

BRONŞEKTAZİLİ HASTALARDA EKSHALE EDİLEN NİTRİK OKSİT ÖLÇÜMÜ
MEASUREMENT OF EXHALED NİTRİC OXİDE İN BRONCHİECTASİS PATİENTS

Dr. Sami Şahan*, Dr. Arzu Ertürk*, Doç. Dr. Nermin Çapan*,
Doç. Dr Meral Gülhan*, Dr. Cihangir Çayan,**
Prof. Dr. Deniz Erbaş***

* Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Göğüs Hastalıkları Bölümü

** Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Radyoloji Bölümü

***Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı

Yazışma Adresi:

Dr. Arzu Ertürk

Söğütözü Cad. 5. Sok. No: 5/5

06520 Söğütözü - ANKARA

arzuerturk@yahoo.com

Bronşektazili hastalarda ekshale edilen nitrik oksit ölçümü

ÖZET

Ekshale edilen nitrik oksit (eNO) çeşitli akciğer hastalıklarında aktivite belirtici olarak kullanılabilir. Ekshale edilen NO astmada, KOAH'ta, bronşektazide ve interstisyel akciğer hastalıklarında yüksek bulunmuştur. Bu çalışmanın amacı bronşektazili hastalarda eNO değerini ölçmek ve kontrol grubu ile kıyaslamak ve yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT), solunum fonksiyon testi (SFT) ve arterial oksijen saturasyonu ile belirlenen bronşektazi yaygınlığı ile ölçülen eNO konsantrasyonunun ilişkisi olup olmadığını araştırmaktır.

Ocak 2000 ile Nisan 2001 tarihleri arasında, Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran stabil bronşektazili yirmi hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya almama kriterleri allerji-atopi anamnezi, astma öyküsü, diğer akciğer ve sistemik hastalıklar ve oral veya sistemik steroid kullanma idi. Hastalarda eNO düzeyleri chemiluminescence (kimyasal geçirgenlik) NO analizörü kullanılarak ölçüldü. Her test öncesi ortam NO (oNO) konsantrasyonları kaydedildi. Hasta grubunun değerleri on sağlıklı kişinin eNO değerleri ile kıyaslandı. Hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda eNO ile oNO arasında belirgin korelasyon saptandı (hasta grubu eNO:24,7 ±18,9ppb oNO: 36,1±42,4ppb p=0,001 r=0,70; kontrol grubu eNO:88,9±85,8ppb oNO: 148,8±131,5ppb p<0,0001 r=0,97). Hasta grubunda eNO değerleri kontrol grubundan belirgin düşüktü (p<0.03). Bu sonuç oNO değerlerinin hasta grubunda kontrol grubundan daha düşük olmasına (p<0.01) bağlandı. Ayrıca hastaların yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT)'deki bronşektazi yaygınlığı, FEV₁ değerleri ve SaO₂ değerleri ile eNO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.

Sonuç olarak, oNO değerlerinin eNO değerlerini etkilemesi nedeniyle, bu çalışmada eNO'nun pulmoner NO üretimini yansıtmayacağı sonucuna vardık. Bu durumda stabil bronşektazide inflamasyon göstergesi olarak değeri hakkında mevcut sonuçlarla net yorum yapılamayacağı kanaatine varıldı. Çalışmamız eNO ölçüm tekniklerinde standardizasyonun önemini ortaya çıkarmıştır.

Anahtar sözcükler: Bronşektazi, nitrik oksit, ekshale nitrik oksit, ortam nitrik oksit

Measurement of exhaled nitric oxide in bronchiectasis patients

SUMMARY

Exhaled nitric oxide (NO) may be a marker of disease activity in a variety of lung diseases. Exhaled NO has been found to be high in patients with asthma, chronic obstructive pulmonary disease, bronchiectasis and interstitial lung diseases. The aim of this study was to examine the levels of exhaled NO in stable bronchiectasis patients and compare to control subjects, and investigate whether the concentration of exhaled NO is related to the extent of disease as defined by HRCT (high resolution computed tomography), lung function tests and blood oxygen saturation. Twenty patients with presenting stable bronchiectasis in the Ataturk Chest Disease and Chest Surgery Center between January 2000 and April 2001 were included in this study. Exclusion criteria were history of atopy or allergy, history of asthma or other pulmonary and systemic disease, treatment with oral or inhaled glucocorticoids. The levels of exhaled NO was measured using a chemiluminescence NO analyser. The concentration of NO in ambient air was recorded before each test. The patients' exhaled NO levels were compared with those of ten healthy control subjects. There was a significant correlation between exhaled NO levels (eNO) and ambient NO (aNO) levels in the patients and control group (patients eNO:24,7±18,9ppb aNO:36,1±42,4ppb p=0,001 r=0,70; control group eNO:88,9±85,8ppb aNO:148,8±131,5ppb p<0,0001 r=0,97). The exhaled NO levels in the patients were significantly lower (p<0.03) than those of the control group. This result was explained that ambient NO levels in the patients were significantly lower (p<0.01) than control group. On the other hand, there was no statistically significant correlation between HRCT score, FEV₁, oxygen saturation levels and eNO levels in the patients (p>0.05).

In summary, the ambient NO influenced the exhaled NO levels, and we believe that exhaled NO levels did not reflect pulmonary NO production in this study. Therefore, interpretation about the levels of exhaled NO in bronchiectasis can not be made clearly with the present results. This study suggests that the standardization of techniques for measurement exhaled NO is very important.

