç ağaç (tree mix), ağaç-2, polen-4, polen-5, tahıl poleni, yabancı ot poleni, dp, dermatophagoides farinea (df), coackrach (hamam böceği), dog hair (köpek), feather mix (kümes hayvanı), cat fur (kedi), alternaria (küf mantarı), aspergillus mix (küf mantarı), cladosporium (küf mantarı), yumurta beyazı, zeytin ve lateks allerjenleri ile allerji deri testi yapıldı.

Çalışma için astımlı hastalardan atak sırasında, aynı hastalardan 1 ay sonra, şikayetlerinin olmadığı rahat dönemlerinde ve sağlıklı kontrol grubundaki hastalardan kubital venden 5 ml kan ve idrar örneği alındı. Kan örnekleri antikoagülasyon için nazıkçe birkaç kez sallanarak 15 dakika bekletildikten sonra 1600g/dk hızda 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen plazma ve idrar örnekleri çalışılincaya kadar -70 °C'de derin dondurucuda muhafaza edildi.

Plazma ve idrar örnekleri 24 saat ısısının korunması amacıyla kuru buz ile birlikte koruyucu kaplara konularak; nitrit+nitrat düzeyi çalışılmak üzere İzmit Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'na, gönderildi.

Çalışma için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 03-2008/41 nolu karar ile 05.03.2008 tarihinde onay alındı. Çalışmaya alınan çocukların anne veya babasının onayı alınarak, rıza formu onaylatıldı.

3.2. NO Çalışma Tekniği

Nitrik oksit, biyolojik sistemlerde üretildikten sonra, 2-30 sn gibi çok kısa sürelerde nitrit (NO₂) ve ardından nitrat (NO₃)'a oksitlenir (94). Nitrat formu, nitrik oksit türevlerinin en kararlı yapısıdır.



Görüldüğü gibi stabil bir yapıda olmaması nedeniyle, nitrik oksidi direkt ölçmek oldukça zordur. Bu yüzden araştırmamızda, numunede bulunan nitratı nitrit formuna redükliyerek (nitrat redüktaz ile) nitrit ölçümü yaptık ve böylece ortamda bulunan toplam nitrit+nitrat formunu ölçmüş olduk (94). Bu iki formun toplamını ise total nitrit ile gösterdik.

3.2.1. Kullanılan Reaktifler

1-Hepes buffer, pH=7.4 (1mol/L): Buffer litresinde 1000 milimol olacak şekilde bidistile suda çözüldü.

2-Aspergillus nitrat redüktaz çözeltisi (10Ü/mL): Orijinal enzimimiz mililitresinde 10 Ü olacak şekilde bidistile su ile dilüe edildi.

3-NADPH (1mM/L): Koenzim, litrede 1000 mikromol olacak şekilde bidistile suda çözüldü

4- FAD (100µM/L): Enzim litresinde 100 mikromol olacak şekilde bidistile suda çözüldü

5- Laktat dehidrogenaz çözeltisi (1500Ü/ml): Orijinal enzim bidistile su ile mililitresinde 1500 Ü olacak şekilde hazırlandı.

6- Piruvik asit (100 mM/L): Enzim, litresinde 100 milimol olacak şekilde bidistile suda hazırlandı.

7- Sülfanilamide: 5g sülfanilamide, 3M sıcak HCl içerisinde eritilerek son hacim 500 mL'ye tamamlandı.

8- N-Naphthylethylene daimine (NED) çözeltisi: 100 mg NED, bidistile su içinde çözdürülerek son hacim 500 mL'ye tamamlandı.

9- Griess reaktifi (1/1): Bir birim süfanilamid çözeltisi alınarak, bir birim NED çözeltisi ile karıştırıldı. Karışım her deneyden önce taze olarak hazırlandı.

10- Sodyum hidroksit (NaOH) çözeltisi: Sodyum hidroksit granülleri deiyonize su ile çözümlenerek 55 mmol/L'lik konsantrasyona getirildi.

11- Çinko sülfat çözeltisi: Çinko sülfat, bidistile su içerisinde çözümlenerek 75 mmol/L'lik konsantrasyona getirildi.

12- Standart çözeltiler: Stok sodyum nitrit ve sodyum nitrat çözeltileri (1mM) kullanılarak; 0, 0,5, 1, 2, 5, 10, 25, 50, 100, 200 µM konsantrasyonlarda standartları hazırlandı. Stok ve standartlar hazırlanırken çözücü olarak 10 mM sodyum borat ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$, B-9876) kullanıldı.

3.2.2 Deneyin yapılışı

Deproteinizasyon; araştırmamızda NO_x (NO₂+NO₃) ölçümünde numune olarak plazma ve idrar kullanıldı. Plazma direkt, idrar ise 10 kez sulandırılarak deproteinizasyona tabi tutuldu. 0.5 ml numune üzerine, 1 mL çinko sülfat ve 1 mL sodyum hidroksit ilave edildi. İyice karıştırıldı ve 5000g de 15 dk santrifüj edildi. Santrifügasyon sonrası elde edilen süpernatant, redüksiyon işleminde kullanıldı. Sonuçta elde edilen deproteinize plazma 5 kez, idrar ise 50 kez dilue edilmiş oldu.

Nitrat redüksiyonu; deneyimizin ikinci aşamasında numunelerimizde (idrar, plazma) bulunan nitrat moleküllerinin nitrit haline redüksiyonunu gerçekleştirdik. Bunun için aşağıdaki çalışma şemasına göre standart ve numune tüplerimizi hazırladık (hepsinde 500 mikrolitre). Buradada 5 kez dilusyon var. Böylece 5 x 5= 25 kez dilusyon gerçekleşti

Çalışma şeması;

	Standart tüpü	Numune tüpü
Bidistile su (µl)	290	290
1M Hepes, pH 7.4 (µl)	25	25
Numune (µl)	---	100
Standart (µl)	100	---
0.1 µM FAD (µl)	25	25
1mM NADPH (µl)	50	50
10u/ml N.Redüktaz (µl)	10	10

Tüpler yukarıdaki şemaya göre pipetlendikten sonra 37 °C de 30 dakika inkübe edildi. Ardından her tüpe 5 µl LDH (1500U/ml) ve ardından 50 µl piruvik asit (100mM) pipetlenerek 15 dk oda sıcaklığında beklendi; sonuçta ortamda fazla olarak bulunabilecek olan NADPH oksitlenerek temizlenmiş oldu. Bilindiğı gibi NADPH griess reaksiyonunu inhibe edici özelliğindedir (95).

Griess reaksiyonu ve spektrofotometrik ölçümü; ardından yeni boş tüpler alınarak, yukarıdaki işlemleri tamamlanmış olan standart ve numune tüplerinden 0.5 ml alındı ve üzerine 0.5 ml griess reaktifinden pipetlenerek (iyice karıştırıldıktan sonra) yine oda sıcaklığında ve karanlıkta 30 dk inkübasyona tabi tutuldu. Son olarak oluşan renkli

solüsyonlar spektrofotometrede 545 nm'de okunarak numune ve standart absorbanans değerleri kaydedildi. Ardından standart grafiği hazırlandı ve numunelerin absorbanansları bu standart grafiğiyle karşılaştırılarak konsantrasyonları hesaplandı ve dilusyon faktörleriyle çarpıldı. Sonuçta numunede bulunan total nitrit (Nitrat+Nitrit) konsantrasyonları bulunmuş oldu.

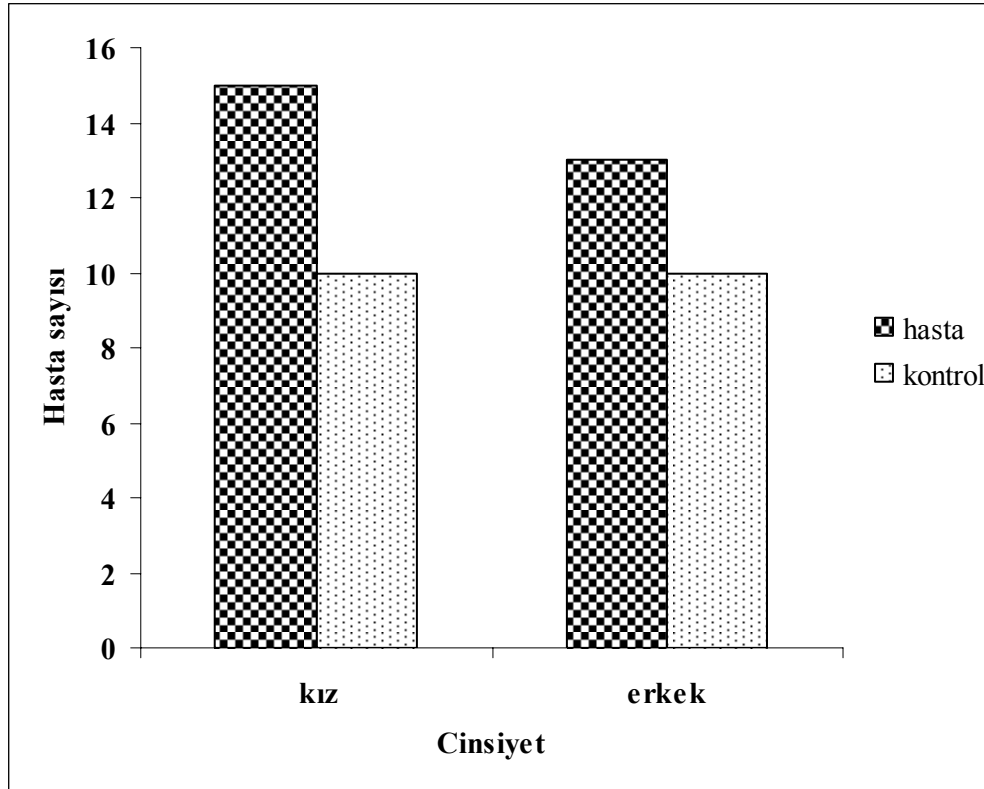
3.3. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 11.0 programı ile değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrollerin sosyodemografik ve klinik özellikleri basit dağılım olarak verilmiştir. Bulgular bölümünde tanımlayıcı olarak sütun, pasta, scatter ve error bar türünde grafikler kullanılmıştır. İki nominal değer arasında ki ilişki için Fisher Exact testi, nominal değer ile sürekli değişken arasındaki ilişki için Mann-Whitney U testi, ikiden çok nominal değer ile sürekli değişken arasındaki ilişki için Kruskal Wallis testi, bağımlı gruptaki nominal değerler ile sürekli değişkenler için Wilcoxon-Rank testi, iki sürekli değişken arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmede elde edilen p değeri 0.05'in altında anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

