

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

**ASTIMLI ÇOCUKLARDA GÜNLÜK VE GÜNAŞIRI İNHALE  
KORTİKOSTEROİD KULLANIMININ ANTIENFLAMATUAR ETKİLERİNİN  
SOLUNUM HAVASINDAKİ NİTRİK OKSİD SEVİYESİ VE SOLUNUM  
FONKSİYONLARI İLE İNCELENMESİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Gökçe Pınar REİS**

**TRABZON - 2011**

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

**ASTIMLI ÇOCUKLARDA GÜNLÜK VE GÜNAŞIRI İNHALE  
KORTİKOSTEROİD KULLANIMININ ANTIENFLAMATUAR ETKİLERİNİN  
SOLUNUM HAVASINDAKİ NİTRİK OKSİD SEVİYESİ VE SOLUNUM  
FONKSİYONLARI İLE İNCELENMESİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Gökçe Pınar REİS**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Ali BAKİ**

**TRABZON - 2011**

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar DİZİNİ.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
KISALTMALAR.....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Bronşial Astım Hakkında Genel Bilgiler.....	3
2.1.1. Bronşial Astımın Patogenezi.....	4
2.1.2. Astım Tanısı ve Takibi İçin Kullanılacak Testler.....	6
2.1.3. Astımın Sınıflandırılması.....	8
2.2. Astımda Kullanılan İlaçlar.....	9
2.2.1. İn hale Steroidler.....	9
2.3. Nitrik Oksid.....	10
2.3.1. Solunum Sisteminde Nitrik Oksid.....	11
2.3.2. Nitrik Oksidin Enflamasyondaki Rolü.....	12
2.3.3. Astım ve Nitrik Oksid.....	13
3. MATERYAL VE METOD.....	15
4. BULGULAR.....	17
5. TARTIŞMA.....	23
6. SONUÇLAR.....	28
6.1. Sonuçlar.....	28
6.2. Öneriler.....	29
7. ÖZET.....	30
8. SUMMARY.....	31
9. KAYNAKLAR.....	32

**TABLolar DİZİNİ**

	<b>Sayfa No</b>
Tablo I. Bronşial astım gelişmesini ve ortaya çıkmasını etkileyen faktörler .....	4
Tablo II. Grupların cinsiyete göre dağılımları.....	18
Tablo III. Günlük (Grup I) ve gūnaşırı (Grup II) steroid alan gruplarla gerektiğinde salmeterol (Grup III) alan grupların 0, 3 ve 6. haftalardaki FEV <sub>1</sub> ve NO değerleri.....	20
Tablo IV. Günlük (Grup I) ve gūnaşırı (Grup II) steroid alan grupların 0, 3 ve 6. haftalardaki NO ve FEV <sub>1</sub> değerlerinin karşılaştırılması.....	21
Tablo V. Günlük steroid (Grup I) ve gerektiğinde salmeterol alan (Grup III) grupların 0, 3 ve 6. haftalardaki NO ve FEV <sub>1</sub> değerlerinin karşılaştırılması.....	22
Tablo VI. Gūnaşırı steroid alan grupla (Grup II) gerektiğinde salmeterol alan grubun (Grup III) 0, 3 ve 6. haftalardaki NO ve FEV <sub>1</sub> değerlerinin karşılaştırılması.....	22

**ŞEKİLLER DİZİNİ**

	<b>Sayfa No</b>
Şekil 1. Bronşial astım patogenezi.....	5
Şekil 2. Astımda hava yollarındaki enflamatuvar cevap ve hava yolu yeniden yapılanması (Remodelling).....	6
Şekil 3. Solunum yollarında NO sentezi.....	12
Şekil 4. Nioxmıno aerocrine .....	16
Şekil 5. Vakaların yaş ortalamaları.....	17
Şekil 6. Grupların cinsiyete göre dağılımları.....	18
Şekil 7. Tedavi öncesi FEV <sub>1</sub> değerleri.....	19
Şekil 8. Tedavi öncesi NO değerleri.....	19
Şekil 9. Tüm gruplarda 0, 3 ve 6. haftalarda FEV <sub>1</sub> değerlerindeki değişim.....	20
Şekil 10. Tüm gruplarda 0, 3 ve 6. haftalarda NO değerlerindeki değişim.....	21

**KISALTMALAR**

- ATS** : Amerikan Toraks Birliđi (American Thorax Society)
- cNOS** : Yapısal nitrik oksid sentetaz
- EDRF** : Endotelyal kaynaklı gevşetici faktör
- ERS** : Avrupa Solunum Birliđi (European Respiratory Society)
- FEV<sub>1</sub>** : Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm (Forced Expiratory Volume in first)
- FVC** : Fonksiyonel vital kapasite (Forced Vital Capacity)
- GINA** : Küresel Astım Girişimi (Global Initiative for Asthma)
- IFN- $\gamma$**  : İnterferon gama
- IL** : İnterlökin
- iNOS** : İndüklenebilir nitrik oksid sentetaz
- ISAAC** : Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerjik Hastalıklar Çalışması (International Study of Asthma and Allergies in Childhood)
- L** : Lenfosit
- NO** : Nitrik oksid
- NOS** : Nitrik oksid sentetaz
- PEF** : Zirve ekspiratuvar akım (Peak Expiratory Flow)
- PEFR** : Zirve ekspiratuvar akım hızı (Peak Expiratory Flow Rate)
- PG** : Prostaglandin
- PNL** : Nötrofil
- SFT** : Solunum fonksiyon testleri
- TNF- $\alpha$**  : Tümör nekrozis faktör-alfa

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Astım, nöbetler halinde gelen nefes darlığı, hışıltılı solunum ve öksürük gibi klinik bulgularla seyreden kronik enflamatuvar bir solunum yolu hastalığıdır. Mukozal ödem, hipersekresyon ve bronkospazm sonucu oluşan hava yolu daralması astımın tipik klinik tablosunu oluşturur. Genel patolojik özelliği ise bazı olgularda kalıcı yapısal değişikliklerin de eşlik ettiği kronik havayolu enflamasyonudur.

Bronşial astım, yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilen, dünyada en sık görülen hastalıklardan biridir (1).

Astımla ilişkili çok sayıda mediatörün olduğu ve bunların hava yollarındaki karmaşık enflamasyonu yönettikleri bilinmektedir. Astım patogeneğinde rol alan anahtar mediatörler, kemokinler, interlökin (IL) 1-beta, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), granülosit makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF), IL-4, IL-5 ve IL-13'ü içeren sitokinler, histamin, nitrik oksid (NO) ve prostaglandin (PG) D<sub>2</sub>'dir (2,3).

Birçok fizyolojik ve fizyopatolojik olayların regülasyonunda önemli roller üstlenen NO'nun endotelial kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) ile aynı madde olduğu ortaya konmuştur (4,5). NO, hemen hemen bütün sistemlerde bulunmasına rağmen özellikle akciğer fizyopatolojisinde önemli rolü olduğu bilinmektedir. Tedavi almayan astımlı hastalarda solunum havasında NO seviyeleri yüksek bulunurken oral ve inhale kortikosteroid kullanımı ile doza bağlı bir düşüş göstermektedir (6,7). Bunlar, antienflamatuvar etkileri ile NO sentezini inhibe ederek solunum havasında NO seviyesinin düşmesine neden olurlar.

Günlük olarak inhale kortikosteroid kullanan hastalarda NO seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir (6,7). Ancak güneşirü inhale kortikosteroid kullanımının inhale NO seviyesine etkisi konusunda herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Kortikosteroidlerin uzun enflamatuvar etkileri dikkate alınarak, yan etkileri azaltmak ve hasta uyumunu sağlamak amacı ile uzun süreli kortikosteroid kullanılması gereken

birçok hastalıkta oral kortikosteroidlerin gün aşırı olarak verilmesi bizde inhale kortikosteroidlerin de gün aşırı kullanılabileceği düşüncesinin doğmasına neden olmuştur. Bilindiği gibi halen inhale kortikosteroidler günde bir veya iki dozda kullanılmaktadır (8). Hangi ilaç olursa olsun her zaman daha az sıklıkla verilmesi, en azından hastaların tedaviye uyumu için tercih edilen bir durumdur. Bu nedenle astımda inhale kortikosteroidlerin gün aşırı kullanılmasının etkili olup olmadığının araştırılması çalışmamızın ana amacı olmuştur. Bu ilaçların gün aşırı kullanılıp kullanılmayacağına dair literatürde herhangi bir çalışmanın olmaması, çalışma konusunda bizleri daha da çok heyecanlandırmıştır.

Bu nedenle çalışmamızda günlük ve gün aşırı inhale kortikosteroid kullanan hastaların NO ve solunum fonksiyonlarını takip edip karşılaştırarak, inhale kortikosteroidlerin gün aşırı kullanımının etkili olup olmayacağını araştırmayı amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Bronşial Astım Hakkında Genel Bilgiler

Bronşial astım, genetik ve çevresel etkenlerle ortaya çıkan, patogenezi tam olarak aydınlatılmamış, kronik enflamatuvar bir havayolu hastalığıdır. Küresel Astım Girişimi (GINA) tarafından yapılan tanımlamaya göre bronşial astım, birçok hücre (mast hücreleri, eozinofiller, T helper 2 (Th<sub>2</sub>) ve doğal öldürücü T lenfositler, dendritik hücreler, makrofajlar, nötrofiller (PNL), havayolu epitel hücreleri, havayolu düz kas hücreleri, endotel hücreleri, fibroblast, miyofibroblastlar ve havayolu sinirleri) ve hücresel araçların (sitokinler, kemokinler, sisteinil lökotrienler, histamin, NO, PGD<sub>2</sub>) rol oynadığı kronik ve enflamatuvar bir hava yolu hastalığıdır. Kronik enflamasyon; özellikle gece ya da sabah erken saatlerde meydana gelen tekrarlayan hışıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük ataklarına neden olan hava yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkilidir. Bu ataklar, genellikle akciğerlerde yaygın, değişken ve çoğunlukla kendiliğinden ya da tedaviyle geri dönüşümlü bir hava yolu tıkanıklığı ile bağlantılıdır (1).

Bronşial astım, bütün dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilen dünya çapında bir sorundur (1). Bazı risk faktörleri bireyde bronşial astım gelişmesine neden olurken, bazı risk faktörleri de hastalığın varlığında belirtilerin ortaya çıkmasına yol açarlar. Bu faktörlerden bir kısmı yalnızca hastalığın gelişmesine neden olurken (örneğin genetik faktörler), bir kısmı hem hastalığın gelişmesine, hem de hastalık varlığında klinik belirtilerin ortaya çıkmasına (örneğin sigara dumanına maruz kalma) neden olur. Bu faktörler Tablo 1’de özetlenmiştir.