Keywords: Bronchiectasis, nitric oxide, exhaled nitric oxide, ambient nitric oxide

GİRİŞ

İlk kez 1987'de endotel kaynaklı gevşetici faktörün nitrik oksit (NO) molekülü olduğunu ortaya koyuldu (1,2). Bugün NO'nun düz kas relaksasyonu, platelet inhibisyonu, nörotransmisyon, bakteriyel öldürücülük, tümör hücresi yıkımı, hormon salınımı ve immün sistem modülasyonunda önemli rolleri olduğu bilinmektedir (3,4).

Nitrik oksit organizmada değişik izoformlar halinde bulunan nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi tarafından, L-Arginin aminoasidinden sentezlenir. NOS enzimi constitutive NOS (cNOS) ve sitokin-inducible NOS (iNOS) olmak üzere iki büyük kategoride gruplandırılır. cNOS tarafından çok kısa sürede üretilen NO, az miktarda olup daha çok fizyolojik olayların devamında rol oynarken,

iNOS cNOS a göre çok daha fazla miktarda NO sentezleme yeteneğine sahiptir (5,6). iNOS ekspresyonu konak savunması için oldukça önemlidir çünkü NO mikroorganizmalar için de toksik bir maddedir ve exhale NO'un pulmoner tüberkülozlu hastalarda yüksek bulunması buna bağlanmıştır (7). iNOS un inflamasyonun bir çok çeşidinde özellikle astmada havayolu inflamasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir (8,9).

Son yıllarda yapılan çalışmalar NO molekülünün havayolu inflamasyonunun bir göstergesi olarak soluk havasında ölçümünün anlamlı olabileceği yönünde sonuçlar vermektedir (3,4,6,7,8,10- 13). Özellikle astma ile ilgili bu konuda çok net bulgular ortaya çıkmıştır(8,11,14- 16). Ekshale nitrik oksit (eNO) testinin önümüzdeki yıllarda astma tanı ve tedavi izleminde önemli rolü olabileceği düşünülmektedir. Astma dışında KOAH, interstisyel akciğer hastalıkları, kistik fibrozis, bronşektazi ile ilgili yapılan çalışmalar da net bir bilgi ortaya koyulamakla birlikte daha sonra yapılacak çalışmalara zemin oluşturulmuştur (10,12,13,17- 20). Bronşektazili hastalarda soluk havası NO testi ile yapılan iki ayrı çalışmada farklı sonuçlar ortaya çıkmış bu durum ölçüm tekniği ile ilgili olarak yorumlanmıştır (20,21).

Bronşektazi dışında NO ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda da ölçüm tekniği önemli bir tartışma konusu olmuştur. Yapılan çalışmalarda farklı yöntemlerin kullanılması, farklı değerlerin ortaya konması elde edilen bilgilerin yorumlanmasında büyük zorluk oluşturmuştur. European Respiratory Society (ERS) 1997'de ve American Thoracic Society (ATS) 1999'da olmak üzere NO ölçüm teknikleri ile ilgili olarak iki ayrı tavsiye raporu yayınlamıştır (22,23).

Bu çalışmanın amacı, stabil bronşektazi hastalarında soluk havasında NO düzeylerini ölçmek, bu düzeylerin yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT)'deki bronşektazi yaygınlığı, solunum fonksiyon testleri ve oksijen satürasyonu gibi parametrelerle ilişkisini incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar ve kontrol grubu

Çalışmaya Ocak 2000 ile Nisan 2001 tarihleri arasında bronşektazi nedeni ile Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi polikliniğine başvuran 20 hasta alındı. Tüm hastaların tanısı anamnez, fizik muayene, rutin radyolojik incelemeler ve YRBT bulguları ile kondu. Stabil durumda olmayan bronşektazili hastalar (son 3 haftadır enfeksiyon,

solunum sıkıntısı varlığı, kanama semptomları olan ve antibiyotik kullanan), bronşektazi dışında ek hastalığı olanlar, allerji-atopi anamnezi verenler, inhale veya sistemik steroid kullanmakta olanlar çalışmaya alınmadı. Kontrol grubu ise sağlıklı, sigara içmeyen 10 gönüllüden oluşuyordu.

Ekshale edilen nitrik oksit ölçümü

Solunum havasındaki NO konsantrasyonu Ankara Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Laboratuvarındaki chemiluminescence(kimyasal geçirgenlik) analizörü ile ölçüldü (Sievers NOA 280, Boulder, CO, USA). Analizörün NO sensitivitesi <1 ila 500.000 parts per billion (ppb) arasındaydı. Her ölçümden önce, sistem konsantrasyonu bilinen NO gazı ve NO içermeyen hava kullanılarak kalibre edildi. Çalışma sırasında oda havasındaki NO konsantrasyonu da kaydedildi. Burunları bir mandalla tıkalı (nose clip) olan hastalar ve kontrol grubu gönüllüleri, Y şeklindeki bir valfle bağlantısı olan yüz maskesi içine yaklaşık 3-4 dakika süreyle tidal volüm manevrası ile solutuldu; bu süre içerisinde 5 saniyelik aralarla değerler kaydedildi, ölçülen değerler arasından ortanca değer çalışmaya alındı. Ölçüm esnasında hastaların ve gönüllülerin 20cmH₂O basınca karşı nefes vermeleri sayesinde yumuşak damak kapanması ve nazal NO kontaminasyonunun dışlanması sağlanmaya çalışıldı. Tüm ölçümler aynı gün ve aynı çevre şartlarında gerçekleştirilemedi.

