

Hava Yolu Hastalıklarında Ekspirasyon Havasındaki İnflamasyon Göstergeleri

İpek Kıvılcım Oğuzülgen

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Günümüzde bazı hava yolu hastalıklarının etiopatogenezinde inflamasyonun önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu hastalıklardan birisi olan astımda hastalığın ağırlığının değerlendirilmesinde ve tedavinin yönlendirilmesinde hava yolu inflamasyonunun izlenmesinin yeri giderek önem kazanmaktadır. Son yıllarda bu konudaki çalışmalara ilgi artmıştır. İnflamasyonun izlenmesinde invazif yöntemlerin getirdiği zorluklar nedeniyle, kolay uygulanabilir ve tolere edilebilir invazif olmayan yöntemler ile ilgili çalışmalar artmaktadır. İnvazif olmayan bu yöntemlerden birisi ekspirasyon havasının incelenmesidir. Nitrik oksit (NO) ekspirasyon havasında en sık çalışılan madde olmasına karşın, ekspirasyon havasında ölçülebilen tek inflamasyon göstergesi değildir. Diğer bazı uçucu gazların (karbonmonoksit, etan, pentan) ve mediatörlerin de (hidrojen peroksit, nitrit, isoprostanlar) inflamasyon göstergesi olarak kullanılabilmesi, inflamasyonun yorumlanmasında NO ile beraber değerlendirildiklerinde tamamlayıcı oldukları gösterilmiştir. Bu konudaki çalışmaların çoğu astımlı hastaların izlenmesine yönelik yapılmış olsa da, diğer bazı hava yolu hastalıklarında da inflamasyonun izlenmesi gündemdedir.

Anahtar kelimeler: Hava yolu hastalıkları, ekspirasyon havası, inflamasyon göstergeleri

Toraks Dergisi, 2000;1(3):65-70

ABSTRACT

Exhaled Inflammation Markers in Airway Disease

Inflammation has been implicated in the pathogenesis of many respiratory diseases including asthma. Determining the severity of disease and the necessity for antiinflammatory therapy are important aspects of asthma management. Recently, there has been interest in methods of measuring inflammation. Because of the difficulties associated with invasive methods of monitoring airway inflammation, interest has focused on developing non-invasive monitoring methods such as measurement of nitric oxide (NO) in exhaled breath. NO is not the only marker that can be measured in exhaled air. There is now increasing evidence that other volatile gases (carbon monoxide, ethane, pentane) and mediators (hydrogen peroxide, nitrites, isoprostan) in expired condensates may be useful and complementary to the information provided by NO. Although most studies have been conducted in asthmatic patients, abnormalities in exhaled markers have been found in several other lung diseases.

Key words: Airway disease, exhaled markers, inflammation

HAVA YOLU HASTALIKLARINDA EKSPİRASYON HAVASINDAKİ İNFLAMASYON GÖSTERGELERİ

Günümüzde bazı hava yolu hastalıklarının patogenezinde hava yolu inflamasyonunun en önemli faktör olduğu bilinmektedir. Bu inflamasyonun gösterilmesinde en değerli

yöntem bronşiyal biyopsi örneklerinin değerlendirilmesidir. Bronkoalveoler lavaj sıvısının incelenmesi, ECP gibi mediatörlerin ölçümü, bronş aşırı duyarlılığı (BHR) da inflamasyonun gösterilmesinde kullanılan klasik yöntemlerdir. Ancak, bu invazif yöntemlerle ilgili zorluklar ve hücrel inflamasyon ile fonksiyonel inflamasyon arasındaki zayıf korelasyon, otoriteleri hava yolu inflamasyonunun izlenmesinde invazif olmayan yöntemler geliştirmeye yönlendirmiştir. İnvazif olmayan bu yöntemlerden birisi, indükte balgam incelemeleri iken, diğeri ise ekspirasyon havasının incelenmesidir. Bu yöntemlerin kolay uygulama

Yazışma adresi: İpek Kıvılcım Oğuzülgen
Turan Güneş Bulvarı 92/2 Çankaya-Ankara
Tel: 312. 2141000/6119
Faks: 312. 2129019
E-posta: oguzulgen@usa.net

nabilir, tolere edilebilir ve tekrarlanabilir olması klinik kullanımdaki avantajlarıdır [1].