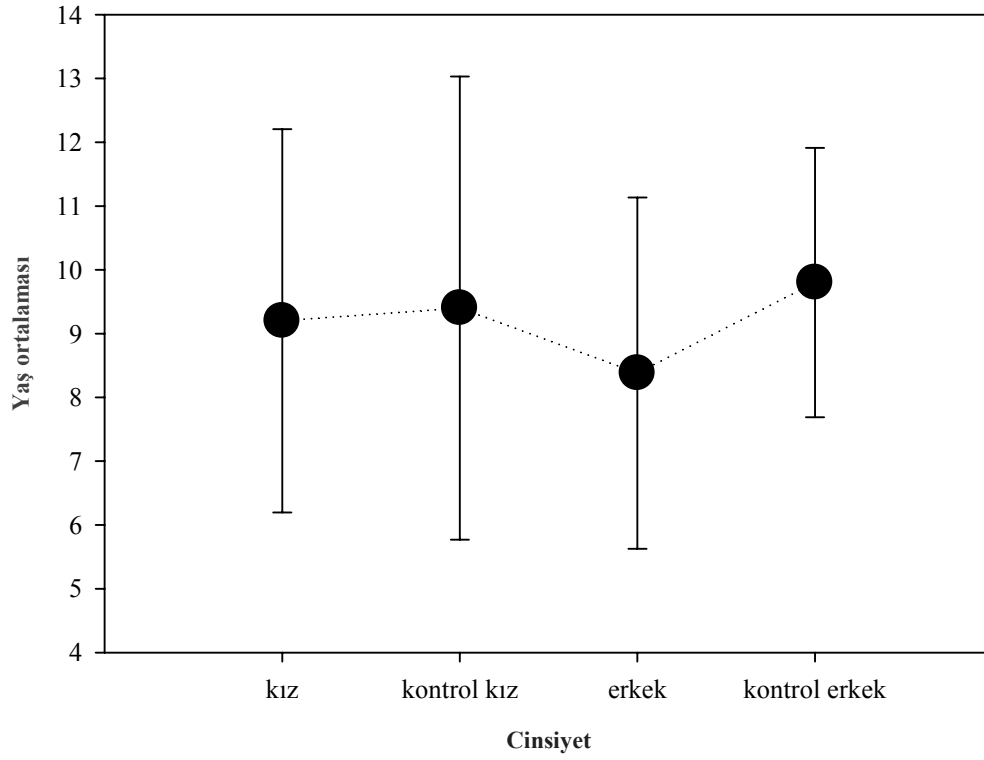
4.1.Sosyodemografik Özellikler

Çalışmaya; akut astım atağında 28 hasta ile kontrol grubunu oluşturan 20 sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 48 çocuk alındı. Astım hastalarının; 15'i kız (%53.5), 13'ü erkek (% 46.5) olarak belirlendi. Kontrol grubunda ise 10'u kız (%50), 10'u erkek (%50) olarak belirlendi (Grafik 1).



Grafik 1: Hasta ve kontrol grubunun cinsiyetlerine göre sayısı.

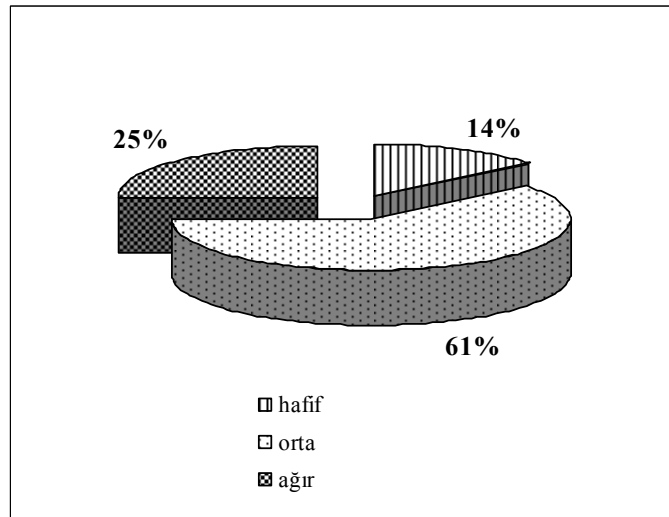
Hasta grubunun yaş ortalaması 8.82 ± 2.8 (5–15) yıl, kızların yaş ortalaması 9.20 ± 3.01 (5–15) yıl, erkeklerin yaş ortalaması 8.38 ± 2.76 (5–15) yıl olarak belirlendi. Kontrol grubunun yaş ortalaması 9.35 ± 2.89 (5–15) yıl, kızların yaş ortalaması 9.40 ± 3.63 (5–15) yıl, erkelerin yaş ortalaması 9.30 ± 2.11 (7–14) yıl olarak belirlendi (Grafik 2).



Grafik 2: Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalaması ve standart sapma değerleri.

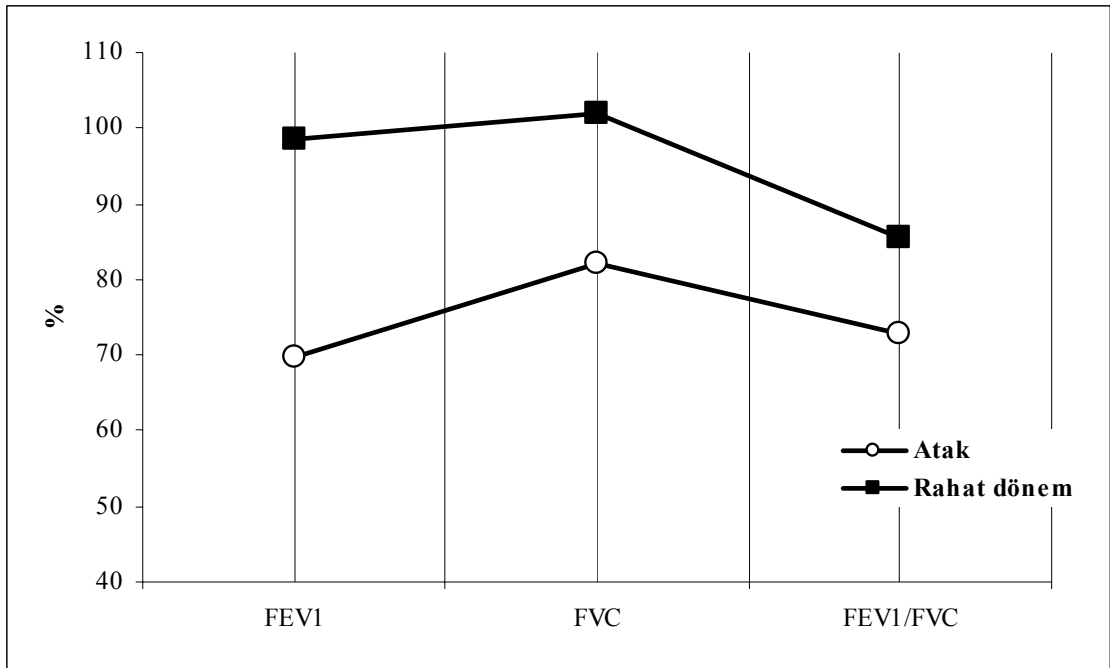
4.2. Hasta Grubunun Özellikleri

Hasta grubundaki toplam 28 hastasının 4'ünde (%14.2) hafif, 17'sinde (%60.7) orta ve 7'sinde (%25.1) ağır şiddette astım atağı tespit edildi (Grafik 3).



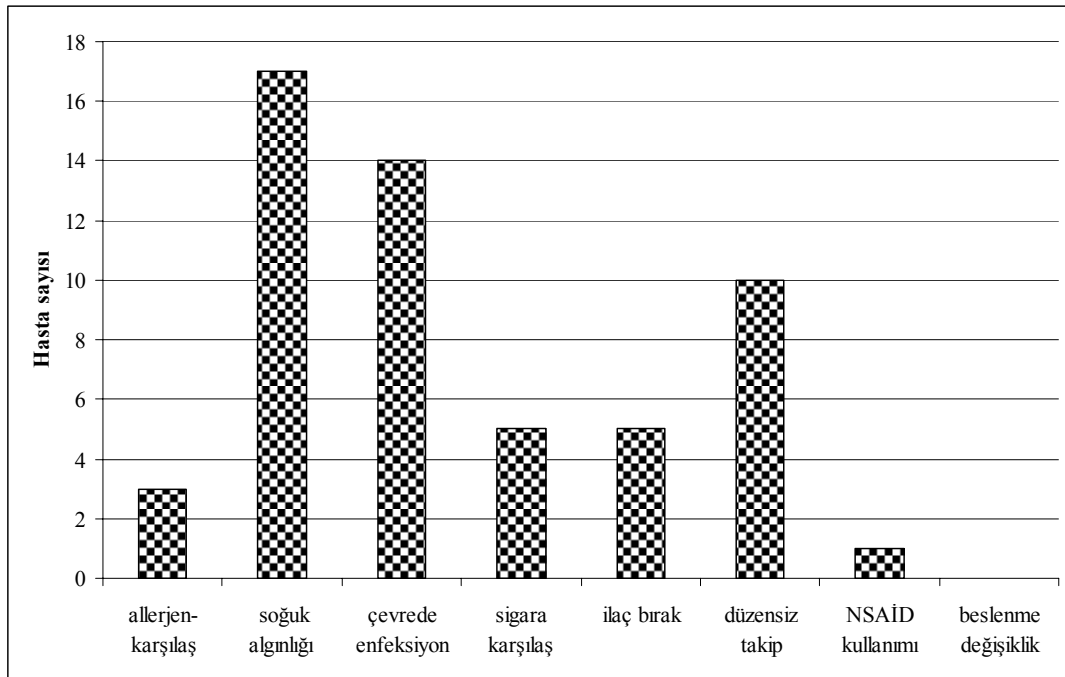
Grafik 3: Astım hastalarının atak şiddeti yüzdesi.

Hastalarımızın 19'u (%67.9) solunum fonksiyon testi yapabildi. Hastaların 9 (%32.1) ise yaşları küçük olduğu için solunum fonksiyon testi yapamadı. Atak anındaki; ortalama FEV1 % 69.63±8.92, FVC % 82.05±11.20, FEV1/FVC % 72.68±6.59, Rahat dönemde; ortalama FEV1 %98.42±19.25, FVC %101.84±12.43 ve FEV1/FVC %85.42±6.25 olarak saptandı. Grafik 4'de atak ve rahat dönmedeki ortalama değerleri gösterilmiştir.



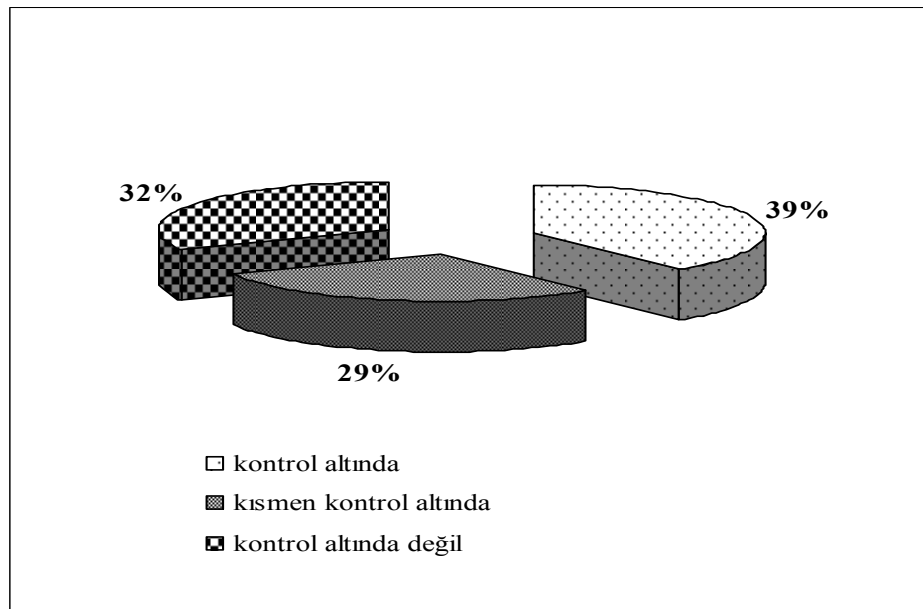
Grafik 4: Hastaların ortalama FEV1, FVC ve FEV1/FVC yüzdeleri

Hastaların atak anındaki risk faktörleri sorgulandığında; 25 hasta (%89.2) risk faktörü tariflerken 3'ü (%11.8) risk faktörü tariflemeyi. 3'ü alerjiyle karşılaştığını, 17'si çocuğun soğuk algınlığı geçirdiğini, 14'ü yakın çevrede enfeksiyon geçirenin olduğunu, 5'i sigara ile karşılaştığını, 5'i önerilen astım ilaçlarını kullanmayı bıraktığını, 10'u düzenli takip edilmediğini, 1'i ise NSAİ ilaç kullandığını, risk faktörü olarak tarifledi. Ev içi risk faktörleri sorgulandığında 22'si (%78.6) risk faktörü tarifledi. 11'nin (%39.3) evinde sigara içiliyordu. 22'sinin (%78.6) evinde ısınmak için kömürlü soba kullanılıyordu. Hiç kimsede evcil hayvan yoktu. Grafik 5'de risk faktörleri hasta sayıları ile gösterilmiştir.



