

# Stabil Astımda Ekspirasyon Havasındaki Nitrik Oksit Düzeyini Etkileyen Faktörler

İ. Kıvılcım Oğuzülgen<sup>1</sup>, Haluk Türkteaş<sup>1</sup>, Deniz Erbaş<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Ankara

<sup>2</sup> Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD, Ankara

## ÖZET

Ekspirasyon havasında ölçülen fraksiyone nitrik oksit (FE<sub>NO</sub>) astımlı hastalarda, hava yolu inflamasyonunun bir göstergesi olarak, hastalığın kontrol altında olup olmadığının ve antiinflamatuvar tedavinin etkililiğinin değerlendirilmesinde kullanılır. Bu çalışmanın amacı, stabil astımlı hastalarda ortalama FE<sub>NO</sub> düzeylerini ve buna etki eden faktörleri belirlemektir. Çalışmaya alınan, yaş ortalaması 42.9±11.7 olan stabil astımlı 118 hastanın ortalama FEV<sub>1</sub> değerleri %83.6±18.1, FE<sub>NO</sub> düzeyleri 14.4±1.1 ppb bulunmuştur. Hastalar atopi, kronik sinüzit, alerjik rinit ve aspirin duyarlılığı açısından değerlendirildiğinde, bu faktörlerin varlığının FE<sub>NO</sub> düzeylerini etkilemediği görülmektedir. Erkek astımlılarda ortalama FE<sub>NO</sub> düzeyi (19.6±2.6 ppb) kadın astımlılara göre (12.8±1.1 ppb) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0.01). Halen sigara içen hastalarda (8.2±1.1 ppb) sigara içmeyenlere göre (8.2±1.1 ppb) FE<sub>NO</sub> düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Astım şiddetine göre değerlendirildiğinde FE<sub>NO</sub> düzeyinin şiddetli persistan astımlı hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Kullanılan tedavi kombinasyonları açısından FE<sub>NO</sub> düzeyleri arasında fark bulunmazken, astım süresi ile FE<sub>NO</sub> düzeyleri arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon saptanmıştır (p<0.01). Sonuç olarak bu çalışmada FE<sub>NO</sub> düzeyinin astımlı hastalarda inflamasyonu yansıtan, sigara kullanımı, hastalık süresi ve şiddeti gibi faktörlerden etkilenen bir parametre olduğu görülmüştür.

Anahtar sözcükler: astım, ekspirasyon havası, nitrik oksit

*Toraks Dergisi*, 2002;3(3):232-235

## ABSTRACT

### Factors Affecting Exhaled Nitric Oxide in Stable Asthmatic Patients

Measurement of fractional exhaled nitric oxide (FE<sub>NO</sub>) in asthmatic patients not only reflects airway inflammation but also can be used as a loss-of-control marker in asthma and as a tool for monitoring the effectiveness of antiinflammatory medications. The aim of this study was to determine the mean level of FE<sub>NO</sub> in stable asthmatics and factors affecting the FE<sub>NO</sub> levels.

We included 118 stable asthmatics (aged 42.9±11.7 years) with a mean FEV<sub>1</sub> 83.6±18.1 % and mean FE<sub>NO</sub> level 14.4±1.1 ppb. There was no significant difference between the mean FE<sub>NO</sub> levels of asthmatics when grouped for the presence of atopy, chronic sinusitis, allergic rinitis and aspirin intolerance. Male asthmatics had significantly higher levels of FE<sub>NO</sub> (19.6±2.6 ppb) when compared to the females asthmatics (12.8±1.1 ppb) (p<0.01). Current smokers had significantly lower levels of FE<sub>NO</sub> (8.2±1.1 ppb) when compared to non-smokers (18.5±2.1 ppb) (p<0.05).

When we grouped the patients according to the severity of asthma, mean levels FE<sub>NO</sub> were significantly higher in severe persistent asthmatics. There was no significant difference between the FE<sub>NO</sub> levels of patients receiving different antiasthmatic drugs. We found a positive correlation between the mean duration of asthma and the FE<sub>NO</sub> levels.

We can conclude that FE<sub>NO</sub> levels can reflect the degree of inflammation in asthmatics and are affected by smoking status, severity and duration of asthma.