YRBT ve skorlama sistemi

YRBT tetkikleri Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahi Merkezi Radyoloji Ünitesinde tomografi (Hitachi Medical Corporation Tokyo, Japonya) cihazı ile 2mm kesit ve 15 mm aralıklarla, 120 kv ve 200 mA ölçüleriyle yapıldı. Elde edilen bulgular uzman bir radyolog eşliğinde Lynch ve arkadaşlarının çalışmasındaki skorlama sistemi esas alınarak skorlandı (24). Buna göre bronşektazinin şiddeti (silindirik, variköz, kistik), bronşiyal duvar kalınlığı, atelektazi, konsolidasyon varlığı, air trapping, mukoid tıkaç bulgularına göre skorlama yapıldı. Lingula da ayrı bir lob kabul edilerek iki akciğer 6 lob üzerinden değerlendirildi. Bronşektazi şiddeti için; bronşektazi yok:0 puan, non-tapering (giderek incelmeyen) silindirik bronşektazi komşu arter çapının 1.5- 3 katı:1 puan, silindirik bronşektazi komşu arterin 3 katından fazla:2 puan, variköz bronşektazi:3 puan, kistik bronşektazi:4 puan, mukus tıkaç için; tıkaç yok:0, bronşun %25'i tıkalı:1, %25- 50 ise:2, %50- 75 ise:3, %75'den fazla ise:4 puan verildi. Bronşiyal duvar kalınlığı için; eğer kalınlaşma yok ise 0 puan, var ise hafif, orta, ağır ve şiddetli olma durumuna göre 1,2,3,4 puan verildi. Atelektazi ve

konsolidasyon ile air trapping (hava hapsolması) ise; yok:0, bir lobun %25'inden az:1 puan, %25-50:2 puan, %50- 75:3 puan, %75'den fazla:4 puan olarak skorlandı. Böylece her lobun maksimum puanı 20, her iki akciğerin toplam maksimum puanı ise 120 olarak ortaya çıktı.

Solunum fonksiyonları ve oksijen saturasyon ölçümü

Hastalara stabil durumda iken Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi solunum fizyolojisi laboratuvarında solunum fonksiyon testleri Sensormedics (Vmax series 229 California, USA) cihazı ile yaptırıldı, FEV₁ değerleri kaydedildi. Hastaların oksijen saturasyon değerleri ise NO ölçümlerinden hemen önce pulse oksimetre ile kaydedildi.

Çalışma yöntemi

Hastalara tüm testler stabil durumda iken uygulandı, randevu sistemi nedeniyle YRBT tetkikleri diğer sonuçlardan daha sonra yapılabilirdi. Nitrik oksit ölçümünden önce hastaların ve kontrol grubunun ölçümün birkaç saat öncesinde yiyecek-içecek almaması, sigara içen hastaların sigara içmemeleri sağlandı. Tüm hastalara yapılan çalışma ile ilgili bilgi verildi.

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurul onayı alındı.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS for Windows istatistik programı ile analiz edildi, grupların karşılaştırılmasında ortalama ve standart sapma değerleri kullanıldı. Grupların ortalamaları arasında farklılık bulunup bulunmadığı Student t testi ile değerlendirildi. Değişkenler arasında korelasyon olup olmadığı Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Testler iki yönlü olarak uygulandı ve yanılma payı $p<0.05$ olarak alındı.

BULGULAR

Hastaların 11'i erkek (%55), 9'u kadın idi. Yirmi bronşektazili hastanın 12'sinde (%60) çocukluğunda geçirilmiş alt solunum yolu enfeksiyonu öyküsü, 1 hastada (%5) kızamık anamnezi, 4 hastada geçirilmiş tüberküloz (%20) mevcutken, 3 hastanın anamnezinde (%15) predispozan neden ortaya konulamadı. On hastada düzensiz oral teofilin veya inhale beta agonist kullanım öyküsü mevcuttu. On hasta sigara içmeyen (%50), 6 hasta içici (%30) , 4 hasta ise sigarayı bırakmış (%20) idi.

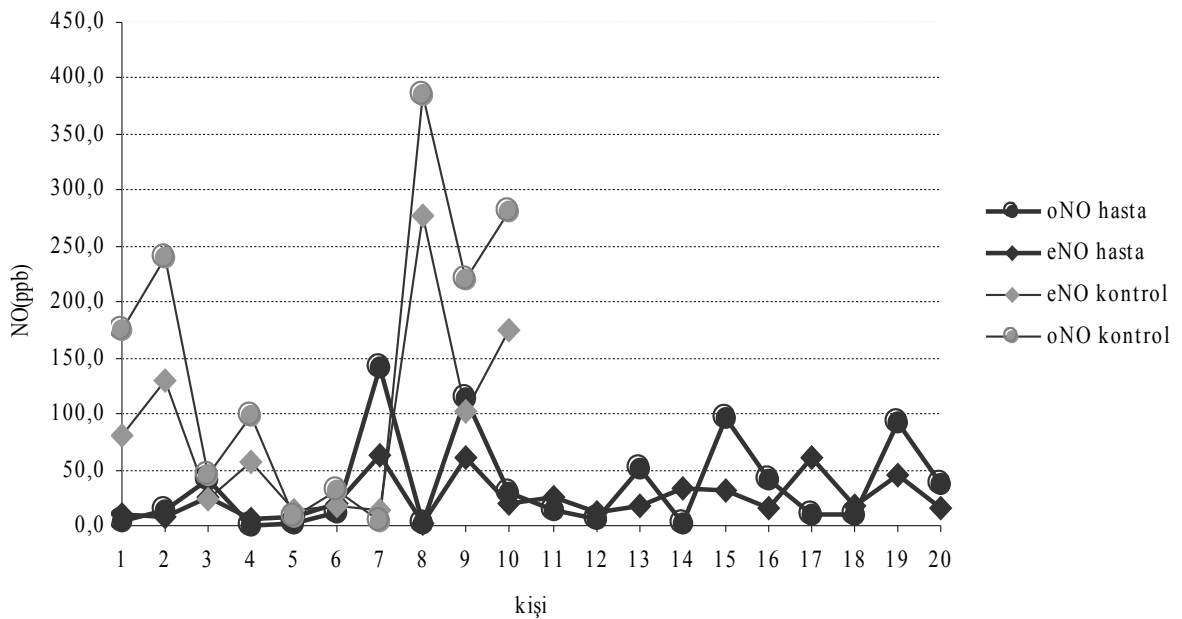
Tablo. Hasta ve Kontrol Grubunda Değişkenlerin Karşılaştırılması