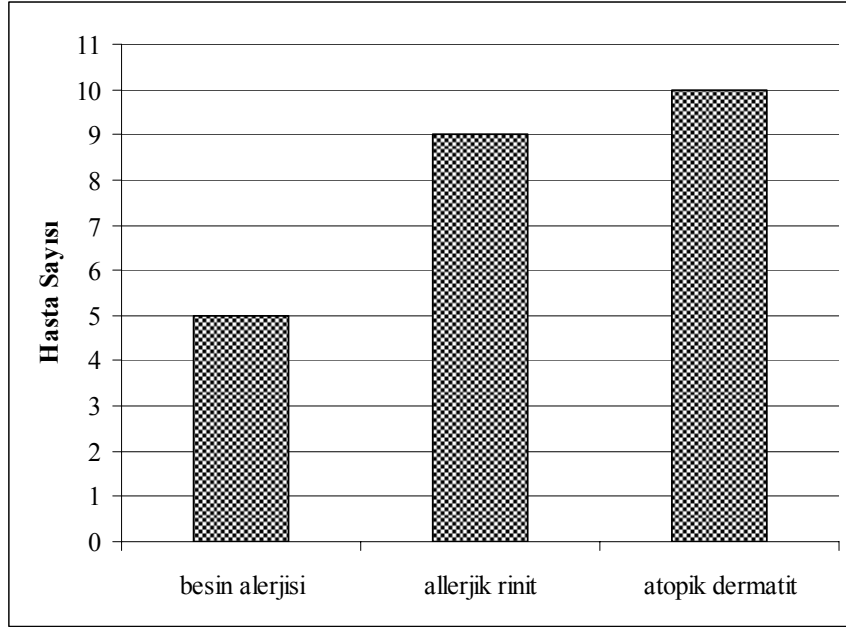
Grafik 5: Atak nedeni olabilecek risk faktörleri

Hastalar ortalama $4,43 \pm 2,55$ (1–10) yıl astım hastasıydı. Atak öncesi dönemde 11'nin (%39.3) astımı kontrol altında 8'i (%28.6) kısmen kontrol altında 9'u (%32.1) ise kontrol altında değildi (Grafik 6).



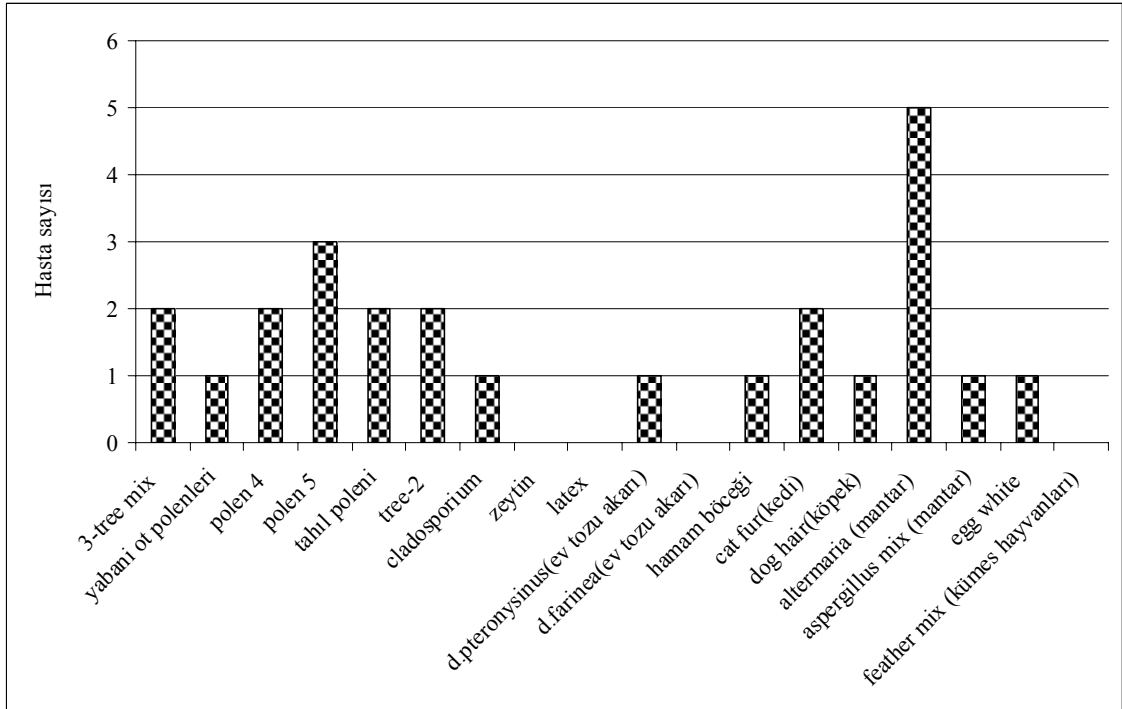
Grafik 6: Astım kontrol düzey gruplarının yüzdesi

Hastaların 9'unda (%32.1) alerjik rinit, 10'unda (%35.7) atopik dermatit, 5'inde (%17.9) besin alerjisi, 12'sinde (%42.9) ailede alerjik hastalık öyküsü vardı (Grafik 7).



Grafik 7: Astımla birlikte olan atopik hastalıklar

On üç (%46.4) hastada yapılan deri testi sonucu çeşitli allerjenlere karşı duyarlılık saptandı. Grafik 8'de allerjenler ve duyarlılık gösteren hasta sayısı gösterilmiştir.



Grafik 8: Allerjenler ve duyarlılık saptanan hasta sayısı

Hasta grubunun ortalama serum IgE, eozinofil yüzdesi, allop ve besin paneli-1 düzeyleri Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4: Serum IgE, eozinofil, allop ve besin paneli-1 düzeyleri

	Allop düzeyi	Besin paneli-1 düzeyi	IgE (IU/L)	Eozinofil yüzdesi
Ortalama	3.64	0.88	474.51	4,49
Ortanca	0.72	0.38	253.50	4.75
Std. Sapma	7.12	1.39	441.51	2.53
En düşük	0.10	0.10	27.30	1
En yüksek	28.40	6.24	1230.00	9

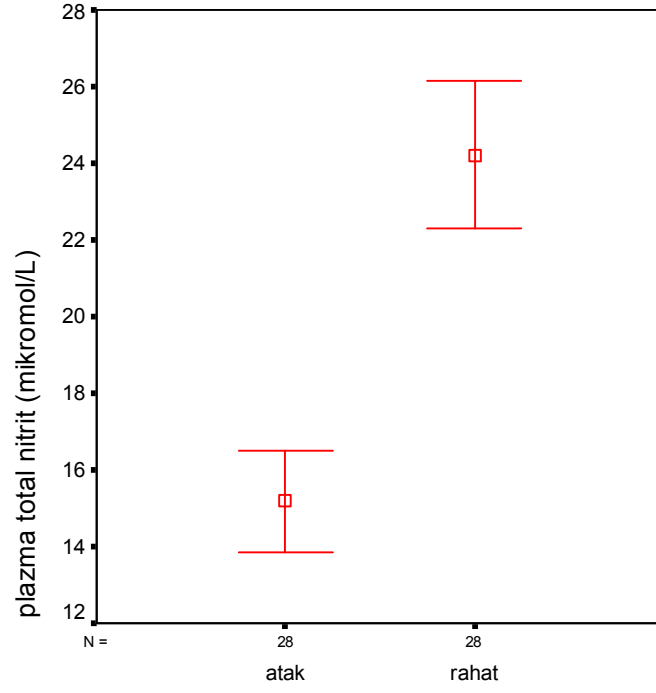
4.3. Plazma ve İdrar Total Nitrit Düzeyleri

Çalışmaya alınan hastalarda atak anında, rahat dönemde ve kontrol grubunda plazma ve idrar total nitrit düzeylerine bakıldı. Kontrol grubunda bir hastanın idrar total nitrit düzeyi değerlendirilemedi. Hastaların rahat dönemdeki plazma total nitrit düzeyleri ortalama 24.21 ± 5.09 mikromol/L ve ortanca 24 mikromol/L olarak ölçüldü. Atak döneminde alınan plazma total nitrit düzeyleri ortalama 15.18 ± 3.49 mikromol/L ve ortanca 15 mikromol/L olarak ölçüldü. Hastaların rahat dönemdeki idrar total nitrit düzeyleri ortalama 268 ± 85.21 mikromol/L ve ortanca 263 olarak ölçüldü. Atak dönemdeki idrar total nitrit düzeyleri ortalama 183.07 ± 50.39 mikromol/L ve ortanca 179 mikromol/L olarak hesaplandı. Atak dönemdeki plazma ve idrar total nitrit düzeyleri rahat dönemdeki düzeylerden istatistiksel olarak anlamlı daha düşük bulundu. İstatistiksel değerler Tablo 5, Grafik 9 ve Grafik 10’da gösterilmiştir.

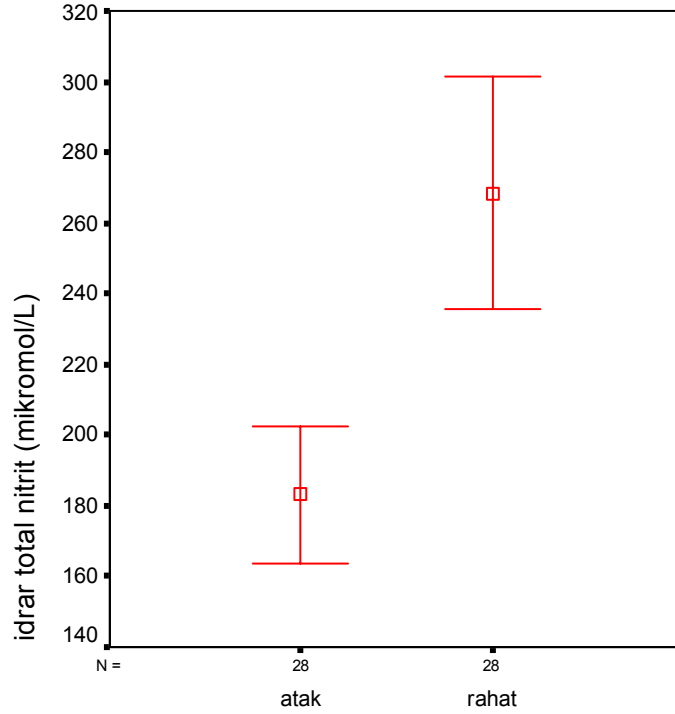
Tablo 5: Hasta grubunun plazma ve idrar total nitrit düzeyleri

	Atak dönemi n=28 (ortanca, en düşük-en yüksek)	Rahat dönem n=28 (ortanca, en düşük-en yüksek)	p*
Plazma total nitrit (mikromol/L)	15 (10–25)	24 (15–40)	<0.001
İdrar total nitrit (mikromol/L)	179 (112–272)	263 (143–504)	<0.001