Key words: asthma, exhaled air, nitric oxide

Yazılma adresi: Dr. Kıvılcım Oğuzülgen  
Turan Günefl Bulvarı  
92/2 Sadıkoğlu Apt.  
Çankaya, Ankara  
Tel: (0312) 214 10 00 / 6119  
Faks: (0312) 212 90 19  
e-posta: ipek@gazi.edu.tr

## GİRİŞ

Ekspirasyon havasında nitrik oksit (NO) varlığının 1991'de Lars Gustafsson tarafından insanlarda ve hayvanlarda gösterilmesinden sonra, NO ölçümüne ilgi ve bu konuda çalışmalar giderek artmıştır [1]. Bundan birkaç yıl sonra astımlı hastaların ekspirasyon havasında NO'nun arttığı gösterilmiş ve bu basit ve invaziv olmayan yöntemin astımın değerlendirilmesinde kullanılabilmesi gündeme gelmiştir [2,3].

Astımda NO'nun yerini araştıran artan sayıda çalışmada ekspirasyon havasındaki fraksiyone nitrik oksit düzeyinin (FE<sub>NO</sub>) astımın kontrol altında olup olmadığının belirlenmesinde kesin rolü olduğu kabul edilmiş, astım ataklarında ve inhale steroid dozu azaltıldığında artan inflamasyonla beraber FE<sub>NO</sub>'nin de arttığı gösterilmiştir [4,5]. FE<sub>NO</sub> antiinflamatuar tedavinin etkililiğinin değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır [6,7,8].

Ancak FE<sub>NO</sub> ölçümü ve değerlendirilmesi kişiye ait faktörler, fizyolojik şartlar, ölçüm yöntemi gibi pek çok faktörden etkilenmektedir [9,10].

Bu çalışmanın amacı da, stabil astımlı hastalarda FE<sub>NO</sub> düzeylerini belirlemek ve yöntem dışında bu düzeye etki eden faktörleri belirlemektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

ATS ölçütlerine göre [11] astım tanısı konulmuş, en az 6 aydır düzenli antiinflamatuar tedavi uygulanan stabil durumdaki 118 hasta çalışmaya alındı. Astım şiddeti Toraks Derneği Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi'ne göre belirlendi [12].

FE<sub>NO</sub> ölçümü nitrik oksite <1 ile 500 ppb aralığında hassas bir kemiluminens analizör ile (Sievers 280 NOA™, Sievers Instruments, Inc., ABD) 0.05 L/s akım hızında tidal solunum yöntemi ile yapıldı. Ölçüm sırasında hastalara Sievers Accurate NO™ Exhaled Breath Kit uygulandı. Bununla ağız içinde pozitif basınç oluşturularak (ortalama 10-15 cmH<sub>2</sub>O) hastanın yumuşak damağının kapalı tutulması sağlandı ve nazal NO'nun ekspirasyon havasına karışması engellendi.

Atopi tanısı, sık görülen 13 aeroalerjen ile yapılan prik deri testlerinde 3 mm deri reaksiyonu olmasıyla konuldu. Aeroalerjen olarak *Dermatofagoides farinae*, *D. pteronyssinus*, mantar miks, *Aspergillus* kedi tüyü, köpek tüyü, ot miks, fındık, kavak, zeytin, hububat miks, pozitif kontrol olarak histamin ve negatif kontrol olarak serum fizyolojik kullanıldı (Stallergens SA, Fransa).

Alerjik rinit ve kronik sinüzit tanısı kulak burun boğaz uzmanı tarafından gerekli görülen incelemelerden sonra konuldu. Aspirin duyarlılığı tanısı hastaların öyküsüne ve dosya kayıtlarına göre konuldu. Hastaların

sigara içme durumları sorgulandı. Her hastadan 3 ml venöz kan örneği alınarak otomatik hücre sayıcısı ile serum eozinofil yüzdeleri belirlendi.

### İstatistiksel Analizler

Veriler bilgisayar için hazırlanan SPSS paket programı ile değerlendirildi. İki grup arasındaki farkın anlamlılığı Student-*t* testiyle, ikiden fazla grup arasındaki farkın anlamlılığı ANOVA ile değerlendirildi. Veriler ortalama±standart hata olarak verildi. Korelasyon analizi Pearson testi ile yapıldı. 0.05'in altındaki p değeri anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 28'i erkek toplam 118 hastanın demografik özellikleri ve verileri Tablo I'de görülmektedir.