	Yaş(yıl) Aralık (ortalama $\pm$ SS)	oNO (ppb) aralık (ortalama $\pm$ SS)	eNO (ppb) aralık (ortalama $\pm$ SS)	FEV ₁ (%) aralık (ortalama $\pm$ SS)	O ₂ Sat (%) aralık (ortalama $\pm$ SS)	YRBT Skoru aralık (ortalama $\pm$ SS)
Hasta grubu n=20	24-66; (40,3 $\pm$ 9,2)	0,8-141,5; (36,1 $\pm$ 42,4)	1,3-62,5; (24,7 $\pm$ 18,9)	30-114; (55,4 $\pm$ 20,5)	87-97; (93,9 $\pm$ 4,4)	9-47; 25,9 $\pm$ 11,6
Kontrol grubu n=10	27-51 (37,5 $\pm$ 5,6)	4,4-386; (148,8 $\pm$ 131,5)	14,7-277,6; (88,9 $\pm$ 85,8)	---	---	---

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında oNO değerleri yönünden ($p<0.01$) ve eNO değerleri yönünden ($p<0.03$) istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (Tablo). Hasta grubu değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü.

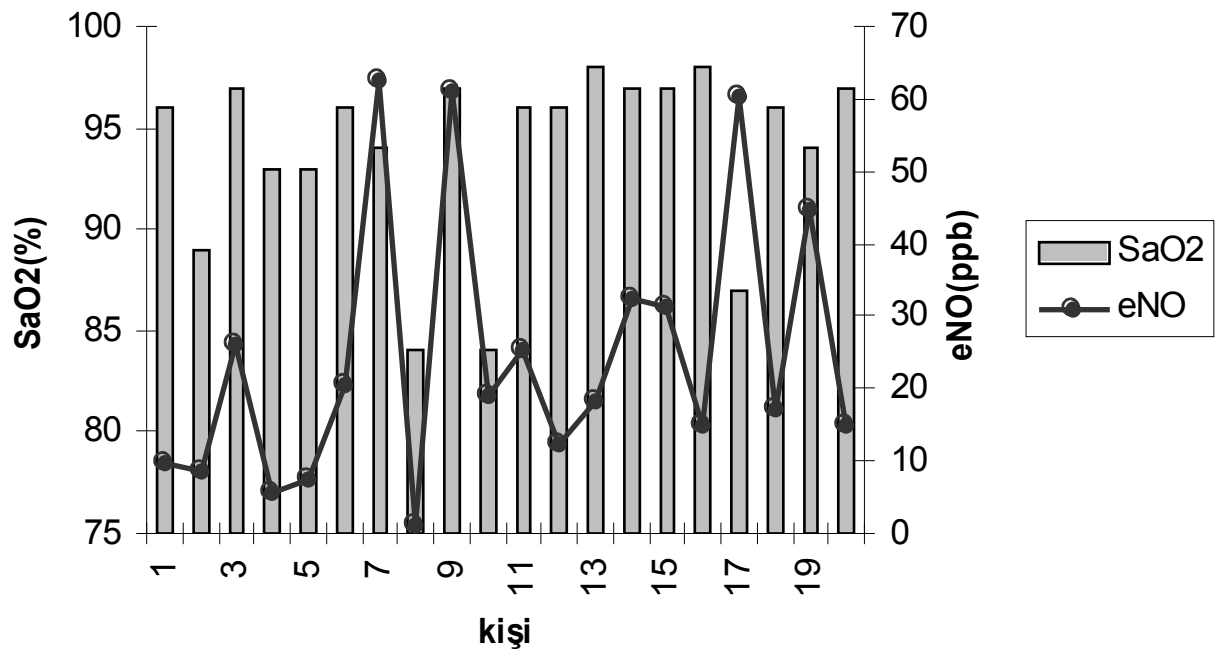
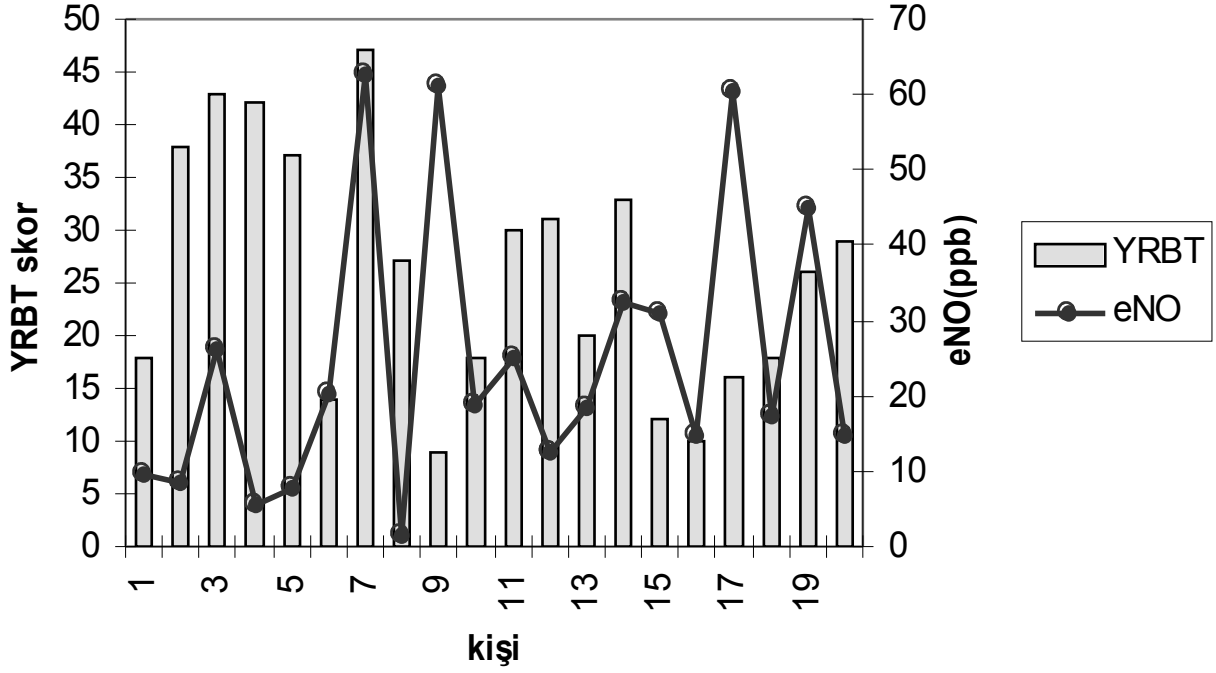
Hastaların oNO değerleri ile eNO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, orta derecede pozitif ($p=0,001$ $r=0,70$) korelasyon tesbit edildi (Grafik.1.). Kontrol grubunda oNO değerleri ile eNO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, kuvvetli derecede pozitif ($p<0,0001$ $r=0,97$) korelasyon mevcuttu (Grafik1). Hasta grubunda oNO değeri 50 ppb üzerinde olan vakalar çıkarılıp eNO değeri ile tekrar korele edildiğinde, oNO ile eNO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, kuvvetli derecede pozitif ($r= 0,78$ $p<0,0001$) korelasyon olduğu gözlemlendi.