* Willcoxon Rank testi



Grafik 9: Atak anında ve rahat dönem plazma total nitrit düzeyleri



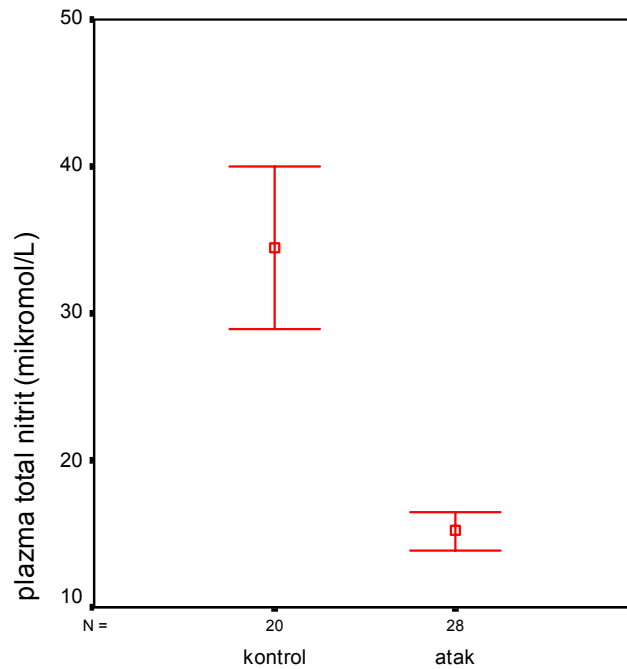
Grafik 10: Atak anında ve rahat dönemde idrar total nitrit düzeyleri

Kontrol grubunda plazma total nitrit düzeyleri ortalama 34.45 ± 11.85 mikromol/L ve ortanca 34 mikromol/L olarak ölçüldü. Kontrol grubundan idrar total nitrit düzeyi ortalama 354.57 ± 87.47 mikromol/L ve ortanca 365 mikromol/L olarak ölçüldü. Hasta grubunun atak anındaki plazma ve idrar total nitrit düzeyleri, kontrol grubunun düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı daha düşük bulunmuştur. İstatistiksel değerler Tablo 6, Grafik 11 ve Grafik 12’de gösterilmiştir.

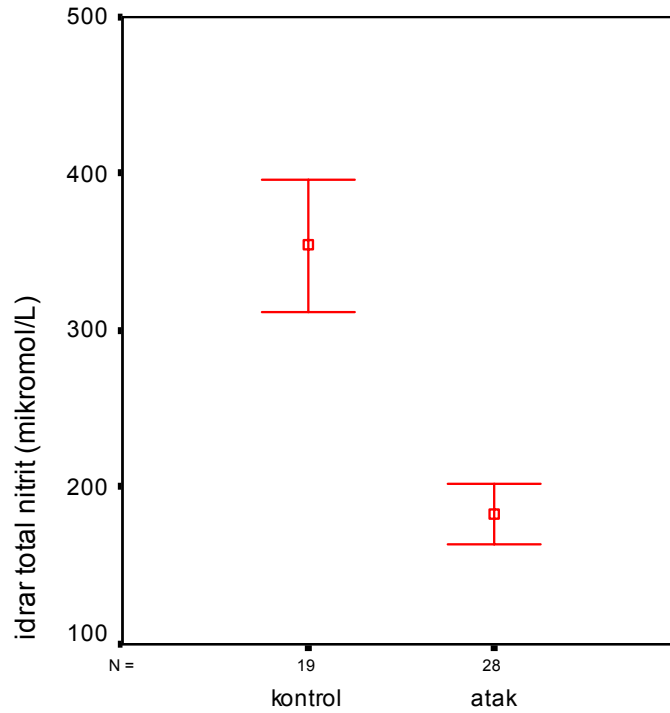
Tablo 6: Hastaların atak dönemi ile kontrol grubu plazma ve idrar total nitrit düzeyleri

	Atak dönemi n=28 (ortanca, en düşük-en yüksek)	Kontrol grubu n=20 (ortanca, en düşük-en yüksek)	p*
Plazma total nitrit (mikromol/L)	15 (10–25)	34 (16–62)	<0.001
İdrar total nitrit (mikromol/L)	179 (112–272)	365 (211–566)	<0.001

*Mann-Whitney U testi



Grafik 11: Atak anında ve kontrol grubu plazma total nitrit düzeyleri



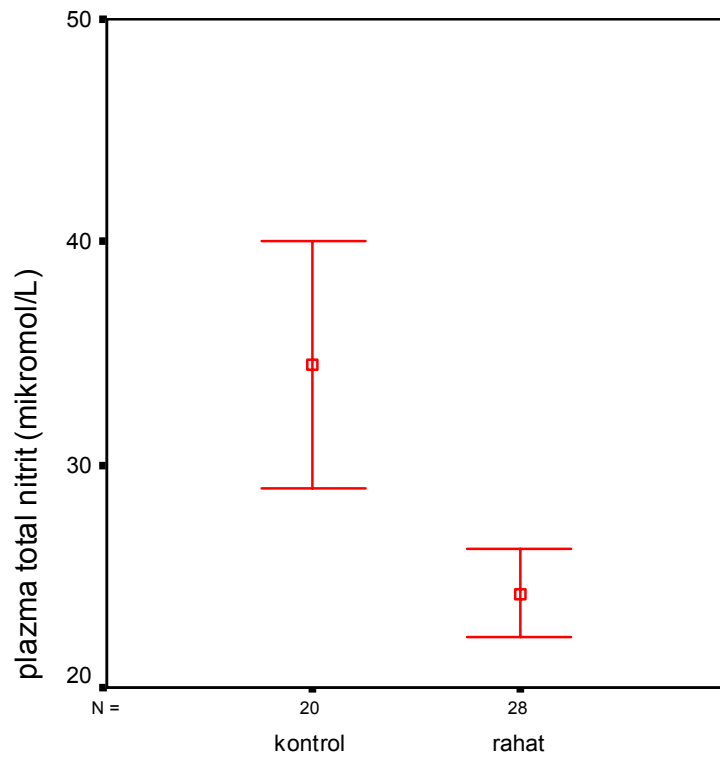
Grafik 12: Atak anında ve kontrol grubu idrar total nitrit düzeyleri

Hasta grubunun rahat dönemdeki plazma ve idrar total nitrit düzeyleri, kontrol grubunun düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı daha düşük bulunmuştur. İstatistiksel değerler Tablo 7, Grafik 13 ve Grafik 14’de gösterilmiştir.

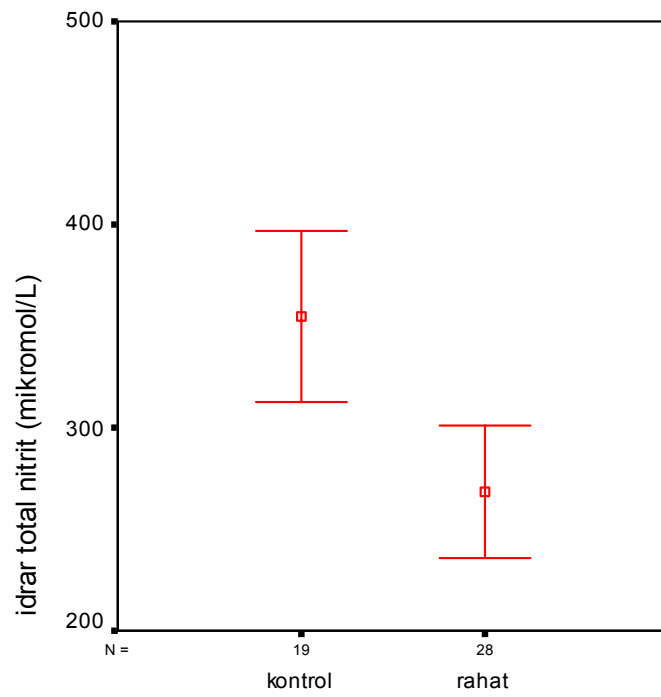
Tablo 7: Hastaların rahat dönemi ile kontrol grubu plazma ve idrar total nitrit düzeyleri

	Rahat dönem n=28 (ortanca, en düşük-en yüksek)	Kontrol grubu n=20 (ortanca, en düşük-en yüksek)	p*
Plazma total nitrit (mikromol/L)	24 (15–40)	34 (16–32)	0,001
İdrar total nitrit (mikromol/L)	263 (143–504)	365 (211–566)	0,001

*Mann-Whitney U test



Grafik 13: Rahat dönem ve kontrol grubu plazma total nitrit düzeyleri



Grafik 14: Rahat dönem ve kontrol grubu idrar total nitrit düzeyleri

4.4.Hasta Grubu Özelliklerine Göre Plazma ve İdrar Total Nitrit Düzeyleri

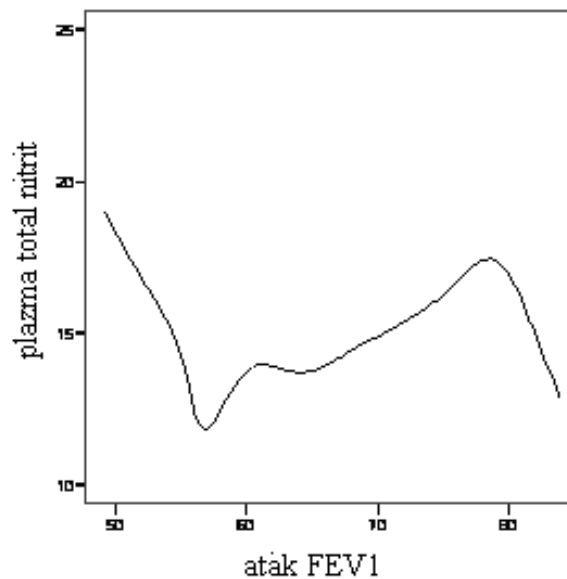
Hastaların atak şiddeti GINA sınıflamasına göre hafif, orta ve ağır atak olarak sınıflandırıldı. Gruplar arasında atak anındaki plazma ve idrar total nitrit düzeylerinde istatistiksel anlamda fark görülmedi (Tablo 8).

Tablo 8: Atak şiddeti grupları, plazma ve idrar total nitrit düzeyleri

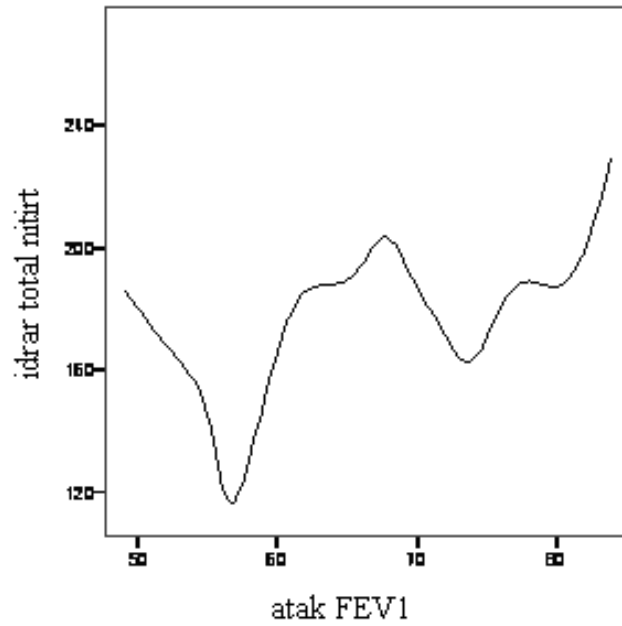
	n	Ortalama ve standart sapma	Ortanca (en düşük-en yüksek)	p*	
Plazma total nitrit düzeyi atak anında (mikromol/L)	Hafif	4	17.00±5.89	16 (11–25)	0.448
	Orta	17	14.65±3.12	15 (10–23)	
	Ağır	7	15.43±2.82	14 (12–19)	
İdrar total nitrit düzeyi atak anında (mikromol/L)	Hafif	4	198.75±46.67	182 (165–265)	0.751
	Orta	17	177.82±50.74	176 (112–272)	
	Ağır	7	186.86±56.65	186 (118–264)	

* Kruskal Wallis testi

Atak anında FEV1 ve FVC ile atak anında plazma ve idrar total nitrit düzeyleri arasında istatistiksel olarak önemli korelasyon bulunmamıştır. İstatistiksel değerler Grafik 15 ve 16'da gösterilmiştir.