Yüz on sekiz hastanın 38'inin (%32.2) atopik olduğu, 34'ünde (%28.8) kronik sinüzit, 33'ünde (%28) alerjik rinit ve 9'unda (%7.6) aspirin duyarlılığı olduğu belirlendi. Bu özellikleri olan ve olmayan hastaların FE<sub>NO</sub> düzeylerine bakıldığında her dört durum açısından da gruplar arası fark olmadığı görüldü (Tablo II).

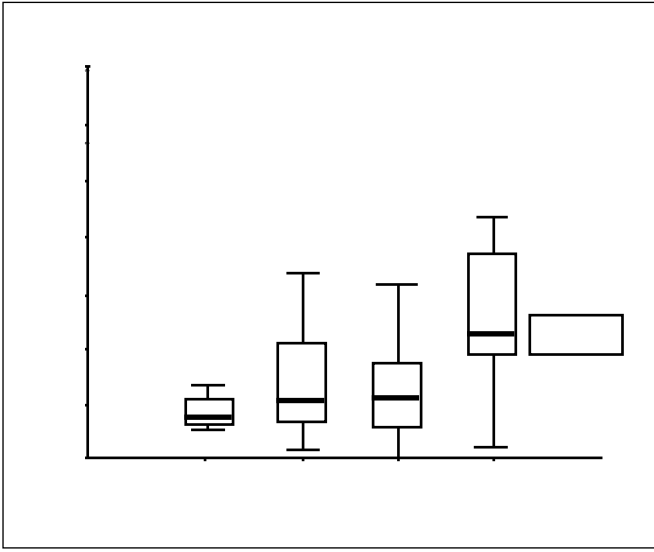
Yüz on sekiz hastanın 8'inin halen sigara içtiği, bu hastaların ortalama FE<sub>NO</sub> düzeyinin (8.2±2.7 ppb) içmeyenlere göre (18.5±2.4 ppb) anlamlı derecede düşük olduğu görüldü

Tablo I. Hastaların demografik özellikleri ve verileri

n:118	
Cinsiyet	90/28
Yaş	42.9±11.7
Astım süresi (yıl)	8.6±0.8 (54 yıl-6 ay)
Astım şiddeti (K/E)	Hafif İntermitan 7 (%7.8) / 0
	Hafif Persistan 47 (%52.2)/12 (%42.9)
	Orta Şiddette Persistan 35 (%38.9)/10 (%35.7)
	Şiddetli Persistan 1 (%1.1) / 6 (%21.4)
Ortalama FEV <sub>1</sub> (%)	83.6±18
Ortalama PEF (%)	77±20.8
Ortalama FE <sub>NO</sub> (ppb)	14.4±1.1
Ortalama serum eozinofil oranı (%)	3.2±0.3

Tablo II. Atopi, kronik, sinüzit, alerjik rinit ve aspirin duyarlılığının FE<sub>NO</sub> üzerine etkileri

		n	FE <sub>NO</sub> (ppb)	p
Atopi	(+)	38	13.3±2.5	>0.05
	(-)	80	14.9±1.1	
Kronik sinüzit	(+)	34	13.8±2.3	>0.05
	(-)	84	11.1±1.2	
Alerjik rinit	(+)	33	13.5±2.1	>0.05
	(-)	85	11.2±1.2	
Aspirin duyarlılığı	(+)	9	14.5±4.8	>0.05
	(-)	109	11.7±1.1	



**Şekil 1.** Astım şiddetine göre ortalama FE<sub>NO</sub> düzeyleri. (HI: Hafif İntermitan, HP: Hafif Persistan, OP: Orta Şiddetli Persistan, ŞP: Şiddetli Persistan).

( $p < 0.05$ ). Cinsiyete göre ortalama FE<sub>NO</sub> düzeyleri değerlendirildiğinde, astımı olan erkek hastalarda ortalama FE<sub>NO</sub>'nin ( $19.6 \pm 2.6$  ppb) kadın hastalara göre ( $12.8 \pm 1.1$  ppb) anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ( $p < 0.05$ ).