İnflamasyonun izlenmesinin klinik olarak en önemli olduğu hastalık bronşiyal astımdır. Bu nedenle, bu konudaki çalışmaların çoğu astımdaki inflamasyonun izlenmesine yönelik yapılmıştır. Astımın kontrol altında olup olmadığının değerlendirilmesinde veya antiinflamatuvar tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde konvansiyonel izleme yöntemlerinin her zaman güvenli olmadığı görülmüştür. Bazı hastalar semptomlarını iyi değerlendiremezken, bazıları da uygun PEF izlemi yapamamaktadırlar. İnflamasyonun izlenmesinin gerekliliği mevcut astım tedavi kılavuzlarında yer almasına karşın, son yıllarda inflamasyon izlenmesinin astım tedavisine katkısı olacağı düşünülmüş ve inflamasyon ölçümü ile ilgili metotlara ilgi artmıştır.

Nitrik oksit (NO) ekspirasyon havasında en sık çalışılan madde olmasına karşın, ekspirasyon havasında ölçülebilen tek inflamasyon göstergesi değildir. Diğer bazı uçucu gazların (karbonmonoksit, etan, pentan) ve mediatörlerin de (hidrojen peroksit, nitrit, isoprostanlar) inflamasyon göstergesi olarak kullanılabilirliği, inflamasyonunun yorumlanmasında NO ile beraber değerlendirildiklerinde tamamlayıcı olduklarına dair yayınlar mevcuttur [2].

NİTRİK OKSİT

NO atmosfer kirliliği, asit yağmurlarındaki rolleri ve ozon tabakasına verdiği zararlar ile bilinirken 1987'de farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda endotel kaynaklı gevşetici faktör ile (EDRF) NO'nun aynı madde olduğu bulunmuştur. Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda, NO'nun organizmada birçok fizyolojik ve fizyopatolojik olayın düzenlenmesinde önemli roller üstlendiği gösterilmiştir [3].

İnsan ve hayvan ekspirasyon havasında NO'nun varlığı Lars Gustafsson ve ark. tarafından ilk kez 1991'de tariflendikten sonra, NO ölçümüne ilgi artmıştır. Bundan sonra birkaç yıl içinde, astımlı hastalarda ekspirasyon havasında NO düzeyinin artmış olduğunun yayınlanması ile bu basit ve noninvazif yöntemin astım değerlendirilmesinde kullanılabilirliği görüşü gündeme gelmiştir [2]. Ekspirasyon havasında NO ölçümünün, küçük çocuklar, erişkinler ve ileri derecede hava yolu obstrüksiyonu olanlar gibi geniş bir hasta grubunda kolay uygulanabilir ve tekrarlanabilir olduğunun gösterilmesi ile bu konudaki çalışmalar artmıştır.

NO in vivo koşullarda nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi aracılığı ile sentez edilir. Değişik izoformları olan NOS enzimi, yarı-esansiyel bir aminoasit olan L-Arginin'i L-Sitruiline katalize ederken NO sentez edilir. NOS enziminin 2 temel izoformu vardır. Bunlardan birincisi hücrelerde yapısal olarak bazal bir düzeyde bulunan cNOS (constitutive/yapısal-

NOS), ikincisi ise bazı uyarılardan sonra yapıp aktivasyon kazanan iNOS'dur (inducible/indüklenbilir-NOS) [3]. cNOS aracılığı ile epitel hücresi, endotel hücresi, bazı nöronlar, trombosit ve mast hücrelerinde kısa sürede ve az miktarda sentezlenen NO, guanil siklazı aktive ederek, bronş ve damar düz kas relaksasyonu, trombosit agregasyon inhibisyonu, nörotransmisyon gibi bazı fizyolojik olayların düzenlenmesinde rol oynar.