Grafik 15: Atak anında FEV1 ve plazma total nitrit düzeyleri arasındaki korelasyon (Spearman korelasyonla $p=0.585$ ve $r=0.134$)



Grafik 16: Atak anında FEV1 ve idrar total nitrit düzeyleri arasındaki korelasyon (Spearman korelasyonla $p=0.539$ ve $r=0.150$)

Tablo 9: Astım kontrol grupları, plazma ve idrar total nitrit düzeyleri

	Kontrol düzeyi	n	Ortalama ve Standart Sapma	Ortanca (en düşük-en yüksek)	p*
İdrar total nitrit düzeyi atak anında (mikromol/L)	kontrol altında	11	182.64±46.68	182 (114–265)	0.481
	Kısmen kontrol	8	185.13±54.77	170 (112–272)	
	kontrol altında değil	9	181.78±56.68	189 (118–264)	
Plazma total nitrit düzeyi atak anında (mikromol/L)	kontrol altında	11	15.09±4.392	14 (10–25)	0.752
	kısmen kontrol	8	15.00±2.138	15 (11–18)	
	kontrol altında değil	9	15.44±3.575	15 (12–23)	
İdrar total nitrit düzeyi rahat dönemde (mikromol/L)	kontrol altında	11	288.73±91.33	277 (145–504)	0.083
	kısmen kontrol	8	285.88±10089	281 (143–472)	
	kontrol altında değil	9	228.22±49.812	224 (159–298)	
Plazma total nitrit düzeyi rahat dönemde (mikromol/L)	kontrol altında	11	23.55±4.78	23 (15–32)	0.244
	kısmen kontrol	8	24.50±7.55	22 (16–40)	
	kontrol altında değil	9	24.78±2.77	24 (21–29)	

*Kruskal Wallis testi

Atak öncesi dönemde hastalarımızın 11'nin (%39.3) astımı kontrol altında 8'i (%28.6) kısmen kontrol altında 9'u (%32.1) ise kontrol altında değildi. Astım kontrol grupları arasında plazma ve idrar total nitrit düzeylerinde istatistiksel anlamda fark bulunmamıştır (Tablo 9).

Hasta grubunun serum IgE, eozinofil yüzdesi, allop ve besin paneli düzeyleri ile plazma ve idrar total nitrit düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10: Plazma ve idrar total nitrit düzeyleri ile serum IgE, besin paneli-1, allop, eozinofil düzeyinin Spearman korelasyonla r değerleri

	Atak idrar total nitrit	Atak plazma total nitrit	Rahat dönem idrar total nitrit	Rahat dönem plazma total nitrit	Allop düzeyi	Besin paneli düzeyi	IgE düzeyi	eozinofil yüzdesi
Atak idrar total nitrit	1							
Atak plazma total nitrit	-0.14	1						
Rahat dönem idrar total nitrit	0.21	0.01	1					
Rahat dönem plazma total nitrit	-0.17	0.17	0.39	1				
Allop düzeyi	0.16	0.024	-0.19	0.06	1			
Besin paneli düzeyi	0.25	-0.14	0.34	0.24	0.49	1		
IgE düzeyi	-0.15	-0.13	-0.29	0.10	0.53	0.22	1	
eozinofil yüzdesi	0.04	0.01	0.11	-0.08	0.24	-0.07	0.22	1

r korelasyon katsayısı: 0.00–0.25 ilişki yok veya çok zayıf ilişki, 0.26–0.49 zayıf, 0.50–0.69 orta, 0.70–0.89 yüksek ve 0.90–1.00 yüksek ilişkiyi göstermektedir.

Hastalarımızın 13'ünde allerji deri testi pozitifliği saptandı. Allerji deri testi pozitifliği olanlarla olmayanların atak anında ve rahat dönemdeki plazma ve idrar total nitrit düzeyleri arasında istatistiksel anlamda fark yoktu (Tablo 11).

Tablo 11: Allerji deri testi ile plazma ve idrar total nitrit ilişkisi

	Allerji deri testi pozitif mi?	n	Ortanca (en düşük-en yüksek)	p*
İdrar total nitrit atak anında	Evet	13	186 (123–272)	0.128
	Hayır	15	166 (112–265)	
Plazma total nitrit atak anında	Evet	13	14 (10–23)	0.501
	Hayır	15	15 (11–25)	
İdar total nitrit rahat dönemde	Evet	13	277 (145–504)	0.475
	Hayır	15	254 (143–377)	
Plazma total nitrit rahat dönemde	Evet	13	24 (15–40)	0.835
	Hayır	15	24 (16–32)	

*Mann-Whitney U Test

Hastalarımızın 12'sinde ailede allerjik hastalık öyküsü vardı. Ailede allerji hastalık öyküsü olanlarla, olmayanlar atak ve rahat dönemlerindeki plazma ve idrar total nitrit düzeyleri arasında istatistiksel anlamda fark yoktu (Tablo 12).

Tablo 12: Ailede allerjik hastalık öyküsü ile plazma ve idrar total nitrit ilişkisi

	Ailede allerjik hastalık öyküsü var mı?	n	Ortanca (en düşük-en yüksek)	p*
İdrar total nitrit atak anında	Evet	12	187 (118–272)	0.486
	Hayır	16	166 (112–265)	
Plazma total nitrit atak anında	Evet	12	14 (12–19)	0.944
	Hayır	16	15 (10–25)	
İdar total nitrit rahat dönemde	Evet	12	247 (145–472)	0.336
	Hayır	16	281 (143–504)	
Plazma total nitrit rahat dönemde	Evet	12	24 (16–29)	0.944
	Hayır	16	24 (15–40)	

*Mann-Whitney U test

5. TARTIŞMA

Astım alevlenme ve iyileşme ile seyreden kronik enflamatuvar havayolu hastalığıdır. Bronşial enflamasyon astım semptomlarına sahip hastaların en karakteristik özelliğidir ve epitel seviyesindeki değişiklikler, enflamatuvar hücrelerin görevlendirilmesi ve çeşitli mediatörlerin üretimini kapsar. Solunum yolu hipersensivitesi ile yakın ilişkisi vardır. Enflamasyonun sellülaritesi, karakteristik nitelikleri; tetikleyici faktörler ve yaşa göre değişip, astım fenotiplerine bağlı olarak farklılık arz edebilir. Alevlenmeler arasındaki aralıklarda enflamasyon değişen oranda sürebilir (96).

Havayolu enflamasyonu bronşial biyopsi ve bronko alveolar lavaj gibi birçok metod tarafından belirlenebilir. Bu metodların pratik olmamaları ve invazif olmaları nedeniyle çocuklarda rutin kullanımı uygun görülmemiştir. Günümüzde ise havayolu enflamasyonunu göstermekte indirekt yöntemlere (klinik semptomlar ve akciğer fonksiyon ölçümlerine) güvenmekteyiz. Bu yöntemlerle astımda enflamasyonu değil de daha çok sonuçlarını göstermektedir. Bu da astımın oluşumunu açıklamada güçlükler neden olan faktörlerden biri olarak değerlendirilebilir.

NO geçen yüzyılda çalışılan en önemli biyolojik moleküllerden olan, labil radikal bir gazdır. Bilim dünyası çeşitli hastalık ve durumlarda NO'nun üretimi ve fonksiyonu ile ilgili bilgi patlaması yaşamıştır. Astım hastalarının soluk verme havasında 1990'lı yılların başlarında yüksek NO seviyesinin bulunması, NO'nun astım patogenezindeki merakları ateşlemiş ve bu bilgi pek çok çalışma ile doğrulanmıştır. O tarihten beri astımda soluk verme havasında NO ile ilgili pek çok çalışma yapılmış. Günümüzde ise standart ölçüm teknikleri ile ilgili rehber ve öneriler yayınlanmıştır. Astım değerlendirilmesinde soluk verme havasında NO'nun kliniklerde kullanıma girmesi önerilmektedir (58,75,97).

Havayollarında NO'nun biyolojik özellikleri multiple, karışık ve iki yönlüdür (98). Yapılan çalışmalar soluk verme havasında NO seviyelerinin değişimi ile diğer havayolu enflamasyon belirteçleri arasında belirgin bir bağlantı olduğunu göstermiştir (99).

Geçtiğimiz yüzyılda soluk verme havasında NO'nun ölçümünün farklı akciğer hastalıklarında havayolu enflamasyonunun bir göstergesi olarak, sahip olduğu potansiyel rolle ilgili artan bir ilgi mevcuttur (98). Astımlı hastalarda soluk verme havasında ve balgamda NO ile ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen plazma ve idrarda NO'nun hakkında pek çalışma yoktur.

NO yarılanma ömrü çok kısa olan bir bileşiktir. Kan gibi fizyolojik ortamlarda yarılanma ömrü 6–20 saniye kadardır ve bu durum bazal koşullarda NO ölçümünü güçleştirmektedir (100). NO metabolizmasının derecesinin en iyi göstergesi nitrit ve nitratın ikisinin birden ölçülmesi ile elde edilen sonuçlardır. Diyetel alım nitritin başka bir kaynağı olabilmesine rağmen Rhodes ve arkadaşları (101) NO yolunun plazmada belirlenmesinde insanlarda major kaynak olduğunu bununda, yapısal NOS (eNOS+nNOS) sonucu oluşan NO'nun %90'ını oluşturduğunu belirtmiştir. NO metabolitinin yarı ömrü 1.5 saattir ve kandaki total nitrit seviyesi, NO üretiminin kanıtıdır (102).

Bizde çalışmamızda idrar ve plazmada nitrat ve nitrit düzeylerini ölçtük. Bunu total nitrit olarak ifade ettik. Çalışmamızda hasta grubunun, atak anında plazma ve idrar total nitrit düzeyleri rahat dönemdeki ve kontrol grubundaki düzeylerden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (Tablo 5 ve 6).

Urfa'da Koçyiğit ve arkadaşlarının (103) yaptığı çalışmada; yaşları 2–16 arasında değişen 31 astımlı hasta ile 22 kontrol grubunu oluşturan çocuğun plazma nitrit+nitrat düzeylerini bakılmış. Plazma nitrit+nitrat düzeylerinin ortalaması kontrol grubunda 68.50 ± 17.46 mikromol/L ve hasta grubunda 80.87 ± 21.53 mikromol/L olarak bulunmuş. Hasta grubunun plazma nitrit+nitrat düzeyi, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.01$).