**Tablo I. Bronşial astım gelişmesini ve ortaya çıkmasını etkileyen faktörler**


---

Konağa ait faktörler
Genetik faktörler
Atopi gelişmesine yatkınlık oluşturan genler
Hava yolu aşırı duyarlılığı gelişmesine yatkınlık oluşturan genler
Obezite
Cinsiyet: Çocukluk çağıında erkek, erişkin dönemde kadın
Çevresel faktörler
Alerjenler
İç ortam: ev içi akarları, tüylü hayvanlar (köpek, kedi, fare), hamamböceği, ev içi mantarları, ev içi küfleri, ev içi mayaları
Dış ortam: polenler, dış ortam mantarları, dış ortam küfleri, dış ortam mayaları
Enfeksiyonlar (öncelikle viral)
Mesleksel duyarlılaştırıcılar
Sigara dumanı
Aktif içicilik
Pasif içicilik
Ev dışı/ev içi hava kirliliği
Beslenme
Egzersiz

---

### 2.1.1. Bronşial Astımın Patogenezi

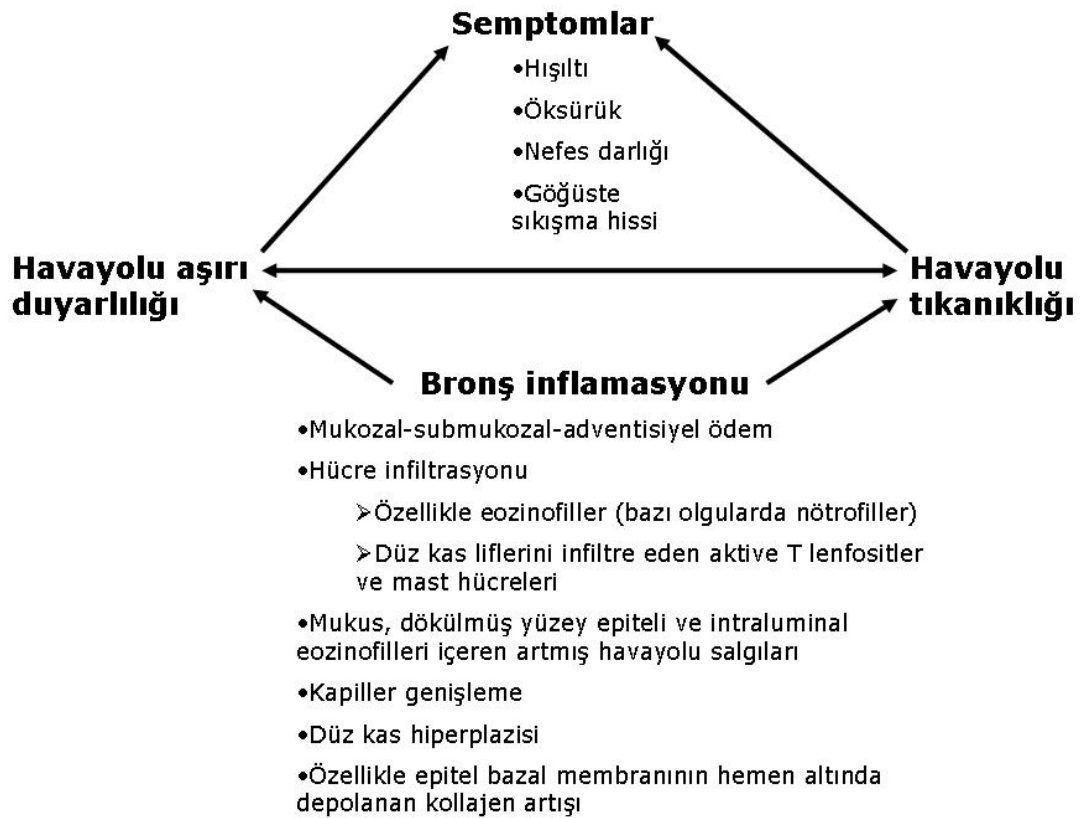
Bronşial astım, birçok enflamatuvar hücre ve çok sayıda mediyatörün rol oynadığı, kendine özgü patofizyolojik değişikliklerle sonuçlanan enflamatuvar bir havayolu hastalığıdır (9,10). Hava yolunun yapısal ve enflamatuvar hücrelerinin katıldığı kronik enflamasyon ve bronş aşırı duyarlılığı, astımın temel özelliklerindedir. Bronşial astımda hem klinik spektrum büyük oranda değişkenlik göstermesine, hem de farklı hücresel yapılanmalar gözlenmesine rağmen havayolu enflamasyonunun varlığı sabit bir bulgudur. Belirtiler dönemler halinde ortaya çıkmasına rağmen bronşial astımda havayolu enflamasyonu devamlı olarak vardır ve enflamasyonun yoğunluğu ile astımın şiddeti arasındaki ilişki henüz açıkça ortaya konamamıştır (11,12).

Enflamasyon, hastaların bir kısmında üst solunum yolu ve burun da dahil olmak üzere bütün havayollarını etkilemekle birlikte, en belirgin olarak orta düzeydeki havayolları etkilenir. Enflamasyonun şekli hastalığın alerjik olup olmamasına, aspirinle uyarılan tipte olmasına veya hastanın yaşına bakılmaksızın astımın bütün klinik tiplerinde benzerdir. Bronşial astımdaki enflamasyon, diğer alerjik hastalıklardaki enflamasyonlar gibidir. Astımda aktifleşmiş mast hücreleri, artmış aktif eozinofiller, artmış doğal öldürücü

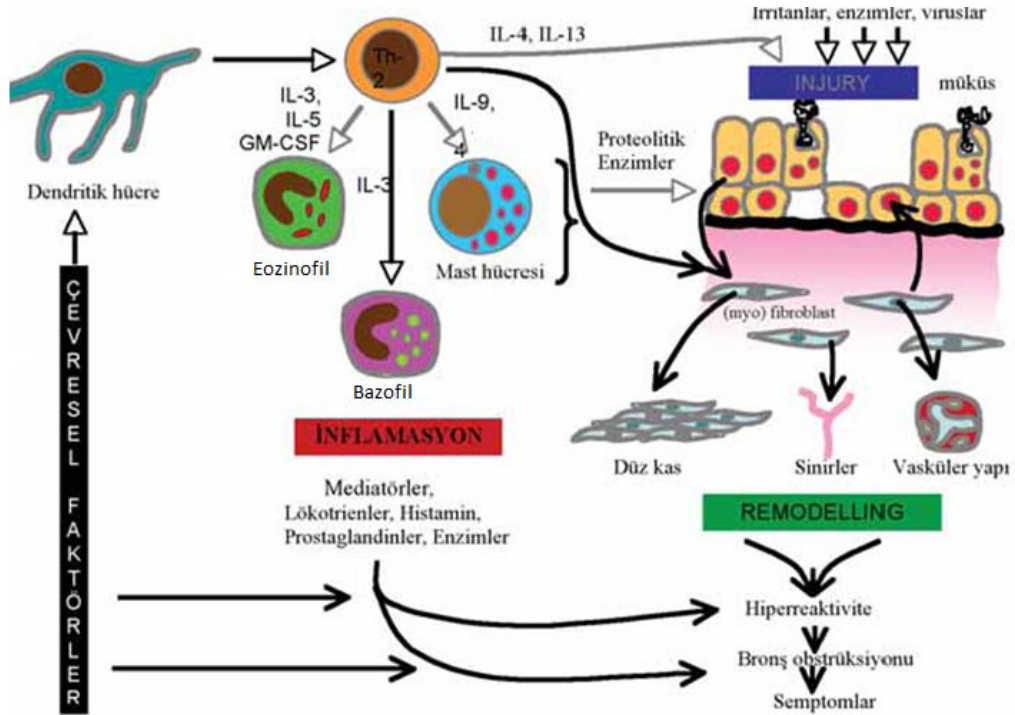
T hücreleri ve Th2 hücreleri hastalığın patogeneğinde çok önemlidir. Bu hücrelerden salgılanan mediyatörler, klinik belirtilerin ortaya çıkmasına da yol açarlar. Havayollarının yapısal hücreleri (havayolu epitel hücreleri, havayolu düz kas hücreleri, endotel hücreleri, fibroblast, miyofibroblastlar ve havayolu sinirleri) de enflamatuvar mediyatörler oluşturarak enflamatuvar sürece katkıda bulunurlar. Enflamatuvar cevaba ek olarak, havayolunda “remodeling” olarak isimlendirilen karakteristik yapısal değişiklikler oluşur (11,12).

Bronşial astımdaki karakteristik işlevsel değişiklik, sağlıklı bireylerde zararsız olan bir uyarana karşı havayolunun daralması ile sonuçlanan havayolu aşırı duyarlılığıdır. Bu durum, hava akımında farklı düzeylerde sınırlanmaya ve aralıklı klinik belirtiler neden olur. Mekanizması tam olarak anlaşılamamış olan havayolu aşırı duyarlılığı, hem havayolu enflamasyonu hem de tamiri ile ilişkilidir ve tedavi ile kısmen geri dönüşümlüdür (11,12).

Bronşial astım patogenezi şekil 1 ve 2’de özetlenmiştir.



**Şekil 1. Bronşial astım patogenezi**



**Şekil 2. Astımda hava yollarındaki enflamatuvar cevap ve hava yolu yeniden yapılanması (Remodelling).**

IL:İnterlökin, GM-CSF: Granülosit makrofaj koloni stimülan faktör

### 2.1.2. Astım Tanısı ve Takibi İçin Kullanılacak Testler

Astım tanı ve takibinde kullanılacak spesifik laboratuvar testleri sınırlıdır. Tam kan sayımı, serumda total veya spesifik IgE ölçümü, epidermal deri testleri, radyoloji veya nükleer tıp tetkikleri tanı ve ayırıcı tanı için kullanılabilir. Ancak astım tanı ve takibinde kullanılacak en önemli laboratuvar yöntemler solunum fonksiyon testleridir (SFT) (13).

#### Solunum Fonksiyonlarının Ölçümü

Astımın tanısı genellikle bu hastalığın karakteristiği olan semptomların varlığı ile konur. Bunun yanında solunum fonksiyonlarının ölçümü ve özellikle solunum fonksiyon bozukluğunun geri dönüşümlü olduğunun gösterilmesi astım tanısını büyük oranda doğrular. Çünkü astımlı hastalar semptomlarının farkında olmayabilir ve özellikle uzun süredir hastalığı olanlarda semptom ciddiyetini algılamalarının azalması tanıda problemlere yol açabilir (13).

Solunum fonksiyonlarının ölçümü hava yolu kısıtlamasının ağırlığını ve değişkenliğini göstererek astım tanısının destekler, ancak SFT'nin normal olması astım

tanısını ekarte ettirmez. Hem erişkinlerde hem de çocuklarda solunum fonksiyonları ile semptomlar ve hastalık kontrolünü belirleyen diğer kriterler arasında güçlü bir korelasyon olmamasına rağmen bu ölçümler astım kontrolü için önemli bilgiler sağlamaktadır (14,15). Hava yolu kısıtlamasını değerlendirmek için çeşitli metodlar olmasına rağmen, beş yaş ve üzerindeki hastalarda bu metodlardan ikisi genel olarak kabul edilmektedir. Bunlar spirometre ile ölçülen 1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar akım ( $FEV_1$ ), zorlu vital kapasite (FVC) değerleri ve zirve ekspiratuvar akım metre (PEF metre) ile ölçülen zirve ekspiratuvar akım (PEF) ölçümleridir.  $FEV_1$ , FVC ve PEF ölçümlerinin beklenen değerleri popülasyondan elde edilen yaş, cinsiyet ve boy parametrelerine göre belirlenir. Geri dönüşüm ve değişkenlik kavramları, spontan olarak veya ilaçlara yanıt sonucunda ortaya çıkan ve semptomlardaki değişikliklere paralel oluşan hava akımı kısıtlamasındaki değişiklikleri gösterir. Geri dönüşüm genellikle  $FEV_1$  (veya PEF) değerinde kısa etkili bronkodilatörlerin etkisiyle veya inhale kortikosteroidler gibi kontrol edici ilacın uygulanmasından günler veya haftalar sonra daha yavaş ortaya çıkan düzelmeyi ifade eder (16). Değişkenlik kavramı ise zaman içerisinde semptomlar ve solunum fonksiyonlarındaki iyileşme ve kötüleşmeleri kastetmektedir. Değişkenlik bir günün içinde olabileceği gibi, günler, aylar veya mevsimler arasında da olabilir. Öyküde bu şekilde bir değişkenliğin varlığı astım tanısının önemli bir özelliğidir. Bunun yanında değişkenlik astım kontrol değerlendirmesinin de bir bölümünü oluşturur (16).

**Spirometrik inceleme:** Hava akımı kısıtlanmasını ve geri dönüşebilirliğini ölçmek ve astım tanısını koymak için önerilen yöntem spirometrik incelemedir (17). İlk başvuruda hastalık tanısını koymak ve ağırlığını belirlemek, tedavi sırasında ise hastanın en iyi değerlerini belirlemek için uygulanır. Daha sonraki izlemlerinde rutin olarak yapılması önerilmemekle beraber semptomlar ortaya çıktığında tekrarlanabilir (18). Zorlu ekspirasyon manevrası ile  $FEV_1$ , FVC,  $FEV_1/FVC$  ve PEF ölçülebilir (19).