iNOS ise hücrelerde bazal düzeyde bulunmaz, IL-1, TNF- α , IFN- γ gibi sitokinler, endotoksin ve lipopolisakkaritlerin uyarısı ile sentezlenir. iNOS aracılığı ile sentezlenen NO, cNOS'a göre çok daha fazla miktardadır. NO sentezi akciğerlerde makrofajlar, nötrofiller, mast hücreleri, nonadrenerjik nonkolinerjik inhibitör nöronlar, fibroblastlar, düz kas hücreleri, endotel ve epitel hücrelerinde yapılabilmektedir [3]. Astımlı hastalarda inflamatuvar hücrelerden açığa çıkan sitokinler aracılığı ile iNOS aktive olur ve yüksek konsantrasyonda NO sentezlenir. Ortamda NO konsantrasyonunun artmasının cNOS'un inhibisyonuna ve guanil siklazın desensitizasyonuna neden olup cNOS'un sağladığı bronkodilatör yanıtı kırarak bronkokonstriksiyona neden olduğu düşünülmektedir. Ortamda bulunan yüksek düzeyde NO'nun CD4 lenfositlerin Th2 olarak farklılaşmasında da önemli rolü olabileceği düşünülmektedir [3,4]. Astımlı hastalarda bronş biyopsilerinde inflamasyonlu bölgelerde epitelde iNOS ekspresyonunun olduğunun gösterilmesi de astımda inflamasyon ile ekspirasyon havasındaki NO (eNO) arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur [2,5,6,7].

Yüksek konsantrasyonda sentezlenen NO, ekspirasyon havasında ölçülebilir. Ekspirasyon havasında NO'nun yüksek bulunması astıma spesifik olmamakla beraber, astımla ilgili inflamasyonu yansıtmadaki yeri kabul edilmiştir: Steroid tedavisi uygulanmamış astımlı hastalarda, sağlıklı kişilere göre eNO değerlerinin yüksek olduğu pek çok çalışma ile gösterilmiştir [5-11]. Astım ataklarında, kontrol altında olmayan astımda eNO düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Steroide dirençli astım olgularında ve antiinflamatuvar ilaç dozunun azaltıldığı olgularda eNO düzeylerinin yükseldiği görülmüştür. [12-15]. Akut ataklarda NO'nun astım aktivitesini göstermekte diğer serum belirteçlerinden, örneğin ECP veya çözünebilir interlökinlerden daha duyarlı bir yöntem olduğu ve hava yolu çapından bağımsız inflamasyonun derecesini yansıttığı gösterilmiştir [15].

eNO değerlerinin astımlı hastalarda semptom sıklığı, kısa etkili beta agonist kullanım sıklığı ile iyi korelasyon gösterdiği belirtilmektedir. Ağır astımlı hastalarda, semptom skorları ile eNO'nun solunum fonksiyon testi parametrelerinden daha iyi bir korelasyon içinde olduğu gösterilmiştir [13]. Noktürnal semptom sıklığı ile NO'nun korelasyon

gösterdiğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır [16,17].

Bazı çalışmalarda eNO değerleri ile cilt testi skorları ve total IgE değerleri arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir ve atopinin bir göstergesi olabileceği düşünülmüştür. [18-21]. BHR olan ve olmayan hastaların ayırımında kullanılabilceğini, örneğin atopik astım ile kronik öksürük ayırımında yararlı olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur [15].

eNO'nun astımlı hastalarda antiinflamatuvar tedavinin izlenmesinde de kullanılabilceği gösterilmiştir [8,22]. Steroid tedavisi ile eNO değerlerinde doza bağımlı düşme olduğu gösterilmiştir [23]. Steroid tedavisine çok duyarlı olan NO'nun nebulizer steroid tedavisinden sonra 6 saat, inhaler steroid tedavisinden sonra da 2-3 gün içinde düşüş gösterdiği belirlenmiştir [8,14,24,25].

Hava yollarında NO üretimiyle ilgili bilgiler ve ekspirasyon havasındaki NO konsantrasyonunu etkileyen faktörler ortaya konduktan sonra eNO ölçüm yöntemleri son yıllarda gelişmiştir. Çokmerkezli çalışmaların yapılabilmesi için farklı merkezlerde yapılan ölçümlerin standardizasyonu gerekliliği gündeme gelmiştir. Bu konuda Avrupa Solunum Derneği'nin (ERS) başlattığı çalışmalar ile Amerikan Toraks Derneği'nin (ATS) çalışmaları, metodolojiye rehber olacak şekilde yayınlanmıştır [26,27,28]. eNO ölçümü kemoluminisans analizör ile yapılmaktadır. Ölçüm, analizör içinde ekspirasyon havasındaki NO ile ozon gazının fotokimyasal reaksiyonu esasına dayanır [7]. Uygun NO ölçümünde dikkat edilmesi gereken noktalar şunlardır:

1. Ölçüm öncesinde ağız çalkalanmalıdır. NO'nun bir diğer kaynağı nonenzimatik mekanizma ile orofarikste yapılan NO'dur. Ayrıca tükürükte bulunan nitrat ve nitrit kimyasal olarak indirgenerek oral kavitede ve midede NO oluşuma neden olur. Tüketilen marul ve ıspanak gibi yeşil sebzelerde bulunan bol miktardaki nitrat da tükürük nitrit ve nitrat konsantrasyonunu artırarak eNO artışına neden olur. Oral nitrik oksit oluşumunu artıran diğer faktörler tükürük pH'sının düşük olması, ağız içi bakteriyel aktivitenin artmış olmasıdır. Ekspirasyon havasındaki NO'nun etkilenmemesi için ölçüm öncesi ağızın %10 NaHCO₃ ile çalkalanması önerilmektedir.

2. Hasta rahat, oturur pozisyonda olmalı ve burun mandalı takılmamalıdır. Hava yollarında primer NO üretim yeri nazal kavitedir. Burun mandalı nazal kavitedeki basıncı artırıp nazal NO'nun ekspirasyon havasına karışmasına neden olarak, yüksek NO konsantrasyonları saptanmasına yol açar. Burun mandalı takılmadıkça ekspiriyum sırasında nazal ve orofaringeal hava burundan atılacaktır.

3. Bir ağız parçasından total akciğer kapasitesine kadar "NO-içermeyen hava" inhalasyonu yapılmalıdır. Ortam havasının normal tidal solunum sırasında, konsantrasyona ba-

ğımlı olarak eNO değerlerini etkilediği gösterilmiştir [27,28,29].

4. 50 mL/sn akım hızı ile 5-20 cmH₂O'luk basınca karşı tek bir ekshalasyon yapılmalıdır. "Single-breath" diye tanımlanan bu yöntemle nazal NO eliminasyonu daha kolaydır. Ekspiriyum sırasında istemsiz levator veli palatini kası aktivasyonu ile yumuşak damak kapanarak nazal NO kontaminasyonu önlenmiş olur. Dirence karşı yapılan ekspirasyon da yumuşak damağı kapalı tutar. eNO konsantrasyonunun akım hızı ile ters ilişkili olduğu gösterildiği için belli, sabit akım hızında ekspirasyon önerilmektedir.

5. Ekshalasyon süresi 6-15 sn sürmeli, en az 3 sn'lik NO platosu elde edilmelidir (NO konsantrasyonunu hesaplamak için). Ekspirasyon süresinin kısa olması hastayı yormamak için önemlidir.

6. En az 3 ölçüm yapılmalıdır. Ölçümler arasında en az 30 sn'lik normal tidal solunum yapıldığı aralar bulunmalıdır.

7. Tüm bu ölçümler sonrasında ortalama NO konsantrasyonu hesaplanmalıdır.

Astım atakları sırasında, alerjen provokasyonu ile, inhaler steroid almayan hastalarda eNO'nun yüksek bulunması ve inhale steroidlerle konsantrasyonun düşmesi, eNO'nun hava yolu inflamasyonunu yansıttığını düşündürse de, eNO değerlerinin diğer inflamasyon parametreleriyle korelasyonunu göstermek amacıyla bazı çalışmalar da yapılmıştır.

Bronş aşırı duyarlılığı ile eNO arasında ve yine aynı hastalarda balgam eozinofilisi ile eNO arasında anlamlı korelasyon olduğu gösterilmiştir [30]. eNO ölçülmesinin kısa aralarla tekrarlanabilir olması ve bronkospazma neden olmaması nedeniyle indükte balgamdan avantajlı olduğu görüşü bulunmaktadır. Ayrıca balgamın proksimal hava yollarını yansıttığı, oysa aktive eozinofillerin 2 mm'den küçük hava yollarında proksimal hava yollarına göre daha fazla olduğu, yani periferik hava yollarında daha yoğun olan inflamasyonu yansıtmada balgamın yetersiz kalabileceği, NO ile beraber kullanımının tamamlayıcı olabileceği belirtilmektedir [15].