Mersin'de Çalikoğlu ve arkadaşlarının (104) erişkin hastalarda yaptığı çalışmada; 22 hafif astımlı hasta ile 13 sigara içmeyen kontrol grubunun serum nitrit+nitrat düzeylerine bakılmış. Ortalama nitrit+nitrat düzeyleri hasta grubunda 24.42 ± 3.37 mikromol/L ve kontrol grubunda 24.90 ± 3.20 mikromol/L olarak bulunmuş. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Aydın'da Yılmaz ve arkadaşlarının (105) erişkin hastalarda yaptığı çalışmada, klinik olarak bronşial astım tanısı alan 32 hasta, bronşial astım ve başka herhangi bir akut veya kronik hastalığı olmayan 32 sağlıklı kişide plazma nitrit+nitrat düzeylerine

bakılmış. Plazma nitrit+nitrat düzeyleri kontrol grubunda ortalama 48.20 ± 10.91 mikromol/L ve hasta grubunda ortalama 37.16 ± 17.04 mikromol/L olarak bulunmuş. Hasta grubunun plazma nitrit+nitrat düzeyi, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0.012$).

Gaziantep’de Balat ve arkadaşlarının (106) çocuklarda yaptığı çalışmada; akut romatizmal ateş tanısı konan 11 hastada akut, remisyon dönemlerinde, herhangi bir kronik hastalığı olmayan kontrol grubunu oluşturan 14 hastada, plazma ve idrar total nitrit değerlerine bakılmış. Akut fazda plazmada ortalama 75.37 ± 13.23 mikromol/L, remisyonunda 59.81 ± 12.78 mikromol/L ve kontrol grubunda 41.09 ± 10.27 mikromol/L olarak bulunmuş. Sağlıklı kontrol grubuna nazaran akut ve remisyon döneminde total nitrit düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Balat ve arkadaşlarının (107) yaptığı bir diğer çalışmada yaşları 3–16 arasında değişen 15 Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı konmuş hasta ile 15 sağlıklı çocuk plazma ve idrar total nitrit düzeyleri karşılaştırılmış. Plazma total nitrit düzeyleri hasta grubunda 44.80 ± 10.31 mikromol/L ve kontrol grubunda 32.13 ± 9.28 mikromol/L olarak bulunmuş. Hasta grubunun total nitrit düzeyi, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Smith ve arkadaşları (108) solunum problemlerine sahip bir grup insanda astımlı ve astımlı olmayanları ayırmada FeNO’nun (fraksiyone ekshaler nitrik oksit) konvansiyonel spirometrik testlere göre daha iyi performans gösterdiğini bildirmişler.

Prasad ve arkadaşları (109) toplumda astımlı çocuklarda atopisi olanlarla, olmayanları ayırmada FeNO’nun iyi bir gösterge olduğunu, ancak atopisi olan çocuklarda, astımı olup olmadığını göstermede iyi bir gösterge olmadığını bildirmişler.

Cibella ve arkadaşları (110), İtalya’da yaşları 10–16 yıl arasında değişen havayolu hastalığı olan ve olmayan 335 çocukta FeNO düzeyini etkileyen faktörleri incelemişler. Çocuklarda havayolu semptomları sorgulanmış, allerji deri testi, solunum fonksiyon testi yapılmış ve FeNO düzeyi ölçülmüş. Atopi, astım, erkek olma ve ev iç allerjenlere maruziyet durumlarının FeNO düzeyini arttırdığı tespit edilmiş.

Peru’da Recabarren ve arkadaşları (111) 30 astımlı ve 30 sağlıklı çocukta indüklenmiş balgamda nitrit düzeyi çalışmışlar. Astımlı hasta grubunda nitrit düzeylerini ortalama 16.30 ± 8.60 mikromol/L ve kontrol grubunda ortalama 10.25 ± 4.68 mikromol/L olarak bulunmuştur. Hasta grubunun nitrit düzeyleri, kontrol grubundan

istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0.001$). Ayrıca astım grupları arasında, ciddi astımda 32.83 ± 9.48 mikromol/L, orta astımda 18.10 ± 1.96 mikromol/L hafif astımda 11.84 ± 4.73 mikromol/L olarak bulunmuştur.

1990'dan beridir yapılan çalışmalar, FeNO düzeylerinin astımda artmış olduğunu göstermektedir (112). Astımda FeNO'nun ve havayollarında NO metabolitlerinin yüksek olarak bulunması nedeniyle, enflamasyonda NO'nun rolünü düşünerek kanda ve idrarda total nitrit düzeyinin yüksek olması beklenebilirdi. Ancak çalışmamızda, Çalıkoğlu ve Yılmazın çalışmasında olduğu gibi astım hastalarının plazma total nitrit düzeyini düşük bulduk. Bu durum NO'nun astımdaki rolünün karmaşıklığını bir kez daha göstermiştir.

Araştırmacılar bazal plazma nitrit konsantrasyonlarının yapısal NOS (eNOS+nNOS) aktivitesini yansıttığına ve çeşitli memeli türlerinde NO kullanımının benzer şekilde olduğuna dikkat çekmişlerdir (100).

İnsanda santral ve periferel solunum yollarında inhibitör NANK yanıtlarına tamamen NO'nun aracılık ettiği gösterilmiştir (82). Bununla birlikte NOS'un inhibisyonu nöral asetilkolin salıverilmesini etkilemeksizin, kolinerjik nöronal bronkokonstriksiyonu potansiyelize etmektedir (113). Nöronal NO ile indüklenen gevşemenin solunum yollarının alerjik inflamasyonda bozulduğu bildirilmiştir (84). NO'nun pulmoner arterlerde görülen inhibitör NANK gevşeme yanıtının ana mediyatörü olabileceği de bildirilmektedir (114).

Neonatal dönemde yüksek olan pulmoner vasküler tonusun süratle düştüğü, bebeklerde, çocuklarda ve erişkinlerde ise düşük düzeye geldiği bilinmektedir. Pulmoner vasküler yatakta düşük vazomotor tonusu devam ettirmenin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. L-arjinin analogları (NOS inhibitörleri) pulmoner arter halkalarında kasılma yanıtlarını artırdığı bildirilmiş (115,116). Yapılan çalışmalar NO'nun düşük bazal tonusu devam ettirmede önemli olabileceğini düşündürmektedir (75). Endotel hücrelerinden pulmoner dolaşıma salıverilen NO'nun vasküler bazal tonusu düzenlemesi yanı sıra hipoksik vazokonstriksiyonu ortadan kaldırdığı bildirilmiştir (86). Bununla birlikte NO salınımı kronik hipokside azalmaktadır (87). eNOS izoformunun sağlıklı bireylerin pulmoner damar endotel hücrelerinde bulunduğu, primer pulmoner hipertansiyonlu hastalarda ekspresyonunun azaldığı, bunda pulmoner vazokonstriksiyona ve düz kas dokusunda artışa neden olduğu ileri

sürülmektedir (88). KOAH'lı ve fibrozisli hastaların pulmoner arterlerinde endotel kaynaklı NO saliverilmesinin bozulduğu bildirilmiştir (89). Alveolar hipoksinin pulmoner vazokonstriksiyona neden olduğu bilinmektedir.

Bu çalışmalar ışığında bronşial astım hastalarında yapısal NOS (nNOS+eNOS) aktivitesinin azaldığını buna bağlı olarak plazma nitrik oksid düzeyinin düştüğünü düşünmekteyiz. Çalışmamızda astım hastalarının atak anında plazma total nitrit düzeyinin düşük bulunması bu hipotezimizi desteklemektedir. Bu düşüklük NO'nun astımda zararlı etkilerini (bronşial kan akımının artımı, eksüdasyon, ödem, Th2 artışı ve havayolu epitel hücreleri üzerine sitotoksik etki) azaltmak için bir korunma mekanizması ya da NO'nun yararlı etkilerinin (bronkodilatasyon, mukosillier klirensin düzenlenmesi ve endotel bütünlüğünün korunması) azalmasına neden olarak astım semptomlarını başlatan bir mekanizma olarak değerlendirilebilir.

Nitrik oksidin akut ve kronik enflamasyon, sistemik enflamatuvar yanıt ve sepsiste rol oynadığını gösteren birçok çalışma vardır. İNOS uyarımlarla indüklenebilme özeliğine sahiptir. Endotoksin ve proinflamatuvar sitokinlerin (bazı interlökinler, TNF ve INF) iNOS'u indükliyerek NO üretimini artırdığı gösterilmiş (117). Astımlı hastalarda bronş biyopsilerinde enflamasyon olan bölgelerde epitelde iNOS ekspresyonunun olduğunun gösterilmesi de astımda enflamasyon ile solunum havasındaki NO arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (58,96).

FeNO geniş çevrelerce allerjik havayolu enflamasyonunun bir belirteci olarak kabul edilmiş (118). Bronko alveolar lavaj sıvısında (119) kanda (120) ve bronşial biyopsi (121) örneklerinden ölçülen eozinofiller ile FeNO arasında pozitif bağlantılar rapor edilmiştir.

Bizim çalışmamızda plazma ve idrar total nitrit düzeyinin atak anında düşük olması ve serum eozinofil yüzdesi ile korelasyon olmaması bize plazma ve idrar nitrik oksid düzeylerinin astımdaki enflamasyonu yansıtmadığını göstermektedir (Tablo 10).

Allerjen ile yapılan deri testleri allerjik durumun belirlenmesinde ilk sırada kullanılan tanısal yöntemdir. Serumda spesifik IgE ölçümü güvenilirlik açısından deri testlerinden daha üstün değildir ve daha pahalıdır. Allerjik durumu 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 atopide tanısal bir değer taşımaz.

Yapılan birçok çalışmada atopik kişilerde FeNO düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiş (121,122). İtalya’da yapılan çalışmada FeNO düzeyini etkileyen faktörlerden birinin de atopi olduğu vurgulanmıştır (110).

Bizim çalışmamızda allerji deri testi pozitif olan grupta, olmayan grup plazma ve idrar nitrat düzeyleri arasında istatistiksel anlamda fark yoktu. Serum IgE, atop, besin paneli-1 ile idrar ve plazma total nitrit düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 10).

Astım alevlenmeleri (astım atağı ya da akut astım) nefes darlığı öksürük, hışıltılı solunum, göğüste sıkışma ya da bu semptomların bazı kombinasyonlarında ilerleyici artış olduğu ataklardır. Solunum sıkıntısı sık görülür. Ataklar ekspiratuvar hava akımında akciğer fonksiyon ölçümüyle (PEF ya da FEV1) belirlenebilen azalmalarla tanımlanır (60).

Çalışmamızda hastaların solunum semptomlarına, fizik muayene bulgularına, solunum fonksiyon testlerine bakarak astım atağı şiddetini hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırdık. Hastalarımızın 19’u solunum fonksiyon testi yapabildi. Atak anındaki FEV1 değerleri ile plazma ve idrar total nitrit düzeyleri arasında korelasyon bulunmamıştır (Grafik 15 ve 16). Gruplar arasında plazma ve idrar total nitrit düzeylerinde istatistiksel anlamda farklılık saptanmamıştır (Tablo 8).

Bazı çalışmalarda astımlı hastalarda FeNO ve akciğer fonksiyon testleri arasında korelasyon saptanmış (123,124). Bazı çalışmalarda ise FeNO’nun astımı değerlendirmede solunum fonksiyon testlerinden (FEV1 ve PEF) daha iyi olduğu görülmüş (125,126). Bizim çalışmamızda astım atağı şiddeti ve FEV1 değerleri ile total nitrit düzeyleri arasındaki ilişkiye yorum yapabilmek için daha fazla hasta sayısı ile çalışma yapılması gerekmektedir.