Spirometrik inceleme efora bağlı bir tetkiktir. Bu nedenle hastaya işlemin nasıl yapılacağı çok iyi anlatılmalı, standartlara uygun olarak en az 3 test yapılmalı ve sonuçta en yüksek değerleri içeren test kullanılmalıdır (17). Spirometrik incelemede beklenen değerlerde etnik yapıya göre farklılıklar olabilir. Hava yolu obstrüksiyonu saptanan hastalarda kısa etkili beta-2 agonistin inhale olarak verilmesinden (4 puf salbutamol (400 mikrogram) veya 4 puf terbutalin (1000 mikrogram) 15-20 dakika sonra  $FEV_1$ 'de bazal değere göre  $>12\%$  veya  $>200$  ml, PEF değerinde  $20\%$  artış olması hava akımı kısıtlılığının

geridönüşümlü olduğunu gösterir (17,19-21). Bazı hastalarda hava akımı kısıtlanması 2-3 hafta oral kortikosteroid (20-40 mg/gün prednizolon) veya 6-8 hafta uygun doz inhale steroid tedavisi ile ortaya konulabilir. Tedavi sonrası FEV<sub>1</sub> değerlerinde başlangıca göre %15 artış görülmesi geç geri dönüşüm varlığı olarak değerlendirilir. Sadece bir kez kısa etkili beta-2 agonist sonrası veya oral kortikosteroid sonrası tekrarlanan spirometrik inceleme, hastanın ulaşılabilecek en iyi solunum fonksiyonlarını yansıtmayabilir, astım kontrolü iyileştikçe takiplerde spirometrik değerlendirmenin tekrarlanması gerekir (19). Özellikle tedavi altındaki astımlılarda her değerlendirmede geri dönüşüm tespit edilmeyebilir (17).

**PEF ölçümü:** PEF metre ile elde edilen PEF ölçümü astımın tanısının doğrulanması ve takibinde önemlidir (17). PEF metreler ucuz, taşınabilir ve hastanın evde hava akımı değerlerini günlük takip edebilmesi için ideal araçlardır. Hastanın tedaviye uyumunu artırabilir. Bununla birlikte PEF değeri, ne çocuklarda ne de erişkinlerde diğer solunum fonksiyon testleri ile (FEV<sub>1</sub> gibi) korele olmayabilir. PEF ölçümü efora bağlı olduğundan ve cihazlar arasında değerler değişkenlik gösterebileceğinden yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır (17,20). Genellikle PEF değerleri sabah bronkodilatör ilaç kullanılmadan önce yani PEF değerinin en düşük olmasının beklendiği zamanda; akşam ise bronkodilatör kullanıldıktan sonra yani değerler en yüksek durumdayken ölçülür (17). Günlük PEF değişkenliğini göstermenin bir yolu, o gün içerisindeki en yüksek ve en düşük PEF değerleri arasındaki farkın yüzde olarak ifade edilmesidir. Bu farkın %20'nin üzerinde olması astım lehine kabul edilir (18). Bir diğer yol ise, bir hafta içerisinde ölçülen en düşük sabah prebronkodilatör PEF değerinin hastanın en iyi PEF değerine bölünmesi ile elde edilir. Sonucu yöntem hava yolu değişkenliğini gösterebilecek en iyi PEF parametresi olarak kabul edilir, çünkü günde bir kez ölçüm yeterlidir, hesaplanması basittir ve hava yolu duyarlılığı ile daha iyi korelasyon gösterir (17).

### 2.1.3. Astımın Sınıflandırılması

Astım; semptomlar, hava yolu kısıtlılığı ve solunum fonksiyon parametreleri kullanılarak hafif intermittan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan olarak sınıflanmıştır:

## Tedavi Öncesi Astım Ağırılık Sınıflaması

### Hafif İntermittan

Haftada ikiden az semptomlar  
Kısa ataklar  
Gece semptomları ayda ikiden az  
FEV<sub>1</sub> veya PEF  $\geq$  beklenenin %80'i  
PEF veya FEV<sub>1</sub> değişkenliği  $<$ %20

### Hafif persistan

Semptomlar haftada ikiden fazla, günde birden az  
Ataklar aktivite ve gece semptomlarını etkileyebilir  
Gece semptomları ayda ikiden fazla  
FEV<sub>1</sub> veya PEF  $\geq$  beklenenin %80'i  
PEF veya FEV<sub>1</sub> değişkenliği  $<$ %20-%30

### Orta persistan

Semptomlar günlük  
Ataklar aktivite ve uykuyu etkileyebilir  
Gece semptomları haftada birden fazla  
Günlük hızlı etkili inhaler beta agonist kullanımı  
FEV<sub>1</sub> veya PEF beklenenin %60-%80'i  
PEF veya FEV<sub>1</sub> değişkenliği  $>$ %30

### Ağır persistan

Günlük semptomlar  
Sık ataklar  
Sık gece semptomları  
Fiziksel aktivitelerde kısıtlanma  
FEV<sub>1</sub> veya PEF  $\leq$  beklenenin %60'ı  
PEF veya FEV<sub>1</sub> değişkenliği  $>$ %30

## 2.2. Astımda Kullanılan İlaçlar

### 2.2.1. İnhale Steroidler

İnhale steroidler, günümüzde persistan astımın tedavisinde kullanılan en etkili antiinflamatuvar ilaçlardır. Çalışmalarda bu ilaçların astım semptomlarının, hava yolu aşırı duyarlılığının, hava yolu enflamasyonunun, atak sıklığının ve şiddetinin azaltılması,

mortalitenin azaltılması, yaşam kalitesinin, akciğer fonksiyonlarının düzeltilmesi, sonuç olarak astımın kontrol altına alınmasındaki etkinliği gösterilmiştir (22-26). Ancak astım tedavisinde bu ilaçların sürekli kullanılması gereklidir. Tedavi kesildiğinde klinik kontrolde yeniden bozulma ortaya çıkmaktadır (27,28). İnhal steroidler arasında güç ve biyoyararlanım açısından farklılıklar vardır; ancak astımda düz bir doz-yanıt ilişkisi olduğundan bu farklılıkların taşıdığı klinik önem yalnızca az sayıda çalışmada doğrulanabilmiştir. Daha yüksek dozların kullanılması astım kontrolü açısından yarar sağlamak ancak yan etki riskini artırmaktadır (29,30). İnhal steroid tedavisine iyi uyum göstermeyenlerde ve sigara kullanan hastalarda daha yüksek dozlar gerekebilmektedir. Ancak yüksek doz inhal steroid alan hastalarda ağır astım alevlenmeleri daha az görülmektedir (25).

### 2.3. Nitrik Oksid

Organizmada birçok fizyolojik ve fizyopatolojik olayların regülasyonunda önemli roller üstlenen NO'nun, 1987'de yapılan çalışmada EDRF ile aynı madde olduğu anlaşılmıştır (4,5). NO neredeyse bütün sistemlerde mevcuttur. NO, akciğer fizyolojisinde ve patolojisinde önemli roller oynamaktadır. NO, membranları kolayca geçebilme özelliği olan, oldukça lipofilik bir moleküldür.

Üst hava yollarında NO'nun en önemli üretim yerinin paranasal sinüsler olduğu akciğerlerde de makrofajlar, nötrofiller, mast hücreleri, nonadrenarjik nonkolinerjik inhibitör nöronlar, fibroblastlar, düz kas hücreleri, endotel ve epitelyum hücreleri gibi hücrelerden sentezlendiği gösterilmiştir (4,5).

Nitrik oksid, nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi aracılığı ile sentez edilir. Değişik izoformları olan NOS enzimi, yarı esansiyel bir aminoasit olan L-arginini L-citrülline katalize ederken NO sentezlenir. NOS izoenziminin iki temel izoformu vardır. Bunlardan birincisi hücrelerde yapısal olarak bulunan cNOS (yapısal NOS) (Tip 1:nöronal NOS), ikincisi bazı uyarılardan sonra yapılab aktivasyon kazanan iNOS (indüklenebilir NOS) (Tip 2 NOS)'dur. Oluşan NO, stabil bir molekül olmadığı için kısa sürede daha stabil ancak inaktif yapıdaki nitrit ve nitratlara dönüşür. Glukokortikoidler bu indüksiyonu ve NO sentezini inhibe eder (31).

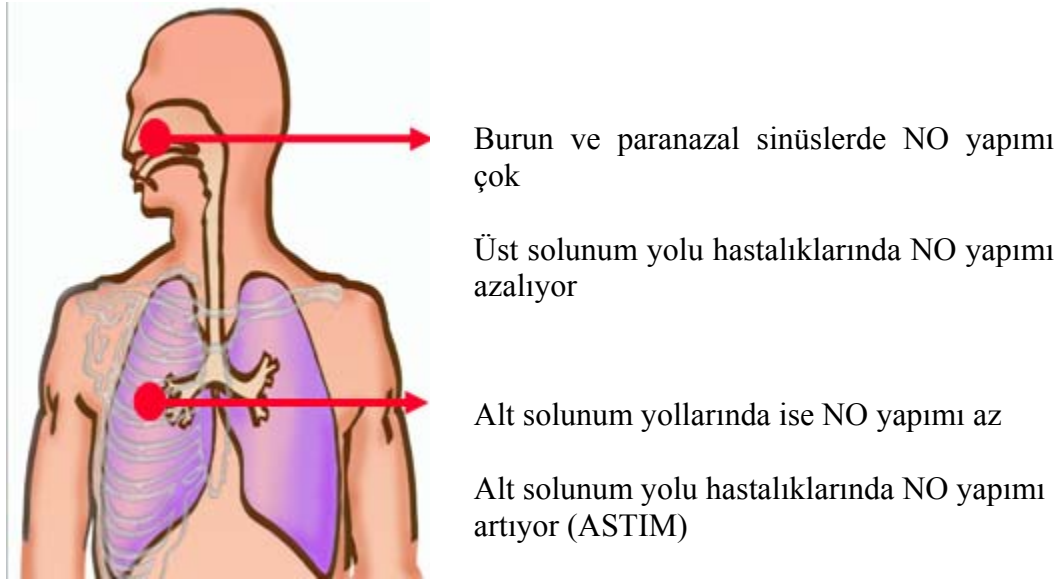


Nitrik oksid bir kez sentezlendikten sonra hızla hedef dokulara yayılır ve hücre içinde guanilat siklaz enzimini aktive ederek düz kas kasılmasını sağlayan ‘cyclic guanosine monophosphate’ (cGMP) miktarını artırır. Oluşan bu biyokimyasal olaylar düz kas kasılması, vasküler tonus ve kan akışının düzenlenmesinde önemli rol oynar. NO aynı zamanda trombositler içindeki çözülebilir guanilat siklaz aktivitesini de artırarak trombosit adezyon ve agregasyonunu azaltır. Ayrıca mikroorganizmaların mitokondriyal proteine bağlı demir bileşikleriyle reaksiyona girip DNA sentezini bozarak ölümlerine yol açar ve bu nedenle savunma sisteminde de rol oynar (32).

Nitrik oksidin yarılanma ömrü çok kısadır ve solüsyonlarda hızla okside olarak nitrit ve nitrata dönüşür. İnsan vücudunda NO, hemoglobine bağlandığında inaktive olur. Bu bağlanma oksijene göre 3000 kat daha hızlı olmaktadır. Bu kadar hızlı inaktive olması belki de NO’nun etkilerini lokalize kılan en önemli faktördür (32).