Ancak, tüm bunlara rağmen inflamasyonun doğrudan belirteçleri ile eNO arasındaki ilişki üzerine çok az çalışma vardır. İndükte balgamın aksine eNO'nun direkt olarak biyopsilerdeki mukozal eozinofilik inflamasyonla ilişkisinin olmadığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda NO ile biyopsi bulguları arasında korelasyon bulunmazken, NO ile balgam eozinofilisi arasında korelasyon bulunmuştur [1,31]. Bu konuda son yayınlanan bir çalışmada eNO değerlerinin hava yolu mukoza eozinofilisini yansıtmadığı, hava yolu inflamasyonunun farklı yönlerini yansıttığı görüşü savunulmuştur [32].

Çalışmaların çoğunda eNO astımlı hastalarda bakılmış olmasına rağmen, pek çok başka hava yolu hastalığında da eNO'nun yüksek bulunduğu görülmüştür.

Bronşiektazili hastalarda hastalığın yaygınlığı ile orantılı olarak NO düzeylerinin arttığı, eNO ile BT skorları arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir [33].

Bakteriyel ve viral solunum yolu enfeksiyonları eNO artışına neden olur. Ayrıca pulmoner tüberkülozlu hastalarda NO düzeylerinin arttığı ve antitüberküloz tedavi ile düşüğü gösterilmiştir [34,35].

Pulmoner fibroziste hastalık aktivitesi (BAL hücre sayısı) ile orantılı olarak eNO yüksekliği bulunmuştur [36].

Akciğer transplantasyonlu hastalarda erken rejeksiyon belirtilerinden olan lenfositik bronşiolit ve obliteratif bronşiolitte eNO yüksekliği saptanmıştır [37].

Stabil KOAH'lı hastalarda ve sigara içenlerde eNO değerleri normal veya düşük bulunurken, hastalık aktivitesi ile orantılı olarak eNO değerlerinin yükseldiği ve atakların izlenmesinde kullanılabileceğine dair yayınlar bulunmaktadır [26,38,39].

KARBON MONOKSİT

Oksidatif stres ve reaktif oksijen radikallerinin pek çok pulmoner hastalık patogenezinde rolü vardır. Oksidatif strese karşı koruyucu mekanizmalardan birisi de hemoksijenaz indüksiyonudur (HO). HO enziminin indüklenebilir formu olan HO-1 hem'i bilirubine katalize ederken serbest demir ve karbon monoksit (CO) ortaya çıkar [40]. CO ölçümü önceleri sigara içiminin izlenmesinde ve CO zehirlenmesinde kullanılırken, son yıllarda astımlı hastalarda da ekspirasyon havasında yüksek bulunduğu gösterilmiştir [41]. Ekspirasyon havasındaki CO'nun (eCO) steroid almayan veya steroid kullandığı halde steroide dirençli astımlılarda yüksek bulunduğu bildirilmiştir. NO'nun steroid verilmesinden hemen sonra düşmesi nedeniyle persistan astımlılarda astım kontrolünü yansıtmada eCO'in daha üstün olduğu düşünülmektedir [41]. Yapılan çalışmalarda eCO düzeyleri ile balgam eozinofilisi arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir [42]. Akut astım ataklarında eCO'in arttığı, sistemik steroid tedavisi ile PEF'teki artış ile beraber eCO değerlerinin de düştüğü görülmüştür. eCO'in astım atağının şiddetinin ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılabileceği belirtilmektedir [43].

Histaminle oluşturulan bronkokonstriksiyon ile eCO değerleri değişmezken, alerjen provokasyonu ile oluşan erken ve geç tip astmatik reaksiyonlarda hava yolu çapından bağımsız olarak eCO'in yükseldiği gösterilmiştir ve bu yükselmenin FEV₁'deki düşmeden önce ortaya çıktığı gösterilmiştir. eNO'in ise sadece geç astmatik reaksiyonda yükseldiği bilinmektedir. [44].

CO'in nazal üretiminin olmaması ve ortam havasından

etkilenmemesi, nefes tutma ve ekspirasyon akım hızından bağımsız olması NO'ya göre üstünlükleri olarak belirtilmektedir. eCO'in direkt alveol seviyesini yansıttığı gösterilmiştir. Basit taşınabilir elektrokimyasal analizörlerle ölçülmesine karşın yaygın kullanımı yoktur ve üzerinde NO kadar fazla çalışma yapılmamıştır [15].