Astım kontrolü birçok şekilde tanımlanabilir. Genel olarak kontrol terimi hastalığın önlenmesi ve hatta iyileşmesi anlamına gelir. Ancak astımda bu terim ile hastalığın belirtilerinin kontrol altına alınması kastedilmektedir. Hastanın semptomlarına ve solunum fonksiyon değerlerine bakılarak kontrol düzeyi oluşturulabilir. Şimdiye kadar FeNO’nun astım kontrol düzeyini, tamamen yansıttığı gösterilememesine (127) rağmen yararlı olacağı gösterilmiştir (128,129). Recabarren ve arkadaşları ciddi astımda indüklenmiş balgamda nitrit düzeyini daha yüksek saptamışlar (111).

Çalışmamızda GINA kılavuzlarını kullanarak atak öncesi dönemine göre hastalarımızı astım kontrol düzeyini; kontrol altında, kısmen kontrol altında ve kontrol altında değil şeklinde 3 ayrı gruba ayırdığımızda, gruplar arasında plazma ve idrar total nitrit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 9).

6. SONUÇ

Sonuç olarak astımlı çocuklarda alevlenme dönemlerinde soluk verme havasında nitrik oksid düzeylerinin yükselmesine rağmen, çalışmamızda, plazma ve idrarda ölçülebilen nitrik oksid metabolitlerinin düzeyini akut astım atağı sırasında, rahat dönemden ve kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük bulduk. Akut astım atağında soluk verme havasında yüksek bulunan NO'nun iNOS aktivitesi sonucu olduğu ve bunun enflamasyonu yansıttığı bilinmektedir. Plazma ve idrarda nitrik oksid düzeylerinde anlamlı düşüklüğün ise akut astım atağı sırasında alveolar hipoksiye bağlı olarak eNOS ve enflamasyona bağlı olarak nNOS aktivitesindeki azalmadan kaynaklandığı kanaatine ulaştık.

Çalışmamızda akut astım atağında düşük bulunan plazma total nitrit düzeyi bazı çalışmalarla çelişmektedir. Bu konudaki yeni çalışmaların daha çok sayıdaki hasta ile yapılması ve soluk verme havası NO düzeyleri ile eş zamanlı değerlendirilmesi, bizlere bu konuda daha fazla fikir verebilir.

7. KAYNAKLAR

- 1) Strunk RC. Defining asthma in the preschool-aged child. *Pediatr.* 2002; 109:357– 61.
- 2) Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children *Pediatrics.* 2002;109:362–7.
- 3) Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59:469–78.
- 4) Beasley R. The Global Burden of Asthma Report, Global Initiative for Asthma (GINA). Available from <http://www.ginasthma.org> 2004.
- 5) Teeratakulpisarn J, Wiangnon S, Kosalaraksa P, Heng S. Surveying the prevalence of asthma, allergic rhinitis and eczema in school-children in Khon Kaen, Northeastern Thailand using the ISAAC questionnaire: phase III. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2004;22:175–81.
- 6) Garcia-Marcos L, Quiros AB, Hernandez GG, Guillen-Grima F, Diaz CG, Urena IC, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy* 2004;59:1301–7.
- 7) Türtaş I, Selçuk ZT, Kalyoncu AF. Prevalence of asthma-associated symptoms in Turkish children. *Turk J Pediatr.* 2001;43:1–11.
- 8) Kalyoncu AF, Selçuk ZT, Karakoca Y, Emri AS, Çöplü L, Şahin A, et al. Prevalence of childhood asthma and allergic diseases in Ankara, Turkey. *Allergy.* 1994;49:485–8.
- 9) Selçuk ZT, Çağlar T, Enunlu T, Topal T. The prevalence of allergic diseases in primary school children in Edirne, Turkey. *Clin Exp Allergy.* 1997;27:262–9
- 10) Demir AU, Karakaya G, Bozkurt B, Şekerel BE, Kalyoncu AF. Asthma and allergic diseases in schoolchildren: third cross-sectional survey in the same primary school in Ankara, Turkey. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15:531–8.

- 11) Önes U, Akçay A, Tamay Z, Güler N, Zincir M. Rising trend of asthma prevalence among Turkish schoolchildren (ISAAC phases I and III). *Allergy*. 2006;61:1448–53.
- 12) Joseph CL, Foxman B, Leickly FE, Peterson E, Ownby D. Prevalence of possible undiagnosed asthma and associated morbidity among urban schoolchildren. *J Pediatr*. 1996;129:735–42.
- 13) Weis ST: Asthma Epidemiology risk factors and natural history in: Bierman CW, Peartman DS (eds). *Allergy, asthma and immunology from infancy adulthood*. W. B. Saunders. Company, Philadelphia 1995; 6th ed. P:472–484.
- 14) Ober C. Perspectives on the past decade of asthma genetics. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:274–8.
- 15) Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:1139–46.
- 16) Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299:1259–60.
- 17) Holloway JW, Beghe B, Holgate ST. The genetic basis of atopic asthma. *Clin Exp Allergy*. 1999;29:1023–32.
- 18) Wiesch DG, Meyers DA, Bleecker ER. Genetics of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:895–901.
- 19) Shore SA, Fredberg JJ. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:925–7.
- 20) Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(2):112–9.
- 21) Horwood LJ, Fergusson DM, Shannon FT. Social and familial factors in the development of early childhood asthma. *Pediatrics*. 1985;75(5):859–68.

- 22) Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:763–9.
- 23) Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med*. 2003;349(15):1414–22.
- 24) Sporik R, Ingram JM, Price W, Sussman JH, Honsinger RW, Platts-Mills TA. Association of asthma with serum IgE and skin test reactivity to allergens among children living at high altitude. Tickling the dragon's breath. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(5):1388–92.
- 25) Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 1999;354(9178):541–5.
- 26) Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DJ, Heyes CB, Shiell AW, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet*. 1996;347(9018):1792–6.
- 27) Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C, et al. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ*. 2001;322(7283):390–5.
- 28) De Meer G, Janssen NA, Brunekreef B. Early childhood environment related to microbial exposure and the occurrence of atopic disease at school age. *Allergy*. 2005;60(5):619–25.
- 29) Malo JL, Lemiere C, Gautrin D, Labrecque M. Occupational asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2004;10(1):57–61.
- 30) Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:836–44.
- 31) Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, Vora H, Thomas D, Berhane K, et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med*. 2004;351:1057–67.

- 32) Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(6):1238–48.
- 33) Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:789–815.
- 34) Robinson DS. The role of the mast cell in asthma: induction of airway hyperresponsiveness by interaction with smooth muscle? *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(1):58–65.
- 35) Kay AB, Phipps S, Robinson DS. A role for eosinophils in airway remodelling in asthma. *Trends Immunol*. 2004;25(9):477–82.
- 36) Akbari O, Faul JL, Hoyte EG, Berry GJ, Wahlstrom J, Kronenberg M, et al. CD4+ invariant T-cell-receptor+ natural killer T cells in bronchial asthma. *N Engl J Med*. 2006;354(11):1117–29.
- 37) Kuipers H, Lambrecht BN. The interplay of dendritic cells, Th2 cells and regulatory T cells in asthma. *Curr Opin Immunol*. 2004;16(6):702–8.
- 38) Peters-Golden M. The alveolar macrophage: the forgotten cell in asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2004;31(1):3-7.
- 39) Wenzel S. Mechanisms of severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1622–8.
- 40) Groneberg DA, Quarcoo D, Frossard N, Fischer A. Neurogenic mechanisms in bronchial inflammatory diseases. *Allergy* 2004;59:1139–52.
- 41) Leff AR. Regulation of leukotrienes in the management of asthma: biology and clinical therapy. *Annu Rev Med*. 2001;52:1–14.
- 42) Barnes PJ. Cytokine modulators as novel therapies for asthma. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2002;42:81–98.
- 43) Kaliner MA. Pathogenesis of asthma. In: Rich RR eds. *Clinical immunology and practice*. Mosby-Yearbook 1996; 909–23.

- 44) Molet S, Qutaybo H. Effects of corticosteroids on asthma pathology. *Immunology Allergy Clin N Am*. 1999;19:638–708.
- 45) Murphy S. Asthma an inflammatory disease. In Hillman BC ed. *Pediatric respiratory disease*. Philadelphia, WB Saunders. 1993;621–7.
- 46) Levy ML, Fletcher M, Price DB, Hausen T, Halbert RJ, Yawn BP. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J*. 2006;15:20–34.
- 47) Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med*. 1979;300(12):633–7.
- 48) Gibson PG, Fujimura M, Niimi A. Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment. *Thorax*. 2002;57:178–82.
- 49) Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the Am College of Chest Physicians. *Chest*. 1998;114:133–81.
- 50) Anderson SD. Exercise-induced asthma in children: a marker of airway inflammation. *Med J Aust*. 2002;177:61–3.
- 51) Highlights of the Expert Panel Report 2. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute Publication. February 2006.
- 52) Killian KJ, Watson R, Otis J, St Amand TA, O'Byrne PM. Symptom perception during acute bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:490–6.
- 53) Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948–68.
- 54) Cockcroft DW. Bronchoprovocation methods: direct challenges. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003;24(1):19–26.

- 55) Cockcroft DW, Murdock KY, Berscheid BA, Gore BP. Sensitivity and specificity of histamine PC20 determination in a random selection of young college students. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;89(1 Pt 1):23-30.
- 56) Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a curiosity or an opportunity to prevent asthma? *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(3):371-8.
- 57) Pizzichini MM, Popov TA, Efthimiadis A, Hussack P, Evans S, Pizzichini E, et al. Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:866-9.
- 58) Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J*. 1997;10(7):1683-93.
- 59) Hoepfner VH, Murdock KY, Kooner S, Cockcroft DW. Severe acute "occupational asthma" caused by accidental allergen exposure in an allergen challenge laboratory. *Ann Allergy*. 1985;55:36-7.
- 60) FitzGerald JM, Grunfeld A. Status asthmaticus. In: Lichtenstein LM, Fauci AS, eds. *Current therapy in allergy, immunology, and rheumatology*. 5th edition. St. Louis, MO: Mosby; 1996:p. 63-7.
- 61) Chan-Yeung M, Chang JH, Manfreda J, Ferguson A, Becker A. Changes in peak flow, symptom score, and the use of medications during acute exacerbations of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:889-93.
- 62) Shim CS, Williams MH, Jr. Evaluation of the severity of asthma: patients versus physicians. *Am J Med*. 1980;68(1):11-3.
- 63) Geelhoed GC, Landau LI, Le Souef PN. Evaluation of SaO₂ as a predictor of outcome in 280 children presenting with acute asthma. *Ann Emerg Med*. 1994;23(6):1236-41.
- 64) Nowak RM, Tomlanovich MC, Sarkar DD, Kvale PA, Anderson JA. Arterial blood gases and pulmonary function testing in acute bronchial asthma. Predicting patient outcomes. *JAMA*. 1983;249(15):2043-6.