### **2.3.1. Solunum Sisteminde Nitrik Oksid**

Solunum havasında NO (sağlıklı bireylerde 5-10 ppb), bronkoskopik lavaj ve indüklenmiş balgam örneklerinde NO metabolitlerinin saptanması, NO’in hava yollarında sentezlendiğini gösteren bulgulardır. NO’nun akciğerlerdeki hücre kaynakları, epitel hücreleri, pulmoner arter ve venlerin endotel hücreleri, inhibitör nonadrenarjik sinirler, düz kas hücreleri, mast hücresi, mezotel hücreleri, PNL, makrofaj ve L’dir(32,33). Ekshale edilen NO’nun potansiyel kaynakları, pulmoner dolaşım, alt ve üst hava yolları ve paranasal sinüslerdir. Özellikle üst solunum yollarında ve paranasal sinüslerde yüksek konsantrasyonlarda NO sentezlenmektedir (34) (Şekil 3). NO’nun yüksek oranda yapılılabileceği kapasitesi, hemoglobine bağlanabilme kapasitesinin oksijene göre 3000 kat daha fazla olması ve akciğerdeki zengin damar yapısı, pulmoner dolaşımı NO için biyolojik bir atık deposu haline getirmekte ve ekshale edilen NO’de pulmoner dolaşımın rolü bulunmamaktadır.



**Şekil 3. Solunum yollarında NO sentezi**  
NO:Nitrik oksid

### 2.3.2. Nitrik Oksidin Enflamasyondaki Rolü

Nitrik oksid, proenflamatuvar veya antienflamatuvar etkileriyle akut ve kronik enflamasyonda önemli bir role sahiptir. NO oldukça reaktif bir moleküldür ve doğrudan ya da 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 (35). Ancak aynı özellikler astımda görülen enflamasyonun da bir nedeni olabilmektedir. Glukokortikoid ve NOS inhibitörleri ile yapılan tedaviler enflamasyonun şiddetinin azalmasında etkili olmaktadır (36). NO'nun birçok zararlı etkisi süperoksit anyonu ile reaksiyonu sonucu oluşan peroksinitrite bağlı olarak ortaya çıkar. Enflamatuvar süreçte NO ve süperoksit radikallerinin oluşumu epitelyum hasarına, mediatör salınımına ve hava yolu duyarlılığının artmasına neden olmaktadır. Enflamatuvar sitokinlerden özellikle interferon gama (IFN- $\gamma$ ) hava yolu epitelinde NOS 2 sentezini indüklemektedir. Antienflamatuvar ilaçların uygulanması NO seviyelerini ve NOS 2 sentezini azaltmaktadır (37). Buna karşın viral ÜSVE ve bronş provokasyon testleri sonucunda artmaktadır (38). Artan NO aynı zamanda vazodilatör özelliği nedeniyle bronşial dolaşımdaki kan akışını artırarak hava yolu ödemeine neden olur. Astımdaki aşırı NO artışı ayrıca ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğuna yol açabilmektedir. Bazı

durumlarda NO, ortamdaki süperoksit ve diğere reaktif oksijen radikallerini bağlayarak antioksidan özellik de göstermektedir. Bu açıdan bakıldığında belki de astımda NO artışı koruyucu bir antioksidan özellik olarak kabul edilebilir.

### 2.3.3. Astım ve Nitrik Oksit

Astımlı hastalarda hava yollarında NOS 2 enzim salınımı ve buna bağlı NO salımının arttığı ve steroid tedavisiyle bunun normale döndüğü birçok çalışmada gösterilmiştir (35,39). Astımda NO, büyük oranda alt solunum yollarından ve NOS 2 aktivasyonundaki artışla oluşmaktadır. NO ölçümleri astım için özgül değilse de artmış NO oranları, astımın diğere kronik öksürük nedenlerinden ayrılmasında yararlı olabilmektedir.

Nitrik oksit ölçümünün astımdaki diğere kullanım alanı subklinik formların (SFT normal, bronkodilatör yanıt negatif, fakat balgam eozinofilik katyonik protein yüksek) saptanıp steroidle tedavi edilmesi ve klinik olarak hastalık tablosunun ortaya çıkmasının önlenmesidir (39). Hava yolu duyarlılığını saptamaya yönelik bronş provokasyon testi, NO ölçümüyle birlikte yapıldığında daha özgül hale gelmektedir.

Astımda NO ölçümünün bir diğere kullanım alanı ise tedaviye yanıtın değerlendirilmesidir. Normal koşullarda balgam eozinofil sayısı veya serumda mediatör ve diğere enflamasyon ölçütlerinin araştırılması gibi invazif sayılabilecek yöntemler yerine bir tek NO ölçümü daha pratik görünmektedir. NO değerlerindeki artış, enflamasyon göstergelerindeki artışla paralellik göstermektedir (19). Yapılan araştırmalar, artmış NO düzeylerinin kortikosteroide cevap veren havayolu hastalığında kullanışlı bir belirteç olduğunu; azalmış NO düzeylerinin ise hastaların kortikosteroid tedavisinde doz azaltılabileceğine ya da tedaviyi bırakabileceğine işaret ettiğini göstermektedir (40). Bu yolla gereksiz yüksek dozda steroid kullanımının önlenmesi önemli bir avantajdır.

Nitrik oksidin bronkodilatasyon, bronş hiperreaktivitesi ve havayolu enflamasyonundaki rolleri nedeni ile astım patogeneğinde önemli bir yer aldığı gösterilmiştir (39,41). Bronşial astımlı hastalarda ekspirasyon havasındaki NO'nun yüksek düzeyde bulunması ve steroid tedavisi ile normal düzeylere düşmesi; astımlı hastalarda çeşitli uyarılar sonucu solunum yollarında iNOS sentezinin olması ve steroid tedavisi ile iNOS'un inhibe edilmesi sonucu normal düzeylere düşmesi ile açıklanmaktadır (32,35).

Yapılan çalışmalarda ekspire edilen havadaki NO düzeyleri ile insanların cinsiyet, boy ve ağırlıkları arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (35,42,43). Yetişkinlerde NO düzeyi ile yaş arasında bir korelasyon olmadığı gösterilmesine rağmen çocuklarda bu konu ile ilgili yeterli veri olmadığı için yaş açısından kesin bir yorum yapmak zordur.

Ekspire edilen havada NO ölçümü yaparken dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta ise; kişilerin sigara ve alkol alışkanlıklarıdır. Çünkü sigara içiminin NOS enzimi üzerindeki negatif yöndeki etkisine bağlı olarak NO düzeyini azalttığı (44,45), etanolün ise NOS üzerindeki inhibitör etkisi nedeni ile alkol alımının ekspire edilen havadaki NO düzeyini azalttığı gösterilmiştir (46).

Oral ya da intravenöz olarak verilen L-argininin ekspire edilen havadaki NO düzeyini artırdığı, ancak normal diyet içindeki L-argininin NO düzeyini etkilemediği düşünülmektedir (47).

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya, 2009-2010 yılları arasında polikliniğimize başvuran 6-18 yaş arasındaki hafif persistan astımlı 60 hasta (semptomların haftada ikiden fazla, günde birden az olduğu; gece semptomlarının ayda ikiden fazla ve FEV<sub>1</sub> veya PEF  $\geq$  beklenenin %80'in üzerinde olduğu) ailelerinin yazılı ve sözlü onamı alınarak dahil edildi. Hastalarımız son iki ay içinde bronkodilatör haricinde herhangi bir ilaç almayanlar arasından seçildi. Çalışmaya alınan hastalar test öncesi muayene edildi. Dört hafta süresince alt veya üst solunum yollarında viral ya da bakteriyel bir enfeksiyon öyküsü olanlar, aktif ya da pasif sigara içiciler, bronşektazi ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi ilişkili diğer pulmoner hastalığı olanlar, son 30 gün içinde akut astım atağı olanlar, kronik hastalığı olanlar ve izlem süresinde oral kortikosteroid kullanmak zorunda kalanlar çalışmaya alınmadı.

Hastalar rastgele metotla seçilerek üç gruba ayrıldı. Birinci gruba (9 erkek, 11 kız), her gün 200 mikrogram inhale budesonid (Pulmicort Turbuhaler®200 mcg), ikinci gruba (12 erkek, 8 kız) gün aşırı 400 mikrogram inhale budesonid (Pulmicort Turbuhaler® 400 mcg), kontrol grubuna da da gereği halinde almaları koşuluyla salmeterol 2x50 mcg (Serevent Discus® 50 mcg) 6 haftalık bir süre ile verildi. İn hale budesonid günlük 200 mcg ve gün aşırı 400 mcg verilerek iki günlük dozun eşitliği sağlandı. Ayrıca inhale salmeterolun NO seviyesi üzerine etkisi olmadığı bilindiğinden üçüncü gruptaki hastalara gereğinde salmeterol verilerek bu grup kontrol gurubu olarak değerlendirildi.(48)

Her hasta 0, 3 ve 6. haftalarda değerlendirildi. Her bir dönemde FEV<sub>1</sub> değerleri ölçüldü. Testler, Çocuk Göğüs Hastalıkları ve Alerji Bilim Dalı Solunum Fonksiyon Testleri Laboratuvarında, saat 08.00-09.00 arasında yapıldı. NO ölçümü portatif nitrik oksid cihazı ile yapıldı (Nioxmıno Aerocrine No.03-1305, Şekil 4). Çalışmaya alınan tüm olgulara işlem hakkında bilgi verildi. NO ölçümü, hasta oda havasında solurken, 10 saniye metodu kullanılarak yapıldı. Hastalara önce derin bir nefes vererek akciğerlerini

boşaltmaları, sonra filtreye derin olarak inspirasyonla inhalasyon yapmaları ve ardından tekrar ekshalasyon yapmaları söylendi. Kendiliğinden kalibre olan sistemde, 50ml/sn ekspirasyon hızına ulaşıldığında sonuçlar okundu.

Çalışma öncesi Karadeniz Teknik Üniversitesi Etik Kurulun'dan (Dosya no: 2009/4, karar no:7) onay alındı. Çalışmamız, K.T.Ü. Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Fonu tarafından desteklendi (proje kodu: 2008.114.003.5).

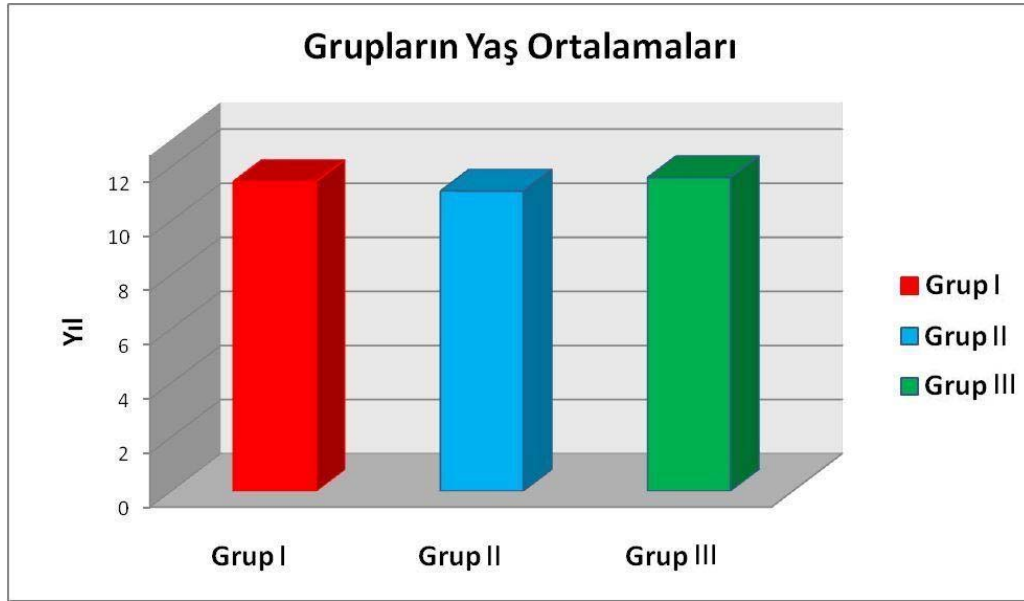


**Şekil 4. Nioxmno aerocrine**

İstatistiksel analizlerde, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Ölçümle elde edilen veriler ortalama  $\pm$  standart sapma (SD), anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak alındı. Üç grubun yaş ortalamaları arasındaki istatistiksel ölçüm Kruskal-Wallis Testi ile, cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel ölçüm Pearson ki-kare testi ile belirlendi. Tedavi öncesi FEV<sub>1</sub> ve NO değerlerinin istatistiksel ölçümü ile 0, 3 ve 6. haftalarda FEV<sub>1</sub> ve NO değerlerinin istatistiksel ölçümü Kruskal-Wallis Testi ile yapıldı. Analiz için ikiden fazla tekrarlanan ölçümlerin karşılaştırılmasında kullanılan non-parametrik bir test olan Freidman testi; Grup I, Grup II ve Grup III'ün kendi aralarındaki istatistiki ölçümlerinde student t testi kullanıldı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamızda dahil edilen 60 çocuğun ortalama  $\pm$  SD yaşı  $11.38 \pm 2.6$  yıl idi. Grup I, Grup II ve Grup III'deki çocukların ortalama yaşları ise sırasıyla  $11.4 \pm 2.7$ ,  $11.1 \pm 3.1$  ve  $11.6 \pm 2.2$  yıl idi. Gruplar arasında yaş ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Vakaların yaş ortalamaları Şekil 5'te gösterilmektedir.