Grafik1.Hasta ve kontrol grubunun oNO-eNO değerleri karşılaştırma grafiği.



Grafik 2.Hastaların eNO- YRBT skor ilişkisi grafiği

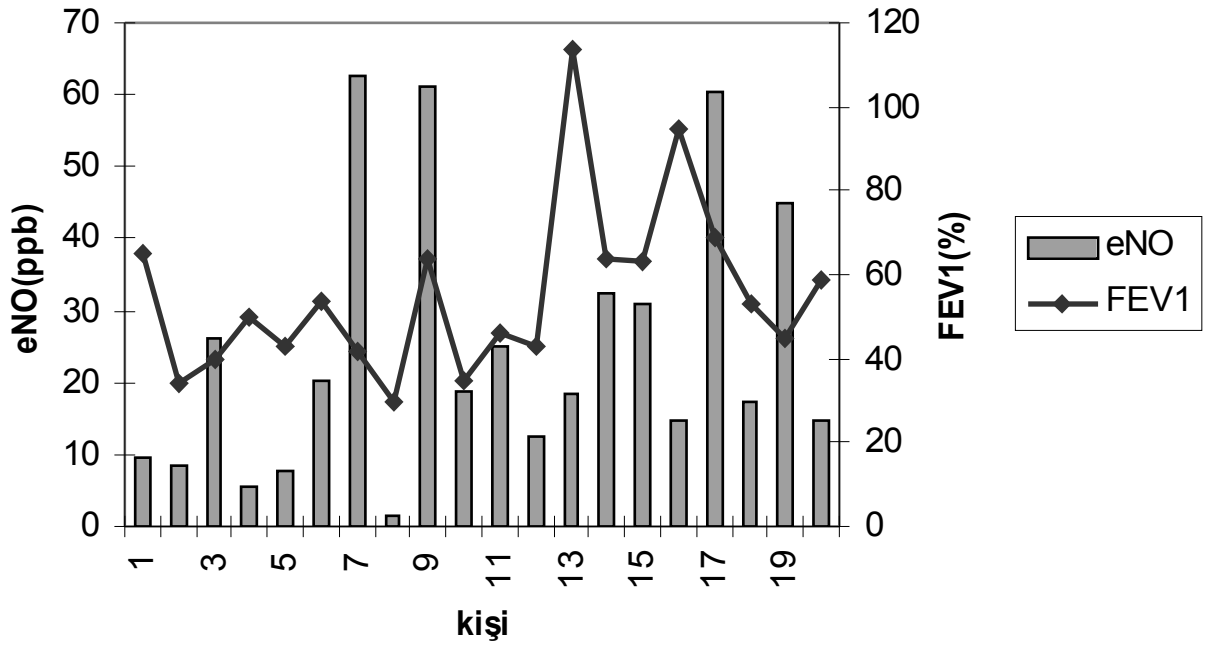
Hastaların eNO düzeyleri ile YRBT skorları arasında anlamlı istatistiksel ilişki gösterilemedi ($r=-0,13$ $p=0,60$) (Grafik.2.). eNO değerleri 50 ppb'nin üzerinde olan hastalar çıkarıldıktan sonra yapılan korelasyonda da bu durum değişmedi ($r=-0,37$ $p=0,16$) .