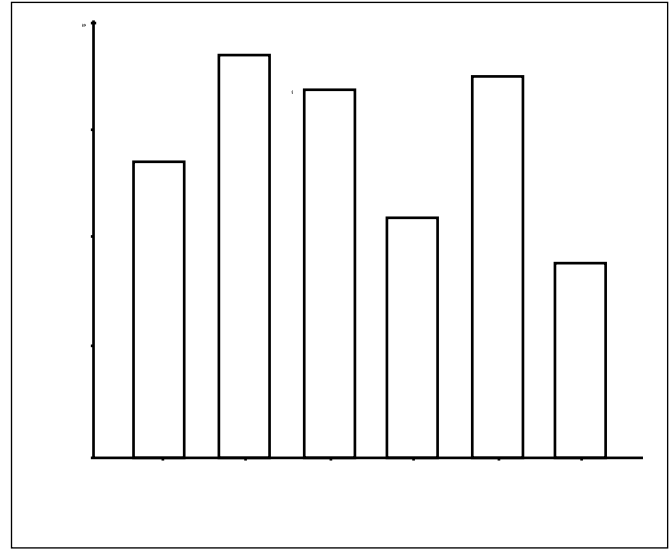
Astım şiddetine göre FE<sub>NO</sub> düzeyleri değerlendirildiğinde şiddetli persistan astımlı hastalarda ortalama FE<sub>NO</sub> düzeyinin diğer üç gruptan anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı (ortalama FE<sub>NO</sub> düzeyleri, hafif intermitan, hafif persistan, orta şiddetli persistan ve şiddetli persistan astımlılarda sırasıyla  $10.1 \pm 2.4$  ppb,  $14.3 \pm 1.4$  ppb,  $13.2 \pm 1.7$  ppb,  $28 \pm 7.4$  ppb,  $p < 0.05$ ) (Şekil 1).

Hastalar kullandıkları astım ilaçlarına göre değerlendirildiğinde 118 astımlı hastanın 52'sinin (%44.1) inhale steroid, 17'sinin (%14.4) inhale steroidle beraber uzun etkili beta agonist, 18'inin (%15.3) lökotrien reseptör antagonisti, 19'unun (%16.1) nedokromil sodyum, 9'unun (%7.6) inhale steroidle beraber lökotrien reseptör antagonisti, 3'ünün (%2.5) inhale steroidle beraber lökotrien reseptör antagonisti ve uzun etkili beta agonist kullandığı görüldü. Bu tedavi gruplarına göre ortalama FE<sub>NO</sub> düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (Şekil 2).

Yaş, serum eozinofil oranı, solunum fonksiyon testi parametreleri ve hastalık süresi ile FE<sub>NO</sub> düzeyi arasındaki ilişkiye bakıldığında, sadece astım süresi ile FE<sub>NO</sub> düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ( $p < 0.01$ ) (Şekil 3).

## TARTİFİMA

Günümüzde FE<sub>NO</sub> ölçümleri daha çok araştırma amaçlı yapılmaktadır. Rutin olarak klinikte kullanılabilmesi için ölçüm yönteminin tüm merkezlerde standartlaştırılması ve tüm

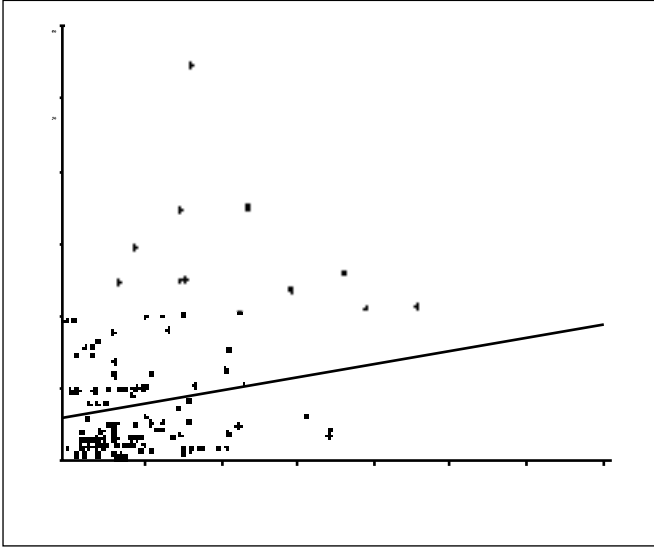


**Şekil 2.** Tedavi gruplarına göre ortalama FE<sub>NO</sub> düzeyleri (1: inhale steroid, 2: inhale steroid+uzun etkili beta agonist, 3: lökotrien reseptör antagonisti, 4: nedokromil sodyum, 5: inhale steroid+lökotrien reseptör antagonisti, 6: inhale steroid+lökotrien reseptör antagonisti+uzun etkili beta agonist).

yaş grupları için normal verilerin belirlenmesi gerektiği belirtilmektedir [13].