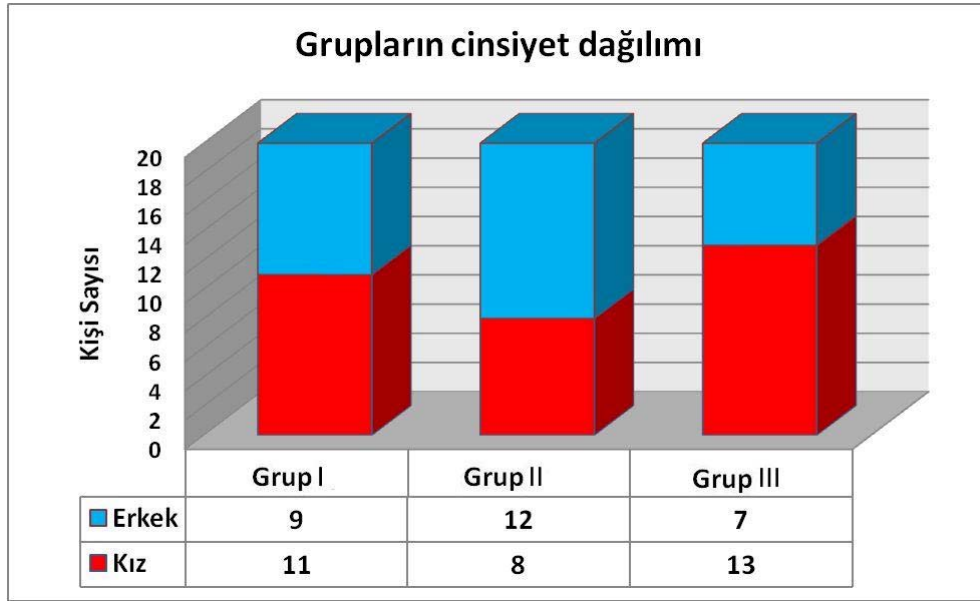


Şekil 5. Vakaların yaş ortalamaları

Grupların cinsiyet dağılımları arasında fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Grupların cinsiyete göre dağılımları Tablo II ve Şekil 6'da görülmektedir.

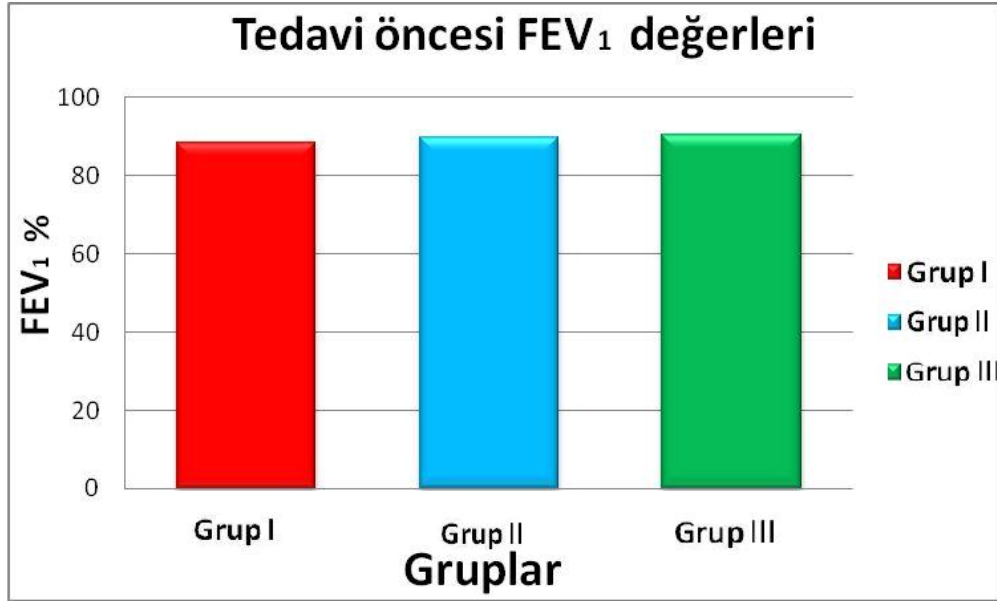
**Tablo II. Grupların cinsiyete göre dağılımları**

	Kız	Erkek	Toplam
Grup 1	11	9	20
Grup 2	8	12	20
Grup 3	13	7	20
Toplam	32	28	

**Şekil 6. Grupların cinsiyete göre dağılımları**

Çalışmaya katılan hastaların tedavi öncesi ortalama FEV<sub>1</sub> değerleri Grup I, Grup II ve Grup III'te sırasıyla %88.5±4.9, %89.5 ±4.9 ve %90.3± 5.6 idi. Çalışma gruplarının tedavi öncesi FEV<sub>1</sub> değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05). Grupların tedavi öncesi FEV<sub>1</sub> değerleri Şekil 7'de görülmektedir.





**Şekil 7. Tedavi öncesi FEV<sub>1</sub> değerleri**  
FEV<sub>1</sub>: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm

Çalışmaya katılan hastaların tedavi öncesi ortalama NO değerleri Grup I, Grup II ve Grup III’te sırasıyla  $42.3 \pm 25.5$ ,  $47.9 \pm 23.7$  ve  $40.8 \pm 31.4$  ppb idi. Çalışma gruplarının tedavi öncesi NO değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Grupların tedavi öncesi NO değerleri Şekil 8’de görülmektedir.



**Şekil 8. Tedavi öncesi NO değerleri**  
NO: Nitrik oksid

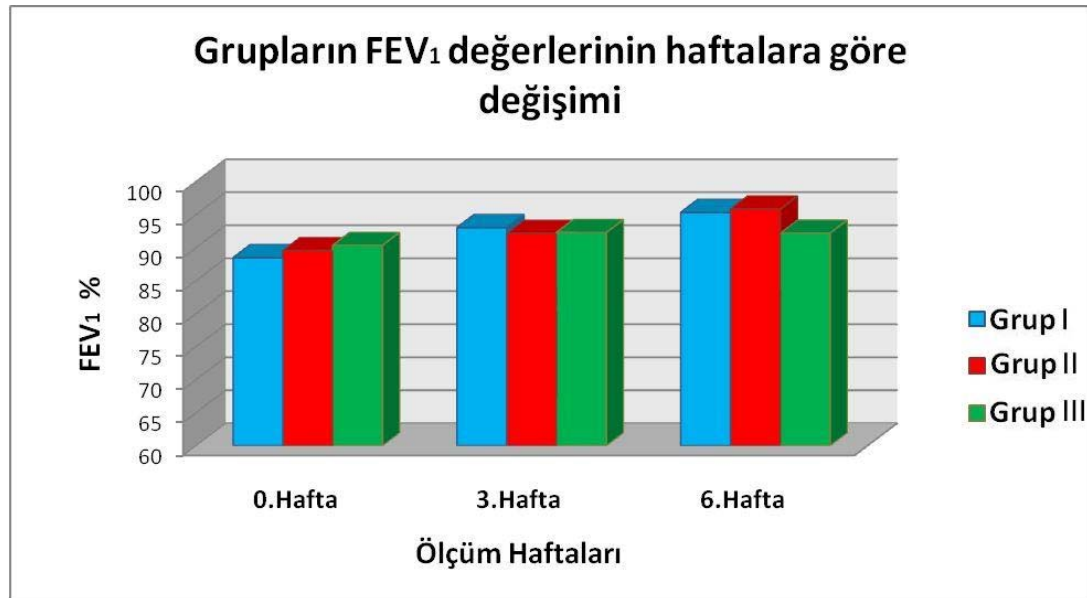
Tedavi öncesine göre hergün steroid alan grupla (Grup I) gūnaşırı steroid alan grupta (Grup II) FEV<sub>1</sub> ve NO değerleri 3 ve 6. haftalarda belirgin olarak arttı (p<0.001). Kontrol grubu (Grup III) FEV<sub>1</sub> ve NO değerlerinde ise haftalar içinde, tekrarlayan ölçümlerde fark oluşmadı. Tüm grupların 0, 3 ve 6. haftalardaki FEV<sub>1</sub> ve NO değerleri Tablo 3'te görölmektedir. Tüm grupların haftalara göre FEV<sub>1</sub> ve NO değişimleri ise Şekil 9 ve 10'da görölmektedir.

**Tablo III. Günlük (Grup I) ve gūnaşırı (Grup II) steroid alan gruplarla gerektięinde salmeterol (Grup III) alan grupların 0, 3 ve 6. haftalardaki FEV<sub>1</sub> ve NO deęerleri**

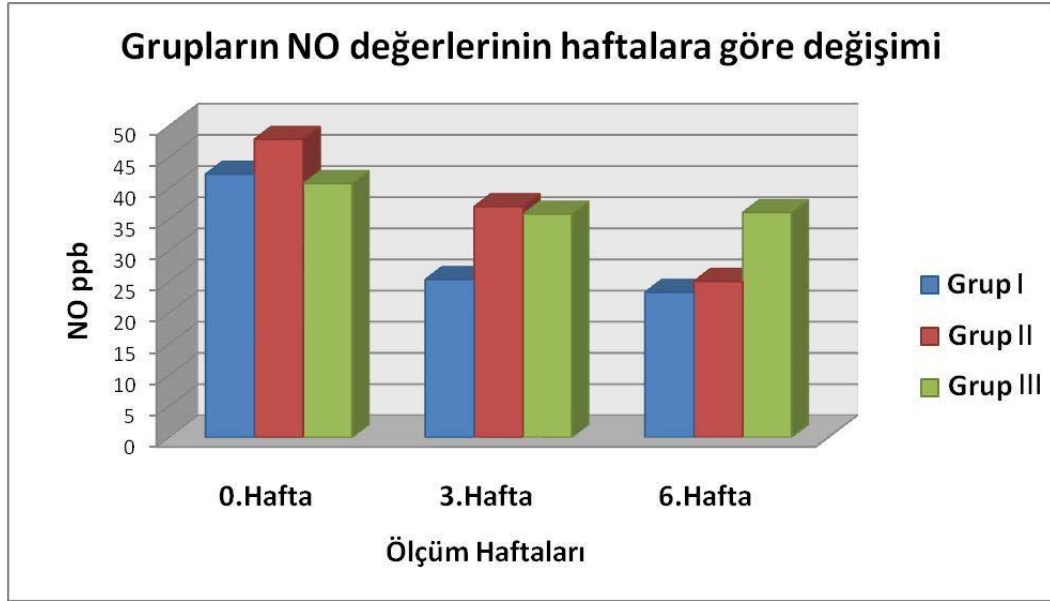
		0. hafta (ort±SD)	3. hafta (ort±SD)	6. hafta (ort±SD)	P
<b>Grup I</b> (n=20)	FEV <sub>1</sub>	88.50±4.91	93.05±4.16	95.35±5.11	<0.001
	NO	42.25±25.53	25.35±16.37	23.30±18.14	<0.001
<b>Grup II</b> (n=20)	FEV <sub>1</sub>	89.55±4.93	92.15±4.39	95.85±4.18	<0.001
	NO	47.85±23.66	37.05±22.09	25.05±17.36	<0.001
<b>Grup III</b> (n=20)	FEV <sub>1</sub>	90.35±5.57	92.30±4.91	92.20±5.94	0.48
	NO	40.75±31.38	35.85±28.01	36.10±28.21	0.53

FEV<sub>1</sub>: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm

NO: Nitrik oksid



**Şekil 9. Tüm gruplarda 0, 3 ve 6. haftalarda FEV<sub>1</sub> değerlerindeki değişim**  
FEV<sub>1</sub>: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm



**Şekil 10. Tüm gruplarda 0, 3 ve 6. haftalarda NO değerlerindeki değişim**  
NO: Nitrik oksid

Grup I, Grup II ve Grup III'ün kendi aralarındaki karşılaştırmaları Tablo IV, V ve VI'da görülmektedir.