Grafik 3.Hastaların eNO- SaO₂ değerleri ilişki grafiği

Hastaların eNO düzeyleri ile SaO₂ düzeyleri arasında da anlamlı bir istatistiksel ilişki yoktu ($r=0,09$ $p=0,70$) (Grafik3). eNO değerleri 50 ppb'nin üzerinde olan hastalar çıkarıldıktan sonra yapılan korelasyonda da ilişki gösterilemedi ($r=0,41$ $p=0,12$).

Grafik 4.Hastaların eNO- FEV₁ değerleri ilişki grafiği



Hastaların eNO düzeyleri ile FEV₁ düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($r=0,10$ $p=0,66$)(Grafik 4). eNO değerleri 50 ppb'nin üzerinde olan hastalar çıkarıldıktan sonra yapılan korelasyonda da ilişki gösterilemedi ($r=0,20$ $p=0,44$).

TARTIŞMA

Astmalı hastalarda eNO düzeyinin yüksek saptanması (9,11,14- 16), solunum yolunun inflamatuvar hastalıklarında NO'nun yeni bir gösterge olması konusunda umutlanmalara yol açmıştır. Yapılan çalışmalarda kullanılan yöntemler standart değildir ve solunum havasındaki nitrik oksitin anatomik ve sellüler orijini hakkındaki bilgiler de netlik kazanmamıştır (25- 35).

Çalışmamızda eNO değerleri hasta grubunda anlamlı derecede düşük izlendi. YRBT, FEV₁, SaO₂, ile eNO arasında anlamlı korelasyon saptanamadı. Elde edilen sonuçlar bronşektazili hasta grubunda ve kontrol grubunda, eNO düzeylerinin eNO konsantrasyonundan belirgin şekilde etkilendiğini ortaya koymuştur. eNO değerlerinin 50ppb ve daha yüksek olduğu ölçümler çıkarılarak yapılan istatistiksel çalışmada da pozitif korelasyon ilişkisi devam etti.

Kharitonov ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, kortikosteroid kullanmayan stabil bronşektazili

hastalarda eNO düzeyinin sağlıklı insanlara göre anlamlı derecede arttığını saptamışlar; bu sonucu, astımlı hastalarinkine benzer bir şekilde, kronik inflamasyona bağlı olarak inducible nitrik oksit sentetaz (iNOS) ekspresyonunun artışının yansıması olarak yorumlamışlardır (20). Aynı çalışmada, hastaların YRBT bronşektazi bulguları ile eNO ve FEV₁ (%) değerleri arasında korelasyon olduğu tesbit edilmiş, eNO ile FEV₁ düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışmalarında oNO düzeylerini kaydetmişler, fakat eNO düzeyi ile ilgili bir korelasyondan söz etmemişlerdir. Bir başka çalışmada ise bizim çalışmamızda ki gibi bronşektazili hastalarda eNO değerleri yüksek bulunmamış ve bu sonuçta volüm ve viskozitesi artmış sekresyonların nitrik oksitin solunum havasına diffüzyonunu azaltmış olabileceği şeklinde yorumlamışlardır (21).

İki çalışmada oNO konsantrasyonunun 800ppb olduğunda eNO pik değerlerini, oNO konsantrasyonunun 150ppb olduğunda eNO plato değerini etkilemediği gösterilmiştir (21,30). Robbins ve arkadaşları çalışmalarında eNO pik değerlerinin, ortalama eNO düzeylerinden daha yüksek olduğunu, yine her iki değer oNO düzeylerinden etkilenmediğini belirtmişlerdir (31).

Silkoff ve arkadaşları NO ölçüm teknikleri ile ilgili yaptıkları çalışmada, nazal NO düzeylerinin oral ölçülen NO düzeylerinden belirgin derecede yüksek olduğunu, plato değerleri alındığında ölçülen eNO düzeylerinin burun mandalı kullanmadan, hatta nazal solunum yapılırsa dahi etkilenmediğini, oNO konsantrasyonlarından da aynı şekilde etkilenmediğini göstermişlerdir. Fakat bu çalışmalarında ekspiratuar akım hızının plato değerlerini etkileyebileceğini belirtmişlerdir (32).

Corradi ve arkadaşları atmosferik NO konsantrasyonlarının eNO düzeyini etkilediğini, fakat 35 ppb'nin altındaki atmosferik konsantrasyonlarda ortaya çıkan korelasyonların bozulduğunu belirtmişlerdir (33).

Bahsedilen çalışmalarda da görüldüğü gibi eNO düzeylerinin ortam havasından etkilenmesiyle ilgili farklı sonuçlar mevcuttur (32,33,35,36). Bizim çalışmamızda, tidal solunum manevrası ile elde edilen pik değerlerin ortalaması alınmış, oNO düzeyi 50 ppb'nin üzerinde olan vakalar çıkarıldıktan sonra yapılan korelasyonda da, eNO düzeylerinin etkilendiği gözlenmiştir. Bu sonuçlar Kharitonov ve ark. ve Robbins ve ark.'nın çalışma sonuçlarıyla zıtlık göstermektedir. Fakat daha sonra yapılan birçok çalışma ile, ekspiryumun başında eNO düzeyinde bir pik oluştuğu, bunu anatomik ölü boşlukta bulunan ortam havası ve nazal NO düzeylerinden etkilenmiş volümün oluşturduğu yorumu yapılmış; bunun için de, plato değerlerin alınmasının daha anlamlı olacağı ortaya konmuştur. ATS tarafından yayınlanan raporda da bu durum belirtilmiştir (23).