FE<sub>NO</sub> ölçümü tekniğe ve kişiye bağlı faktörlerden etkilenmektedir. Ekspirasyon havasının nazal NO ile kontaminasyonu, ortam havasındaki NO'nun fazla olması, hızlı ekspirasyon akım hızı ve ölçümden önce nefes tutmak FE<sub>NO</sub>'yi artıran ölçüm ile ilgili faktörlerdir [9,13,14]. Yine spirometrik manevraların FE<sub>NO</sub> düzeyini geçici olarak düşürebileceği, bu nedenle FE<sub>NO</sub> ölçümünün solunum fonksiyon testlerinden önce yapılması önerilmektedir [13].

Kişisel faktörlere baktığımız zaman yaş, kilo ve cinsiyet ile FE<sub>NO</sub> düzeyleri arasında bir ilişki gösterilememiştir [13,15]. Sadece Jilma ve arkadaşlarının çalışmasında FE<sub>NO</sub> düzeyleri erkeklerde kadınlara göre yüksek bulunmuş, ancak bu sonuç başka çalışmalarla desteklenmemiştir [16]. Bizim çalışmamızda yaşa ve kiloya göre bir değerlendirme yapılmamıştır, ancak cinsiyete göre yapılan değerlendirmede kadınlara göre erkeklerde ortalama FE<sub>NO</sub> düzeyinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Bunun nedeni olarak ise sadece cinsiyet farklılığı düşünülmemiştir. Şiddetli persistan astımlı hastalarda ve steroide bağımlı astımda FE<sub>NO</sub> düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Stirling ve arkadaşlarının çalışmasında şiddetli astımlı hastalarda FE<sub>NO</sub> yüksekliğinin semptom sıklığı ve kısa etkili beta agonist gereksinimiyle bağıntılı olduğu da belirtilmektedir [17]. Bizim çalışmamızda da şiddetli persistan astımlı 7 hastanın ortalama FE<sub>NO</sub> düzeylerinin diğer gruplardan anlamlı yüksek olduğunu gördük. Çalışmadaki erkek hasta grubumuz incelendiğinde şiddetli persistan astımlıların oranının bu grupta kadınlara göre yüksek olduğu görülmektedir (kadın



Şekil 3. Astım süresi ile FE<sub>NO</sub> düzeyleri arasındaki ilişki.

hastaların %1.1'i şiddetli persistan astımlı iken, erkek hastaların %21.4'ünün şiddetli persistan astımlı olduğu görüldü) ve bu çalışmada erkeklerde ortalama FE<sub>NO</sub> düzeyinin daha yüksek bulunmasının nedeninin bu olduğu düşünülmüştür.

FE<sub>NO</sub> düzeyini etkileyen diğer bir kişisel faktörün yeterli veri olmamasına karşın beslenme olabileceği belirtilmektedir. Nitratın zengin besinlerin (örn; marul) ölçümden hemen önce tüketilmesinin FE<sub>NO</sub> düzeyini artırabileceği, alkol alımının azaltabileceği belirtilmektedir [13,15]. Bizim hastalarımız bu açıdan değerlendirilmemişlerdir.

Kronik sigara içimi ile FE<sub>NO</sub> düzeyinin düştüğü gösterilmiştir. Ölçümden 1 saat öncesinde sigara içiminin de akut azalmalara neden olabileceği bilinmektedir [13,15]. Bizim sonuçlarımız da bu bilgilerle uyumlu çıkmıştır. Ölçümden önceki 1 saat içinde sigara içmemesi önerilen aktif sigara içici astımlı hastalarımızın ortalama FE<sub>NO</sub> düzeyleri içmeyenlere göre anlamlı düşük bulunmuştur.