**Tablo IV. Günlük (Grup I) ve gınaşırı (Grup II) steroid alan grupların 0, 3 ve 6. haftalardaki NO ve FEV<sub>1</sub> değerlerinin karşılaştırılması**

	Haftalar	Grup I (n=20) ort ±SD	Grup II (n=20) ort ±SD	P
FEV <sub>1</sub>	0. hafta	88.50±4.91	89.55±4.93	0.46
	3. hafta	93.05±4.16	92.15±4.39	0.65
	6. hafta	95.35±5.11	95.85±4.18	0.94
NO	0. hafta	42.25±25.53	47.85±23.66	0.36
	3. hafta	25.35±16.37	37.05±22.09	0.09
	6. hafta	23.30±18.14	25.05±17.36	0.58

**NO:** Nitrik oksid

**FEV<sub>1</sub>:** Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm

Grup I ve Grup II FEV<sub>1</sub> değerleri arasında 3. (p=0.65) ve 6. haftalarda (p=0.94) istatistiksel anlamlı fark oluşmamıştır. NO değerlerinde de 3. (p=0.09) ve 6. haftalarda (p=0.58) fark oluşmamıştır.

**Tablo V. Günlük steroid (Grup I) ve gerektiğinde salmeterol alan (Grup III) grupların 0, 3 ve 6. haftalardaki NO ve FEV<sub>1</sub> değerlerinin karşılaştırılması**

	Haftalar	Grup I (n=20) ort ±SD	Grup III (n=20) ort ±SD	P
FEV <sub>1</sub>	0. hafta	88.50±4.91	90.35±5.57	0.21
	3. hafta	93.05±4.16	92.30±4.91	0.64
	6. hafta	95.35±5.11	92.20±5.94	0.11
NO	0. hafta	42.25±25.53	40.75±31.38	0.54
	3. hafta	25.35±16.37	35.85±28.01	0.47
	6. hafta	23.30±18.14	36.10±28.21	0.14

**NO:** Nitrik oksid

**FEV<sub>1</sub>:** Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm

Grup I ve Grup III arasında FEV<sub>1</sub> değerleri arasında 3. (p=0.64) ve 6. haftalarda (p=0.11) istatistiksel anlamlı fark oluşmamıştır. NO değerlerinde de 3. (p=0.47) ve 6. haftalarda (p=0.14) fark oluşmamıştır.

**Tablo VI. Günaşırı steroid alan grupla (Grup II) gerektiğinde salmeterol alan grubun (Grup III) 0, 3 ve 6. haftalardaki NO ve FEV<sub>1</sub> değerlerinin karşılaştırılması**

	Haftalar	Grup II (n=20) ort ±SD	Grup III (n=20) ort ±SD	P
FEV <sub>1</sub>	0. hafta	89,55±4.93	90.35±5.57	0.52
	3. hafta	92.15±4.39	92.30±4.91	1.00
	6. hafta	95.85±4.18	92.20±5.94	0.07
NO	0. hafta	47.85±23.66	40.75±31.38	0.25
	3. hafta	37.05±22.09	35.85±28.01	0.44
	6. hafta	25.05±17.36	36.10±28.21	0.28

**NO:** Nitrik oksid

**FEV<sub>1</sub>:** Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm

Grup II ve Grup III arasında FEV<sub>1</sub> değerleri arasında 3. (p=1.00) ve 6. haftalarda (p=0.07) istatistiksel fark oluşmamıştır. NO değerleri de 3. (p=0.44) ve 6. haftalarda (p=0.28) fark oluşturmamıştır.

Sonuç olarak her gün ve günaşırı inhale budesonid alan Grup I ve Grup II' de FEV<sub>1</sub> değerleri anlamlı olarak artmış, NO değerleri ise anlamlı olarak azalmıştır. Gereği halinde salmeterol alan grupta ise haftalar arasında FEV<sub>1</sub> ve NO değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

## 5. TARTIŞMA

Astım, uzun süreli takip ve tedavi gerektiren bir hastalık olduğundan en önemli sorunlardan biri hastaların tedaviye yeterli uyum sağlayamaması ve ilaçların uzun süreli kullanımını sonucu ortaya çıkan yan etkilerdir. Kortikosteroidlerin uzun enflamatuvar etkileri dikkate alınarak, yan etkileri azaltmak ve hasta uyumunu sağlamak amacı ile uzun süreli kortikosteroid kullanılması gereken birçok hastalıkta oral kortikosteroidlerin gün aşırı olarak verilmesi inhale kortikosteroidlerin de gün aşırı verilebileceği düşüncesinin doğmasına neden olmuştur. Bilindiği gibi halen inhale kortikosteroidler günde bir veya iki dozda kullanılmaktadır (8). Hangi ilaç olursa olsun her zaman daha az sıklıkla verilmesi, en azından hastaların tedaviye uyumu için tercih edilen bir durumdur. Bu nedenle astımda inhale kortikosteroidlerin gün aşırı kullanılmasının etkili olup olmadığının araştırılması çalışmamızın ana amacı olmuştur. Bu ilaçların gün aşırı kullanılıp kullanılmayacağına dair literatürde herhangi bir çalışmanın olmaması, çalışma konusunda bizleri daha da çok heyecanlandırmıştır.

Astımlı hastalarda bir enflamasyon belirteci olan NO'nun oral veya inhale olarak kullanılan kortikosteroid kullanımı ile seviyesinin düştüğünü gösteren bir çok çalışma yapılmıştır (6,7,49-52). Ancak gün aşırı inhale kortikosteroid kullanımı ile ilgili herhangi bir çalışmanın olmamasından dolayı sonuçlarımız diğer çalışmaların sonuçları ile karşılaştırılamamıştır.

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde, günlük ve gün aşırı inhale budesonid kullanımının zamana bağlı olarak NO seviyelerini azaltıp FEV<sub>1</sub> seviyelerini artırması gün aşırı inhale kortikosterid kullanımının günlük kullanım kadar etkili olduğunu göstermektedir. Hergün ve gün aşırı inhale budesonid kullanan gruplarda FEV<sub>1</sub> ve NO ölçümleri arasında istatistiksel fark tespit etmedik. Kontrol grubu olarak seçtiğimiz gerektiğinde salmeterol alan grupta, haftalar arasında FEV<sub>1</sub> değerlerindeki artış ve NO değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen, Grup I ve Gurup II ile karşılaştırıldığında

fark bulunamamasının nedeninin hasta sayısının sınırlı olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Michelle ve arkadaşları (ark.) (49) yaptıkları çalışmada NO'in havayolu inflamasyonunun potansiyel bir göstergesi olduğunu belirtmişlerdir.

Bielory ve ark. (8) 16-75 yaş arası 515 hafif-orta astımlı hastada 8 haftalık takip sonunda bir gruba günde bir kez, diğer gruba günde iki-dört kez inhale flunisolide verdiklerinde FEV<sub>1</sub>, astım semptom skoru, salbutamol kullanımı ile gece uyanma sıklığı açısından bir fark görmemişlerdir.

Yates D. ve ark. (48), yaş ortalaması 29 olan, steroid ve kısa ve uzun etkili beta agonist alan hastaların NO düzeylerini karşılaştırmışlar, uzun etkili beta agonist kullanımının NO düzeylerinde düşmeye neden olmadığını göstermişlerdir. Sonuç olarak beta agonistlerin antienflamatuvar etkilerinin olmadığını vurgulamışlardır. Çalışmamızda da gerektiğinde uzun etkili beta agonist kullanan grupta NO ve FEV<sub>1</sub> düzeylerinde önemli bir değişiklik olmamıştır.

Kharitonov ve ark. (6,7) erişkin hastalarda yaptıkları iki ayrı çalışmada tedavi edilmeyen astımda NO değerlerinin yüksek olduğu, inhale kortikosteroid kullanımı sonrası ise doza bağlı bir düşüş gösterdiği ortaya konmuştur. Çalışmamızda da inhale budesonid tedavisine başlamadan önce tüm gruplarda NO düzeylerinin yüksek olduğu, inhale budesonid kullanımı ile NO değerlerinin başlangıca göre düştüğü (p >0.05), FEV<sub>1</sub> değerlerinin ise arttığı (p>0.05) sonucuna varılmıştır.

Kharitonov ve ark. (50) erişkin hastalarda yaptıkları bir çalışmada NO seviyelerinin tek bir doz nebulize budesonid kullanımından sonraki 6 saat içinde düştüğünü, tedavinin kesilmesinden sonraki 3-5 gün içinde önceki seviyelerine döndüğünü göstermişlerdir. Çalışmada NO'nun beta agonistlerden etkilenmediği, antienflamatuvar ilaçlarla beta agonistlere yanıtın karşılaştırılmasında NO'in kullanılabilirliğini iddia etmişlerdir.

Maria Luisa Z. ve ark. (51) yaptıkları çalışmada, FEV<sub>1</sub>> %60 olan 26 astımlı, 6-18 yaş arasındaki çocuğa üç hafta süre ile inhale flutikazon, hafif persistan astımlı gruba 200mcg/gün, orta persistan astımlı gruba 500 mcg/gün, ciddi persistan astımlı gruba 750 mcg/gün dozunda vermiş, hastaların bazal ve inhale steroidden sonraki NO düzeyleri, FEV<sub>1</sub> değerleri ölçülmüş, inhale steroid sonrası NO düzeylerinde belirgin azalma olmuştur. İlaç uygulamasını takiben 6 saat içinde NO düzeyinde düşüş gözlenmiş ve bunun 3-4 hafta içinde platoya ulaştığı görülmüştür. FEV<sub>1</sub> değerlerinde ise önemli bir değişiklik saptanmamıştır. Çalışmamızda da Grup I ve Grup II'de zamana bağlı olarak NO seviyeleri

azalmış ve FEV<sub>1</sub> seviyeleri yükselmiştir. Bu çalışmada ayrıca balgamın sitolojik analizi ve serum IL-5, IL-10, IL-13, IFN- $\gamma$  ölçümleri yapmışlardır. Ancak balgam örneklerinin alınması ve incelenmesindeki zorluklar nedeniyle rutin uygulamada zor bir metod olduğunu belirtmişlerdir. IL-5 dışında serum IL'nin kortikosteroid tedavisi boyunca tespit edilemez seviyelerde kalmaları nedeniyle pratik uygulamalarının zayıf olduğundan bahsetmişlerdir.

Anon Jatakanon ve ark. (52) 4 haftalık bir çalışma sonrası 400 mcg budesonid ve 1600 mcg budesonid/gün alan erişkin hastalarda NO düzeyinde belirgin bir düşme, FEV<sub>1</sub> değerinde ise önemli bir yükselme tespit etmişlerdir. 100 mcg budesonid alan hastalarda ise belirgin değişiklik olmaması, NO'daki düşüşün doza bağımlı olduğunu düşündürmüştür.