Bizim çalışmamızda, nazal kontaminasyonu önlemek için burun mandalı uygulaması yapılmıştır. Bu yöntem, birçok çalışmada kullanılan yöntem olmasına rağmen, bazı çalışmalarda uygulamanın kontaminasyonu önlemek yerine, nazal NO gillenmesine neden olarak sonuçları daha fazla etkileyebileceği belirtilmiştir (35).

Bu çalışmada eNO değerlerinin oNO konsantrasyonundan etkilenmiş olması, bronşektazili hastalarda inflamasyon göstergesi olarak eNO ile ilgili olarak yorum yapılmasına engel olmuştur. Elimizdeki sonuçlar YRBT skoru ile eNO düzeyi arasında korelasyon olmadığını gösterse de, çalışmadaki eNO değerleri oNO'den etkilendiği için solunum yollarından üretilen NO oksit düzeyini

yansıtmaktan uzaktır. Dolayısıyla klinik olarak bir anlam ifade etmez. Hem kontrol grubunda hem de hasta grubunda eNO değerlerinin ortam NO değerlerinden daha düşük çıkmış olması, inhale edilen havadaki nitrik oksitin bir kısmının solunum yollarında kaldığı şeklinde değerlendirilebilir. Nitrik oksitin çok reaktif bir madde olması ve hemoglobine çok çabuk reaksiyona girmesi özelliği bu durumu açıklayabilir (3,4).

Hasta grubunda, kontrol grubuna göre eNO değerlerinin düşük olması ise, hasta grubunun oNO düzeylerinin de kontrol grubuna göre düşük olması ile ilişkilidir.

Çalışmamızın yapıldığı merkezde yapılan başka bir çalışmada, akut astım atağında eNO değerlerinin yüksek saptandığı ve tedavi sonrası düştüğü belirtilmiştir. Bu çalışmanın metodunda oNO değerlerinin ölçüldüğü belirtilmiş ancak bu ölçümler ile ilgili bir yorum yapılmamıştır (14).

Şimdiye kadar yapılan hiçbir çalışmada cinsiyet ile eNO değerleri arasında bir ilişki gösterilmediğinden, bu çalışmada kontrol grubunun tamamının kadın olması bir handikap olarak değerlendirilmemiştir. Aktif ve pasif sigara içiciliğinin eNO düzeylerini düşürdüğüne ilişkin bilgiler mevcut olmasına rağmen (36,37) çalışmamızda bu durum çalışma grubunun yetersizliği ve metodolojik problemler yüzünden değerlendirilememiştir.

Çalışmada eNO değerleri ile FEV₁ arasında ilişki gösterilememiştir. Kharitonov'un yukarıda bahsedilen çalışmasında ise korelasyon mevcuttu (20). Bizim çalışmamızda oNO konsantrasyonlarının sonuçları etkilemiş olması bu duruma neden olmuş olabilir.

Sonuç olarak, eNO testinin, bronşektazi ve solunum yolunun diğer inflamatuvar hastalıklarında değerinin anlaşılabilmesi için, standardize olarak yapılması ve bu bağlamda sonuçların kıyaslanabilir olması gerekmektedir. Şu ana kadar yapılan çalışmalar ışığında, ATS ve ERS tarafından ortaya konan tavsiye raporları bu konuda atılmış önemli birer adım olarak kabul edilebilir.

Chemiluminescence analizörlerin oldukça pahalı ve kompleks olması klinik faydalanılabilirliğini kısıtlamaktadır. Önümüzdeki yıllarda daha ucuz ve pratik NO ölçüm teknikleri geliştirildi takdirde daha geniş çalışma grupları ile daha objektif sonuçlar elde edilebilecektir.