- 65) Rudnitsky GS, Eberlein RS, Schoffstall JM, Mazur JE, Spivey WH. Comparison of intermittent and continuously nebulized albuterol for treatment of asthma in an urban emergency department. *Ann Emerg Med*. 1993;22(12):1842–6.
- 66) Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. *Am J Med*. 1999;107(4):363-70.
- 67) Ratto D, Alfaro C, Sipsy J, Glovsky MM, Sharma OP. Are intravenous corticosteroids required in status asthmaticus? *JAMA*. 1988;260(4):527–9.
- 68) Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA, Jr. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;2:8–16.
- 69) Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524–26.
- 70) Moncada S, Higgs A. The L-Arginine-Nitric Oxide Pathway. *N Engl J Med* 1993;329:2002–11.
- 71) Ozkan M, Dweik R. Nitric Oxide and Airway Reactivity. *Clin Pulm Med* 2001;8:199–206.
- 72) Kobzik L, Bredt DS, Lowenstein CJ. Nitric oxide synthase in human and rat lung: immunohistochemical and histochemical localization. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1993;9:371–7.
- 73) Marsden PA, Heng HHQ, Scherer SW, Stewart JR, Hall AV, Shi XM et al. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. *J Biol Chem* 1993; 268:478–88.
- 74) Guilinger RA, Paradis IL, Dauber JH, Yousem SA, Williams PA, Kenan RJ, et al. The importance of bronchoscopy with transbronchial biopsy and bronchoalveolar lavage in the management of lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152:2037–43.
- 75) Ricciardolo F. L. M, Peter J. S, Gaston B, Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system *Physiol Rev*. 2004;84:731-765

- 76) Dweik R. The promise and reality of nitric oxide in the diagnosis and treatment of lung disease. *Clev Clin J Med*. 2001;68:486-493.
- 77) Gonzales RJ, Walker BR, and Kanagy NL. 17β -Estradiol increases nitric oxide-dependent dilation in rat pulmonary arteries and thoracic aorta. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2001;280: 555–564,
- 78) Goodman LS and Gilman A. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1986, p. 631.
- 79) Brenman JE, Chao DS, Gee SH, McGee AW, Craven SE, Santillano DR, et al. Interaction of nitric oxide synthase with the postsynaptic density protein PSD-95 and alpha1-syntrophin mediated by PDZ domains. *Cell*. 1996;84:757–767.
- 80) Dupuy PM, Shore SA, Drazen JM, Frostell C, Hill WA, Zapol WM. Bronchodilator action of inhaled nitric oxide in guinea pigs. *J Clin Invest*. 1992;90:421–428.
- 81) Hogman M, Frostell C, Arnberg H, and Hedenstierna G. Inhalation of nitric oxide modulates methacholine-induced bronchoconstriction in the rabbit. *Eur Respir J*. 1993;6:177–180.
- 82) Belvisi MG, Stretton CD, Yacoup M, Miura M, Tadjkarimi S, and Barnes PJ. Nitric oxide is the endogenous neurotransmitter of bronchodilator nerve in humans. *Eur J Pharmacol*. 1992;210:221–2.
- 83) Li CG and Rand MJ. Evidence that part of the NANC relaxant response of guinea pig trachea to electrical field stimulation is mediated by nitric oxide. *Br J Pharmacol* 1991;102: 91–94.
- 84) Miura M, Yamauchi H, Ichinose M, Ohuchi Y, Kageyama N, Tomaki M, et al. Impairment of neural nitric oxide-mediated relaxation after antigen exposure in guinea pig airways in vitro. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:217–222.
- 85) Hyman AL, Hao Q, Tower A, Gümüsel B, Lipton H. Use of novel catheterization technique for measurement in vivo of pulmonary vascular responses. *Am J Physiol*. 1998;274:1218–1229.

- 86) Persson MG, Gustafsson LE, Wiklund NP, Moncada S, Hedqvist P. Endogenous nitric oxide as a probable modulator of pulmonary circulation and hypoxic pressor response in vivo. *Acta Physiol Scand.* 1990;140: 449–457.
- 87) Adnot S, Raffestin B, Eddamibi S, Braquet P, Chabrier PE. Loss of endothelium-dependent relaxant activity in the pulmonary circulation of rats exposed to chronic hypoxia. *J Clin Invest.* 1991;87:155–162.
- 88) Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995;333:214–221.
- 89) Dinh-Xuan AT, Higenbottam TW, Clelland CA, Pepke-Zaba J, Cremona G, Butt AY, et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary artery relaxation in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med.* 1991;324:1539– 1547.
- 90) Alving K, Fornhem C, Lundberg JM. Pulmonary effects of endogenous and exogenous nitric oxide in the pig: relation to cigarette smoke inhalation. *Br J Pharmacol.* 1993;110:739–746.
- 91) Charan NB, Johnson S, Lakshminarayan S, Thompson WH, Carvalho P. Nitric oxide and adrenergic agonist-induced bronchial arterial vasodilation. *J Appl Physiol.* 1997;82:686–692.
- 92) Dweik RA, Laskowski D, Abu-Soud HM, Comhair SA, Thomassen MJ, Oppedisano R, et al. Nitric oxide synthesis in the lung. Regulation by oxygen through a kinetic mechanism. *J Clin Invest.* 1998;101:660–6.
- 93) Hamid Q, Springall DR, Riveros-Moreno V, Chanez P, Howarth P, Redington et al. Induction of nitric oxide synthase in asthma. *Lancet.* 1993;342:1510–1513.
- 94) Bories PN, Bories C. Nitrate determination in biological fluids by an enzymatic one-step assay with nitrate reductase. *Clin Chem.* 1995;41:904–7.
- 95) Medina A, Nicholas DJ. Interference by reduced pyridine nucleotides in the diazotization of nitrite. *Biochim Biophys Acta.* 1957;23:440–2.
- 96) Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann A, Frischer T, Götz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood. *Allergy.* 2008;63:5–34.

- 97) Kharitonov SA. Exhaled markers of inflammatory lung diseases: ready for routine monitoring? *Swiss Med Wkly*. 2004;134:175–192.
- 98) Vega-Briceno LE, Sanchez I. Nitric oxide in children with persistent asthma. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:168–70.
- 99) Strunk RC, Szeffler SJ, Phillips BR, Zeiger RS, Chinchilli VM, Larsen G, et al. Relationship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:883–92.
- 100) Dejam S, Hunter C, Schechter AN, Gladwin MT. Emerging role of nitrite in human biology. *Blood Cells, Molecules and Diseases* 2004;32:423–429.
- 101) Rhodes P, Leone AM, Francis PL, Struthers AD, Moncada S. The L-arginine:nitric oxide pathway is the major source of plasma nitrite in fasted humans. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;209:590–6.
- 102) Veszelovsky E, Holford NH, Thomsen LL, Knowles RG, Baguley BC. Plasma nitrate clearance in mice: modeling of the systemic production of nitrate following the induction of nitric oxide synthesis. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995;36:155–9.
- 103) Koçyiğit A, Zeyrek D, Keleş H, Köylü A. Relationship among manganese, arginase and nitric oxide in childhood asthma. *Biological Trace Element Research*. 2004;102:11–18.
- 104) Çalikoğlu K, Ünlü A, Ulubaş B, Ercan B, Çimen B, Tamer L et al. Levels of nitric oxide and nirotirosine in serum of patient with mild asthma. *T Klin J Allergy-Asthma*. 2001;3:126–130.
- 105) Yılmaz M, Altınışık M, Demirtaş N, Gökbulut C, Çildağ O. Astımlı yetişkin hastalarda solunum fonksiyon testleri ile serum leptin ve plazma nitrik oksit düzeyleri arasındaki ilişki. VII. Ulusal Klinik Biyokimya Kongre Kitabı Nisan 2007; Antalya Türkiye.

- 106) Balat A, Kılınç M, Çekmen MB, Güler E, Yürekli M, Şahinöz S, Çoşkun MY. Adrenomedullin and total nitrit levels in children with acute rheumatic fever. *Clinical Biochemistry*. 2005;38:526–530.
- 107) Balat A, İşlek İ, Çekmen MB, Yürekli M, Tekin D, Muslu A, et al. Adrenomedullin and total nitrit levels in children with familial Mediterranean fever. *J Pediatr Child Health*. 2006;42:240–243.
- 108) Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Jackson P, Taylor DR et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:473–478.
- 109) Prasad A, Langford B, Stradling JR, Ho LP. Exhaled nitric oxide as a screening tool for asthma in school children. *Respir Med*. 2006;100:167–173.
- 110) Cibella F, Cuttitta G, La Grutta S, Passalacqua G, Viegi G. Factors that influence exhaled nitric oxide in Italian schoolchildren. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101:407–12.
- 111) Recabarren A, Apaza C, Castro-Rodríguez JA. Nitrites in induced sputum as a simple and cheap non-invasive marker of airway inflammation for asthmatic schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19:433–7.
- 112) Pijnenburg MW, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide in childhood asthma: a review. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:246–59.
- 113) Ward JK, Belvisi MG, Fox AJ, Miura M, Tadjkarimi S, Yacoub MH et al. Modulation of cholinergic neural bronchoconstriction by endogenous nitric oxide and vasoactive intestinal peptide in human airways in vitro. *J Clin Invest*. 1993;92:736–42.
- 114) Gümüşbel B, Orhan D, Tolunay Ö, Uma S. The role of nitric oxide in mediating non-adrenergic non-cholinergic relaxation in rat pulmonary. *Biol Chem*. 2001;5:296–301.
- 115) Dinh-Xuan AT, Higenbottam TW, Chelland CA, Pepke-Zaba J, Cremona G, Butt AY, et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary artery relaxation in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med*. 1991;324:1589–1205.

- 116) Archer SL, Tolins JP, Raij L, Weir EK. Hypoxic pulmonary vasoconstriction is enhanced by inhibition of the synthesis of endothelium derived relaxing factors. *Biochem. Biophys Res Commun.* 1999;164:1198–1205
- 117) Filep JG, Battistini B, Sirois P. Induction by endothelin-1 of epithelium-dependent relaxation of guinea-pig trachea in vitro: role of nitric oxide. *Br J Pharmacol.* 1993;109:63–644.
- 118) Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, de Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax.* 2006;61:817–827.
- 119) Warke TJ, Fitch PS, Brown V, Taylor R, Lyons JM, Ennis M, et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. *Thorax.* 2002;57:383–387.
- 120) Franklin PJ, Turner SW, Le Souaf PN, Stick SM. Exhaled nitric oxide and asthma: complex interactions between atopy, airway responsiveness, and symptoms in a community population of children. *Thorax.* 2003;58:1048–1052.
- 121) Lemiere C, Ernst P, Olivenstein R, Yamauchi Y, Govindaraju K, Ludwig M, et al. Airway inflammation assessed by invasive and noninvasive means in severe asthma: eosinophilic and noneosinophilic phenotypes. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:1033–1039.
- 122) Silvestri M, Sabatini F, Sale R, Defilippi A, Fregonese L, Battistini E, et al. Correlations between exhaled nitric oxide levels, blood eosinophilia, and airway obstruction reversibility in childhood asthma are detectable only in atopic individuals. *Paediatr Pulmonol.* 2003;35:358–363.
- 123) Rosias PP, Dompeling E, Dentener MA, Pennings HJ, Hendriks HJ, Van Iersel MP, et al. Childhood asthma: exhaled markers of airway inflammation, asthma control score, and lung function tests. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38:107–114.
- 124) Covar RA, Szeffler SJ, Martin RJ, Sundstrom DA, Silkoff PE, Murphy J, et al. Relations between exhaled nitric oxide and measures of disease activity among children with mild-to moderate asthma. *J Pediatr.* 2003;142:469–475.

- 125)** Baptist AP, Khan FI, Wang Y, Ager J. Exhaled nitric oxide measurements in hospitalized children with asthma. *J Asthma*. 2008;45(8):670–4.
- 126)** Baptist AP, Sengupta R, Pranathiageswaran S, Wang Y, Ager J. Evaluation of exhaled nitric oxide measurements in the emergency department for patients with acute asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(5):415–9.
- 127)** 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;9:127–131.
- 128)** Pijnenburg MW, Bakker EM, Hop WC, De Jongste JC. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172: 831–836.
- 129)** Proud D. Nitric oxide and the common cold. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5:37–42.