Jones ve ark. (53) 78 erişkin astımlı hastada yaptıkları 8 haftalık bir çalışmada, tedavi edilmemiş ya da anstabil astımda ekshale NO düzeylerinin arttığını görmüşlerdir. Sonuç olarak ekshale NO ölçümünün çabuk ve kolay uygulanma gibi avantajları bulunduğunu ve klinikte kullanılmasının uygun olduğunu vurgulamışlardır. Çalışmamızda, budesonid verilen Grup I ve Grup II'nin NO ölçümlerinde benzer sonuçlar bulunmuştur.

Bostan ve ark. (54) 6-14 yaş arasındaki hafif persistan astım tanısı alan 62 hastayı prospektif olarak değerlendirmişlerdir. Hastaların 2x200 mcg/gün inhale budesonid tedavisi sonrası FEV<sub>1</sub> değerlerinde anlamlı artış olduğunu görmüşlerdir. Lim S. ve ark. (55) da erişkin hastalarda yaptıkları çalışmada benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Çalışmamızda da her gün ve gün aşırı inhale budesonid kullanan gruplarda FEV<sub>1</sub> değerlerinde zaman içinde anlamlı artış olurken, gerektiğinde salmeterol kullanan grupta değişiklik olmamıştır.

Gunver Fuglsang ve ark. (56) 7-15 yaş arası orta persistan astımlı 22 çocuğa 3 hafta boyunca 2x50 mcg inhale salmeterol veya plasebo vermişler, daha sonra hastalara 3 haftalık günlük 2 kez 200 mcg inhale budesonid verip, her periyodun son günü NO seviyesini ölçmüşlerdir. Günde iki kez 50 mcg, 3 haftalık salmeterol tedavisinin orta persistan astımlı çocuklarda akciğer fonksiyonlarını önemli miktarda artırdığını, NO seviyeleri üzerine ise etkisinin olmadığını göstermişlerdir. Buna karşılık günde iki kez 200 mcg budesonidin NO seviyelerini azalttığını tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda gerektiğinde salmeterol kullanan grupta FEV<sub>1</sub> değerlerinde ve NO değerlerinde zaman içinde anlamlı değişiklik olmamıştır.

Pedersen ve ark. da (57) erişkin hastalarda 1600 mcg/gün ve 400 mcg/gün budesonid turbuhaler ile FEV<sub>1</sub>'de anlamlı düzelme saptamışlardır. Bu düzelme yüksek doz budesonid alan grupta 1. aydan itibaren gözlenmesine karşın, düşük doz tedavi alan grupta aylar sürmüştür.

Yurdakul ve ark. (58) erişkin yaş grubunda 45 astımlı hasta ile 58 sigara içmeyen sağlıklı gönüllüyü karşılaştırmış, uygulanan inhale steroid tedavisi sonrası ekspire edilen havadaki NO düzeyinde başlangıca göre belirgin olarak azalma tespit etmişlerdir.

Oğuzülgen ve ark. (59) yaş ortalaması 42.9 yıl olan 118 astımlı hastayı atopi, kronik sinüzit, alerjik rinit ve aspirin duyarlılığı açısından değerlendirmişler, bu faktörlerin varlığının NO düzeylerini etkilemediğini ortaya koymuşlar ve astım süresi ile NO düzeyleri arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon saptamışlardır.

Sazlıdere ve ark. (60) stabil dönem erişkin astımlı olgularda yoğunlaştırılmış solunum havasında NO, nitrit ve nitrat düzeyleri ile astım kontrolü düzeyi ve solunum fonksiyon testi arasındaki ilişkinin olup olmadığını araştırmak amacı ile yaptıkları çalışmada, astımlı hastaların kontrol grubuna göre, solunum fonksiyonlarının daha düşük ve nitrit seviyesinin anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.

Çalikoğlu ve ark. (61) sigara içmeyen 22 hafif astımlı erişkin hasta ile sigara içmeyen 13 sağlıklı erişkin üzerinde yaptıkları çalışmada hafif astımlı hastalarda serumdaki NO düzeylerinin hastalığın temel karakteri olan enflamasyonu ve oksidatif stresi belirlemede kullanışlı bir gösterge olmayacağını öne sürmüşlerdir.

Erdinç ve ark. (62) erişkin stabil hafif astmalı 15 olguya 3 ay süre ile düzenli 800mcg/gün budesonid turbuhaler inhale olarak vermişler ve tedavi sonunda FEV<sub>1</sub> değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit etmişlerdir.

Sonuç olarak, bu çalışma ile günlük 200 mcg ve gınaşırı 400mcg verilen inhale budesonidin kullanımı ile astımda enflamatuar bir belirteç olan NO düzeyinin anlamlı olarak düştüğü ve FEV<sub>1</sub> seviyelerinin ise anlamlı olarak arttığı ortaya konmuştur. Ancak kontrol grubu olarak aldığımız gerektiğinde salmeterol alan grupta NO ve FEV<sub>1</sub> seviyelerinde haftalar içinde anlamlı olarak bir azalma ve artış olmamasına rağmen budesonide alan Grup I ve Grup II ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak herhangi bir farkın bulunamaması vaka sayısının azlığından kaynaklılığını düşündürmüştür.

Bu bulgular, inhale budesonidin gınaşırı kullanımının günlük kullanımı kadar etkili olduğunu ortaya koymakta ve inhale kortikosteroidlerin gün aşırı kullanılabileceğini



göstermektedir. Günaşırı kullanım ile uzun süreli bir tedavi olan astım tedavisinde, kullanım kolaylığı sağlanacağını, hasta uyumunun artırılacağını ve çocuklar üzerindeki “her gün ilaç alıyor olma” psikolojisinin aşılanacağını, ilaç yan etkileri konusunda çalışmamızda veri olmamasına rağmen belki de ilaçların bilinen yan etkilerini azaltabileceğini düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇLAR

### 6.1. Sonuçlar

1. Bu çalışma, inhale kortikosteroidlerin gün aşırı kullanılabilceğini gösteren ilk çalışmadır.
2. Grup I (günlük 200 mcg budesonid alanlar) ve Grup II'deki hastaların (günaşırı 400mcg budesonid alanlar) FEV<sub>1</sub> değerlerinde haftalar içinde, tekrarlayan ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı yükselme olmuştur. (p<0.001). Bu grupların NO değerlerinde ise haftalar içinde, tekrarlayan ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı azalma olmuştur (p<0.001).
3. Grup III'teki (gereği halinde salmeterol alanlar) hastaların FEV<sub>1</sub> ve NO değerlerinde haftalar içinde, tekrarlayan ölçümlerde istatistiksel fark oluşmamıştır (p=0.48 ve P=0.52).
4. Grup I ve Grup II'nin FEV<sub>1</sub> değerleri arasında 3. (p=0.65) ve 6. haftalarda (p=0.94) istatistiksel fark oluşmamıştır.
5. Grup I ve Grup II'nin NO değerleri arasında 3. (p=0.09) ve 6. haftalarda (p=0.58) istatistiksel olarak herhangi bir fark bulunmamıştır.
6. Grup I ve Grup III'ün FEV<sub>1</sub> değerleri arasında 3. (p=0.64) ve 6. haftalarda (p=0.11) istatistiksel olarak herhangi bir fark bulunmamıştır.
7. Grup I ve Grup III'ün NO değerleri arasında 3. (p=0.47) ve 6. haftalarda (p=0.14) fark oluşmamıştır.
8. Grup II ve Grup III'ün FEV<sub>1</sub> değerleri arasında 3. (p=1.00) ve 6. haftalarda (p=0.07) istatistiksel fark bulunmamıştır.
9. Grup II ve Grup III'ün NO değerleri 3. (p=0.44) ve 6. haftalarda (p=0.28) fark oluşturmamıştır.

10. Sonuç olarak günlük ve gün aşırı budesonid verilen guruplarda FEV<sub>1</sub> benzer olarak artmış ve NO benzer olarak azalmıştır. Bu bulgular inhale kortikosteroidlerin gün aşırı olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

## 6.2. Öneriler

1. Daha evvelki çalışmaların da gösterdiği gibi astımda, solunum havasındaki NO düzeyinin ölçümü teşhis ve tedavinin değerlendirilmesinde kullanılabilir.
2. Solunum havasındaki NO seviyeleri kortikosteroid tedavisine duyarlı olduğundan, solunum havasındaki NO ölçümü inhale kortikosteroidlere yanıtın izlenmesinde faydalı olabilir.
3. Çalışmamız sonucunda, günlük inhale kortikosteroid alan hastalarla gūnaşırı inhale kortikosteroid alan hastalar arasında tedaviye yanıtın benzer bulunması, inhale kortikosteroidlerin gūnaşırı kullanılabileceği düşüncesini desteklemektedir.
4. Gün aşırı inhale kortikosteroid kullanımı, uzun süreli tedavi gerektiren astımda tedavide kolaylık sağlayacağını, tedaviye uyumu artıracakını ve belki de bu ilaçların yan etkilerini azaltacağını düşündürmektedir.

## 7. ÖZET

### ASTIMLI ÇOCUKLARDA GÜNLÜK VE GÜNAŞIRI İNHİLE KORTİKOSTEROİD KULLANIMININ ANTIENFLAMATUVAR ETKİLERİNİN SOLUNUM HAVASINDAKİ NİTRİK OKSİD SEVİYESİ VE SOLUNUM FONKSİYONLARI İLE İNCELENMESİ

**Giriş ve Amaç:** Astım, nöbetler halinde gelen nefes darlığı, hışıltılı solunum ve öksürük gibi klinik bulgularla seyreden kronik enflamatuvar bir solunum yolu hastalığıdır. Bu çalışmada, astımda inhale kortikosteroidlerin gün aşırı kullanılmasının etkili olup olmadığı amaçlanmıştır.

**Hastalar ve Metod:** Bu çalışmaya, 2009-2010 yılları arasında polikliniğimize başvuran 6-18 yaş arasındaki hafif persistan astımlı 60 hasta dahil edildi. Hastalarımız son iki ay içinde bronkodilatör haricinde herhangi bir ilaç almayanlar arasından seçildi. Çalışmaya alınan hastalar test öncesi muayene edildi. Dört hafta süresince alt veya üst solunum yollarında viral ya da bakteriyel bir enfeksiyon öyküsü olanlar, aktif ya da pasif sigara içiciler, bronşektazi gibi ilişkili diğer pulmoner hastalığı olanlar, son 30 gün içinde akut astım atağı olanlar, kronik hastalığı olanlar ve izlem süresinde oral kortikosteroid kullanmak zorunda kalanlar çalışmaya alınmadı. Hastalar rastgele metotla seçilerek üç gruba ayrıldı. Birinci gruba her gün 200 mikrogram inhale budesonid, ikinci gruba gün aşırı 400 mikrogram inhale budesonid, üçüncü gruba da gereği halinde almaları koşuluyla salmeterol 2x50 mcg 6 haftalık bir süre ile verildi. Her hasta 0, 3 ve 6. haftalarda değerlendirildi. Her bir dönemde FEV<sub>1</sub> ve NO değerleri ölçüldü.

**Bulgular:** Bu çalışmada her gün ve güneşiri inhale budesonid alan Grup I ve Grup II de FEV<sub>1</sub> değerleri anlamlı olarak artmış ( $p<0.001$ ), NO değerleri ise anlamlı olarak azalmıştır ( $p<0.001$ ). Günlük ve gün aşırı budesonid alan gruplar arasındaki istatistiksel karşılaştırmada FEV<sub>1</sub> ( $p=0.94$ ) ve NO ( $p=0.58$ ) değerleri arasında herhangi bir fark oluşmamıştır. Gereği halinde salmeterol alan grupta ise haftalar arasında FEV<sub>1</sub> ( $p=0.48$ ) ve NO ( $p=0.52$ ) değerlerinde istatistiksel olarak değişiklik olmamasına rağmen Grup I ve Grup II ile karşılaştırmalarında herhangi bir fark bulunamamıştır.