KAYNAKLAR

37. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524-6
38. 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; 84:9265-9
39. Mizutani T, Layon AJ. Clinical applications of nitric oxide. *Chest* 1996; 110: 506-24
40. Hart CM. Nitric oxide in adult lung diseases. *Chest* 1999; 115: 1407-17
41. 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
42. Barnes PJ, Belvisi MG. Nitric oxide and lung disease. *Thorax* 1993; 48(10):1034-43
43. Wang CH, Liu CY, Lin HC, Yu CT, Chung KF, Kuo HP. Increased exhaled nitric oxide in active pulmonary tuberculosis due to inducible NO synthase upregulation in alveolar macrophages. *Eur Respir J* 1998; 11:809-15
44. Hamid Q, Springall DR, Riveros-Moreno V, Chanez P, Howarth P, Bousquet J, Godard P, Holgate S, Polak JM. Induction of nitric oxide synthase in asthma. *Lancet* 1993; 342:1510-13
45. Saleh D, Ernst P, Lim S, Barnes PJ, Giaid A. Increased formation of the potent oxidant peroxynitrite in the airways of asthmatic patients is associated with induction of nitric oxide synthase: effect of inhaled glucocorticoid. *FASEB J* 1998; 12:929-37
46. Payen D, Bernard C, Beloucif C. Nitric oxide in sepsis. *Clin Chest Med* 1996; 17: 333-50
47. Silkoff PE. The pathobiology of asthma: implications for treatment; noninvasive measurement of airway inflammation using exhaled nitric oxide and induced sputum. *Clin Chest Med* 2000; 21(2): 345-60
48. Corradi M, Majori M, Cacciani GC, Consigli GF, de' Munari E, Pesci A. Increased exhaled nitric oxide in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54:572-5
49. Fazac I, Kahan A, Menkes CJ, Dessanges JF, Dall'Ava-Santucci J, Dinh-Xuan AT. Increased nitric oxide in exhaled air in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:547-52
50. Oğuzülgen İK, Türkteş H, Levent E, Erbağ D. Akut astma atağındaki hastalarda ekshale nitrik oksit ölçümü. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999;47(3):259-64
51. Türkteş H, Levent E, Oğuzülgen İK, Erbağ D. Effects of inhaled budesonide and nedocromil sodium on exhaled nitric oxide levels in mild asthmatic patients. *Gazi Medical Journal* 1998;9:167-71
52. Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994 ;343: 133-5
53. Loukides S, Kharitonov SA, Wodehouse T, Cole PJ, Barnes PJ. Effect of L-arginine on mucociliary function in primary ciliary dyskinesia. *Lancet* 1998; 352: 371-2
54. Paredi P, Kharitonov SA, Loukides S, Pantelidis P, du Bois RM, Barnes PJ. Exhaled nitric

oxide is increased in active fibrosing alveolitis. *Chest* 1999; 115:1352-6

55. Haubitz M, Busch T, Gerlach M, Schöfer S, Brunkhorst R, Falker K, Koch KM, Gerlich H. Exhaled nitric oxide in patients with Wegener's granulomatosis. *Eur Respir J* 1999;14:113-7
56. Kharitonov SA, Wells AU, O'Connor BJ, Cole PJ, Hansell DM, Logan-Sinclair RB, Barnes PJ. Elevated levels of exhaled nitric oxide in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1889-93
57. Ho LP, Innes JA, Greening AP. Exhaled nitric oxide is not elevated in the inflammatory airways diseases of cystic fibrosis and bronchiectasis. *Eur Respir J* 1998;12: 1290-4
58. Kharitonov SA, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: Recommendations. The European Respiratory Society Task Force . *Eur Respir J* 1997; 10:1683-93
59. American Thoracic Society American Lung Association. Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 2104-17
60. Lynch AD, Newell J, Hale V, Dyer D, Corkery K, Fox NL, Gerend P, Fick R. Correlation of CT findings with clinical evaluations in 261 patients with symptomatic bronchiectasis. *AJR* 1999; 173: 53-58
61. Dillon WC, Hampl V, Shultz PJ, Rubins JB, Archer SL. Origins of breath nitric oxide in humans. *Chest* 1996;110:930-8
62. Tsujino I, Miyamoto K, Nishimura M, Shinano H, Makita H, Saito S, Nakano T, Kawakami Y. Production of nitric oxide in intrathoracic airways of normal humans. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1370- 4
63. Lundberg JO, Farkas-Szallasi T, Weitzberg E, Rinder J, Lidholm J, Anggard A, Hokfelt T, Lundberg JM, Alving K. High nitric oxide production in human paranasal sinuses. *Nature* 1995;1 :370-3
64. Kimberly B, Nejadnik B, Giraud GD, Holden WE. Nasal contribution to exhaled nitric oxide at rest and during breathholding in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 829-36
65. Persson MG, Wiklund NP, Gustafsson. LE. Endogenous nitric oxide in single exhalations and the change during exercise. *Am Rev Respir Dis* 1993;148: 1210-4
66. Piacentini GL, Bodini A, Vito L, Zonalla L, Costella S, Vicentini L, Boner AL. Influence of environmental concentrations of nitric oxide on the exhaled nitric oxide test. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1299-301
67. Robbins RA, Floreani AA, Von Essen SG, Sisson JH, Hill AE, Rubinstein I, Townley RG. Measurement of exhaled nitric oxide by three different techniques. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1631-5
68. Silkoff PE, McClean PA, Slutsky AS, Furlott G, Hoffstein E, Wakita S, Chapman KR, Szalai JP, Zamel N. Marked flow-dependence of exhaled nitric oxide using a new technique to exclude nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:260-7
69. Corradi M, Pelizzoni A, Majori M, Cuomo A, Munari E, Pesci A. Influence of atmospheric nitric oxide concentration on the measurement of nitric oxide in exhaled air. *Thorax* 1998; 53:673-6.

70. Sato K., Sakamaki T, Sumino H, Sakamoto H, Hoshino S, Masuda H, Sawada Y, Mochida M, Ohyama Y, Kurashina T, Nakamura T, Ona Z. Rate of nitric oxide release in the lung and factors influencing the concentration of exhaled nitric oxide. *Am J Physiol* 1996;270: 914-20
71. Rubinstein I, McClean PA, Boucher R, Zamel N, Fredberg JJ, Hoffstein V. Effect of mouthpiece, noseclips and head position on airway area measured by acoustic reflections. *J Appl Physiol* 1995 ; 63:1469-74
72. Kanazava H, Shoji S, Hirata K, Kurihara N, Yoshikawa J. Role of endogenous nitric oxide in airflow obstruction in smokers. *Chest* 1996; 110:927-9
73. Robbins RA, Millatmal T, Lassi K, Rennard S, Daughton D. Smoking cessation is associated with an increase in exhaled nitric oxide. *Chest* 1997; 112: 313-8