İnhale ve sistemik steroidlerle FE<sub>NO</sub>'nin düştüğü ve bu özelliğinden dolayı antiinflamatuvar tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılabilmesi bilinmektedir [6-8]. Ancak astım tedavisinde kullanılan farklı ilaç kombinasyonlarının FE<sub>NO</sub> üzerine etkilerini değerlendiren çalışmalar yoktur. Bizim çalışmamızda tüm hastalar antiinflamatuvar tedavi almakta, hatta bazı hastalar kombinasyonlar kullanmaktaydı. Çalışmaya alındıklarında astımları stabil olan hastaların ortalama FE<sub>NO</sub> düzeylerinin tedavi grupları arasında farklı olmadığı görüldü.

Yapılan çalışmalarda steroid almayan astımlılarda FE<sub>NO</sub> düzeyleri ile deri testi skorları ve total IgE arasında anlamlı korelasyon saptanmış ve atopik astımlılarda, atopik olmayan-

lara göre FE<sub>NO</sub>'nin daha yüksek olduğu gösterilmiştir [18]. Ancak biz çalışmamızda atopik olan ve olmayan astımlı hastalar arasında FE<sub>NO</sub> düzeyleri açısından bir fark gösteremedik. Aynı şekilde alerjik rinit, kronik sinüzit ve aspirin duyarlılığı varlığının da bizim hasta grubumuzda FE<sub>NO</sub> düzeylerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını gördük.

Sonuç olarak; FE<sub>NO</sub> düzeylerinin astımlı hastalarda inflamasyonu yansıttığı artık kabul edilmiştir. Ancak sonuçları değerlendirirken kişiye ait hangi faktörlerden etkilendiğini bilmek yararlı olacaktır. Ölçüm standartlaştırıldıktan sonra, astımlı hastaların izlenmesinde invazif olmayan kolay bir yöntem olarak rutin kullanıma girebilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Gustafsson LE, Leone AM, Persson M-G, Wiklund NP, Moncada S. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea-pigs and humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 181: 852-7.
2. Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Eur Respir J* 1993; 6: 1268-70.
3. Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, et al. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994; 343: 133-5.
4. Massaro AF, Gaston B, Kita D, Fanta C, Stamler JS, Drazen JM. Expired nitric oxide levels during treatment of acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 800-3.
5. Oğuzlügen IK, Turктаş H, Levent E, Erbaş D. Akut astma atağındaki hastalarda ekshale nitrik oksit ölçümü. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999; 47: 259-64.
6. Kharitonov SA, Yates D, Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 454-57.
7. Jatakanon A, Kharitonov S, Sim L, Barnes PJ. Effect of differing doses of inhaled budesonide on markers of airway inflammation in patients with mild asthma. *Thorax* 1999; 54: 108-14.
8. Turktas H, Levent E, Oğuzlügen IK, Erbas D. Effects of inhaled budesonide and nedocromil sodium on exhaled nitric oxide levels in mild asthmatic patients. *Gazi Med J* 1998; 4: 167-71
9. Alving K. Methodological aspects of exhaled nitric oxide measurements. *Eur Respir Rev* 1999; 9: 208-11.
10. De Gouw HWFM, Sterk PJ. Stimuli affecting exhaled nitric oxide in asthma. *Eur Respir Rev* 1999; 9: 219-22.
11. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 225-44.
12. Toraks Derneği Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi* 2000, 1 (Ek 1).
13. ATS Board Directors. Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 2104-17.
14. Corradi M, Pelizzoni A, Majori M, et al. Influence of atmospheric nitric oxide concentration on the measurement of nitric oxide in exhaled air. *Thorax* 1998; 53: 673-6.
15. Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. *Eur Respir J* 1997; 16: 1683-93.
16. Jilma B, Kastner J, Mensik C, et al. Sex differences in concentrations of exhaled nitric oxide and plasma nitrate. *Life Sci* 1996; 58: 469-76.
17. Stirling RG, Kharitonov SA, Campbell D, et al. Exhaled NO is elevated in difficult asthma and correlates with symptoms and disease severity despite treatment with oral and inhaled corticosteroids. *Thorax* 1998; 53: 1030-4.
18. Kharitonov SA. Exhaled nitric oxide and carbon monoxide in asthma. *Eur Respir Rev* 1999; 9:212-8.