**Yorum:** Solunum havasındaki NO seviyeleri kortikosteroid tedavisine duyarlı olduğundan, solunum havasındaki NO ölçümü inhale kortikosteroidlere yanıtın izlenmesinde faydalı olabilir. Her gün inhale kortikosteroid alan hastalarla güneşiri inhale steroid alan hastalar arasında tedaviye yanıtın benzer bulunması inhale kortikosteroidlerin güneşiri kullanılabilceğini göstermektedir.

## 8. SUMMARY

### EXAMINATION OF THE ANTIINFLAMMATORY EFFECTS OF USING INHALED CORTICOSTEROIDS DAILY AND EVERY OTHER DAY IN CHILDREN WITH ASTHMA VIA NITRIC OXIDE LEVEL IN INSPIRED AIR AND RESPIRATORY FUNCTIONS

**Introduction and Aim:** Asthma is a chronic inflammatory respiratory disease proceeding with dyspnea, wheezing and cough. In this study, it was aimed to determine if use of inhaled corticosteroids every other day is effective or not in asthma.

**Patients and Methods:** 60 patients between the ages of 6 and 18 with mild persistent asthma presented to our outpatient clinics between 2009 and 2010 were included in this study. Our patients were chosen from the ones who did not receive any drugs except for bronchodilator during the last two months. Patients included in the study were examined before testing. Individuals with a history of lower or upper viral or bacterial infection in the last 4 weeks, active or passive smokers, individuals with other related pulmonary diseases including bronchiectasis, individuals with a history of acute asthma attack in the last 30 days, individuals with chronic disease and individuals who had to use oral corticosteroid during follow-up were not included in the study. Patients were divided into three groups randomly. 200 microgram inhaled budesonide daily was given to Group 1, 400 microgram inhaled budesonide was given every other day to Group 2 and salmeterol 2 x 50 mcg if needed was given for a period of 6 weeks to Group 3. Each patient was assessed at 0, 3 and 6th weeks. FEV<sub>1</sub> and nitric oxide values were measured at each period.

**Findings:** In this study, FEV<sub>1</sub> values were increased significantly ( $p < 0.001$ ) and NO values were decreased significantly ( $p < 0.001$ ) in Group 1 and Group 2 where patients received inhaled budesonide daily and every other day. In statistical comparison of the groups receiving budesonide daily and every other day, no difference was found in FEV<sub>1</sub> ( $p = 0.94$ ) and NO ( $p = 0.58$ ) values. Although no statistical difference was found in FEV<sub>1</sub> ( $p = 0.48$ ) and NO ( $p = 0.52$ ) values between weeks in the group where patients received salmeterol if needed, no difference was found when compared to Group 1 and Group 2.

**Interpretation:** Since NO levels in the inspired air are sensitive to corticosteroid treatment, measurement of NO in inspired air may be beneficial for monitoring the response to inhaled corticosteroids. The fact that response to treatment was found similar between patients who received inhaled corticosteroids daily and every other day suggests that inhaled corticosteroids can be used every other day.

## 9. KAYNAKLAR

1. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R: The global burden of asthma: Executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*, 2004;59(5): 469-78.
2. Miller AL, Lukacs NW. Chemokine receptors understanding their role in Asthmatic disease. *Immunol Allergy Clin Nort Am* 2004;24:667-83.
3. Köktür N, Tatkiöglu T, Memiş L, Akyürek N, Akyol G. Expression of transforming growth factor beta, in bronchial biopsies in asthma and COPD. *J Asthma* 2003;40(8):887-93.
4. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524-26.
5. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:92669.
6. Kharitonov SA, Yates D, Rubbins RA et al. Increased nitric oxide in the exhaled air of asthmatic patient. *Lancet* 1994;343:133-5.
7. Kharitonov SA, Donnelly LE, Montuschi P, et al: Dose-dependent onset and cessation of action of inhaled budesonide on exhaled nitric oxide and symptoms in mild asthma. *Thorax* 2002;57:889-896.
8. Multicentre, Randomised, Parallel-Group study of the efficacy and tolerability of flunisolide administered once daily via aerochamber in the treatment of mild to moderate asthma; *Clin Drug Invest.*2000;19(2).
9. Busse WW, Lemanske RF Jr.: Asthma. *N Engl J Med* 2001; 344: 350-362.
10. Tattersfield AE, Knox AJ, Britton JR, Hall IP. : Asthma. *Lancet* 2002; 360: 1313-1322.
11. Cohn L, Elias JA, Chupp GL.: Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol* 2004; 22: 789- 815.

12. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM: Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161: 1720-1745.
13. 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.
14. Kerstjens HA, Brand PL, de Jong PM, Koeter GH, Postma DS. Influence of treatment on peak expiratory flow and its relation to airway hyperresponsiveness and symptoms. The Dutch CNSLD Study Group. *Thorax* 1994;49:1109-15.
15. Brand PL, Duiverman EJ, Waalkens HJ, van Essen-Zandvliet EE, Kerrebijn KF. Peak flow variation in childhood asthma: correlation with symptoms, airways obstruction, and hyperresponsiveness during long-term treatment with inhaled corticosteroids. Dutch CNSLD Study Group. *Thorax* 1999;54:103-7.
16. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
17. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and Prevention. Revised 2007.
18. Toraks Derneği Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi *Toraks Dergisi* 2000;1(Ek 1);4-31.
19. Expert Panel Report 3(EPR-3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma- Full Report 2007, *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:s94-s138.
20. P. Gibson, H.Powell, F.Ducharme. Differential effects of maintenance long-acting  $\beta$ -agonist and inhaled corticosteroid on asthma control and asthma exacerbations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2009; Volume 119, Issue 2, Pages 344-350.
21. British Guideline on the Management of Asthma. A national Clinical guideline British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Revised edition 2005.
22. Juniper EF, Kline PA, Vanzielegem MA, et al. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroiddependent asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:832-6.
23. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med* 2000;343:1054-63.
24. Jeffery PK, Godfrey RW, Adelroth E, et al. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. A quantitative light and electron microscopic study. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:890-9.

25. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1405-11.
26. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343:332-6.
27. Cessation of longterm treatment with inhaled corticosteroid (budesonide) in children with asthma results in deterioration. The Dutch CNSLD Study Group. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1252-7.
28. Jayasiri B, Perera C. Successful withdrawal of inhaled corticosteroids in childhood asthma. *Respirology* 2005;10:385-8.
29. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust* 2003;178:223-5.
30. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:410-8.
31. Gaston B, Drazen JM, Loscalzo J, Stamler JS. The biology of nitrogen oxides in the airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:538-51.
32. Kharitonov SA, Yates D, Rubbins RA et al. Increased nitric oxide in the exhaled air of asthmatic patient. *Lancet* 1994;343:133-5.
33. Davies MG, Fulton GJ, Hagen PO. Clinical biology of nitric oxide. *Br J Surg* 1995;82:1598-610.
34. Kob H, Kalb-Bachofen V. Nitric oxide: a pathogenetic factor in autoimmunity. *Immunology Today* 1992;13:157-60.
35. Oğuzülgen İK, Türктаş H, Levent E, Erbaş D. Akut astma atağındaki hastalarda ekshale nitrik oksid ölçümü. *Tüberküloz ve Toraks* 1999;47:259-64.
36. Kharitonov SA, Wells AU, O'Connor BJ, et al. Elevated levels of exhaled nitric oxide in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1889-93.
37. Vos TA, Gouw AS, Klok PA, et al. Differential effects of nitric oxide synthase inhibitors on endotoxin-induced liver damage in rats. *Gastroenterology* 1997;113:1323-33.
38. Lundberg JON, Rinder J, Weitzberg E, Lundberg JM, Alving K. Nasally exhaled nitric oxide in humans originates mainly in the paranasal sinuses. *Acta Physiol Scand* 1994;152:431-32.



39. Barnes PJ, Liew FY. Nitric oxide and asthmatic inflammation. *Immunology Today* 1995;16:128-30.
40. Ian D Pavold, Neil Martin. Will exhaled nitric oxide monitoring become routine in managing asthma *Expert Rev. Respir Med.* 2009 Apr;3(2):107-11.
41. Türктаş H, Türктаş İ. Allerjik rinit ve astma. 1. Baskı, Bozkır matbaacılık: Ankara; 1998.
42. Yurdakul AS. Bronşiyal astma ve allerjik rinitte ekspire edilen havadaki nitrik oksid düzeyi. Tez. Ankara: Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi;1999.
43. Jilma B, Kastner J, Mensik C et al. Sex differences in concentrations of exhaled nitric oxide and plasma nitrate. *Lfi Sci* 1996;6:469-76.
44. Kharitonov SA, Robbins RA, Yates D, Keatings V, Barnes BJ. Acute and chronic effects of cigarette smoking exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:609-12.
45. Yurdakul AS, Canbakan S, Nadirler F, Başer Y. Ekspire edilen havadaki nitrik oksid düzeyinin sigara içimi ile ilişkisi. *Solunum Hastalıkları* 2000;11:154-9.
46. Yates DH, Kharitonov SA, Robbins RA, Thomas PS, Barnes PJ. The effect of alcohol ingestion on exhaled nitric oxide. *Eur Respir J* 1996;9:1130-3.
47. Kharitonov SA, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. *Eur Respir J* 1997;10:1683-93.
48. Effect of short-and long-acting inhaled beta 2-agonists on exhaled nitric oxide in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1997;10:1483-1488.
49. MR Zeidler, EC Kleerup, DP Tashkin. Exhaled nitric oxide in the assessment of asthma, *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2004,10:31-36.
50. Markers of Lung Disease in Exhaled Breath: Nitric Oxide. *Biological Research for nursing*, Vol.7, No:4, April 2006,241-255.
51. Exhaled Nitric Oxide for Monitoring Childhood Asthma Inflammation Compared to Sputum Analysis, Serum Interleukins and Pulmonary Function, *Pediatric Pulmonology* 2008;43:134-141.
52. Anon Jatakanon, Sergei Kharitonov, Sam Lim, Peter J Barnes, Nitric oxide in asthmatic patients. *Thorax* 1999;54:108-114(February).
53. Stuart L.Jones, John Kittelson, Jan O.Cowan, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; Vol 164.pp 738-743

54. Bostan Ö.Hafif persistan astımlı çocuklarda lökotrien reseptör antagonisti ile inhale kortikosteroid etkinliğinin karşılaştırılması. Tez. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi;2005;1-45
55. Lim S, Jatakanon A, John M, et al. Effect of inhaled budesonide on lung function and airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:22-30.
56. Gunver Fuglsang, MD, Jennifer Vikre-Jorgensen, MD, Lone Agertoft, MD And Soren Pedersen, MD, PhD, *Pediatric Pulmonology* 1998; 25:314-321.
57. Pedersen B, Dahl R, Karlström R, Peterson CGB, Venge P.Eosinophil and neutrophil activity in asthma in a one-year trial with inhaled budesonide. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1519-1529.
58. Yurdakul AS, Canbakan S, Çapan N, Başer Y, Bronşial Astımlı Hastalarda Ekspire Edilen Havadaki Nitrik Oksid Düzeyi, *Solunum Hastalıkları* 2006;17:105-110
59. İ. Kıvılcım Oğuzülgen, Haluk Türkteş, Deniz Erbaş. Stabil astımda ekspirasyon havasındaki nitrik oksid düzeyini etkileyen faktörler, *Toraks Dergisi* 2002;3(3);232
60. H. Sazlıdere, S. Çelikel, H. İnönü ve arkadaşları. Astımlı olgularda yoğunlaştırılmış soluk havasında nitrik oksit seviyeleri ile astım kontrol ölçekleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. *Tüberküloz ve Dergisi* 2010;58(1):5-15.
61. M. Çalıkoğlu, A. Ünlü, B. Ulubaş ve arkadaşları. Hafif astımlı hastalarda serum nitrik oksid düzeyi. *Türkiye Klinikleri J Allergy.Asthma* 2001;3(3):126-30
62. Erdinç, S. Öktem, B. Kıran, A. Veral, A. Kokuludağ. Astmada inhale steroid tedaviye yanıtın indükte balgam ECP düzeyi ile izlenmesi. *Solunum* 2002;4:11-14