Ekspirasyon havasında CO ölçümü astımdan başka hastalıklarda da çalışılmıştır.

Bronşiektazide eCO yükselmektedir. Hastanın aldığı antiinflamatuvar tedaviden etkilenmediği için oksidatif stresi göstermekte eNO'den üstün olduğu düşünülmektedir [40].

Üst solunum yolu enfeksiyonlarında eCO yüksek bulunmuştur [45].

İdyopatik pulmoner fibrozis ve aktif sarkoidozda eCO yüksek bulunmuştur. Oksidatif stresi yansıtmaması nedeniyle gelecekte antioksidan tedavinin izlenmesinde kullanılabileceği düşünülmektedir [39].

Kistik fibroziste eNO belirgin olarak düşük bulunurken, eCO bu hastalarda astımlı hastalardan daha yüksek düzeylerde bulunmaktadır [46,47]

Primer siliyer diskinezide nazal NO düzeyleri belirgin düşük bulunurken CO'in anlamlı olarak yüksek olmasının tanısal olabileceği belirtilmektedir [39,48].

Sigarayı bırakmış stabil KOAH'lı hastalarda eNO düzeyleri normal olmasına karşın, eCO düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bunun, devam eden oksidatif stresin bir göstergesi olabileceği düşünülmüştür [39,49].

HİDROJEN PEROKSİT

Nötrofil, eozinofil ve makrofaj gibi inflamatuvar hücre aktivasyonu hava yollarında ani süperoksit anyon oluşumuna neden olur. Süperoksit anyon daha sonra spontan olarak veya enzimatik katalizle dismutasyona uğrayarak hidrojen peroksit (H₂O₂) oluşturur. H₂O₂ önemli bir reaktif oksijen radikalidir. İnflamatuvar akciğer hastalıklarında ekspirasyon havasında artan H₂O₂ düzeyleri artmış oksidan üretimi yansıtır. H₂O₂ oluştuktan sonra epitelyal sıvıya difüze olup, buharlaşarak ekspirasyon havasına karışır [50].

Astımlı hastalarda kontrol gruplarına göre ekspirasyon havasında H₂O₂'nin 26 kat fazla olduğu gösterilmiştir. H₂O₂ ile FEV₁ ve PEF arasında ters korelasyon saptanmıştır [51]. H₂O₂ mast hücrelerinde prostaglandin G₂ üretimini, alveoler makrofajlarda reaktif oksijen radikallerini ve kuvvetli bir vazokonstriktör olan TXA₂ üretimini artırması FEV₁ ile H₂O₂ arasındaki korelasyonunu açıklayabilir [52]. H₂O₂'nin balgam eozinofilisi ve bronş aşırı duyarlılığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu durum, epitelde ortaya çıkan oksidatif hasarın periferik hava yollarında aşırı duyarlı-

lığa neden olmasıyla açıklanabilir [51]. Stabil olmayan, ağır steroid tedavisi altındaki astımlı hastalarda H_2O_2 'nin yüksek bulunmasına karşın, aynı hastalarda eNO'nin normal bulunduğu bildirilmiştir. Steroid tedavisi altındaki hastalarda astmatik inflamasyonun değerlendirilmesinde eNO'nin rolü sınırlı iken, H_2O_2 'nin stabil astımda dahi yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak steroid almayan astımlı hastaların hepsinde eNO yüksek bulunurken, olguların %70'inde H_2O_2 yüksek bulunmuştur. Dolayısıyla eNO'nin astım tanısında daha duyarlı olduğu belirtilmektedir [50,53].

Sonuçta, H_2O_2 oksidatif stres belirteci olması nedeniyle astım dışı pek çok pulmoner hastalıkta (ARDS, KOAH, bronşektazi, sigara içimi) ekspirasyon havasında bulunabilir [52, 54,55].

Ölçüm H_2O_2 'nin bazı substratlarla reaksiyona girmesi esasına dayanır, ılık nefesin soğuk bir yüzeyde yoğunlaştırılması ile yapılır. Ancak örnek toplama, biriktirme ve analizle ilgili pek çok yöntemsel sorun bulunması nedeniyle rutin kullanımı yaktır [52].

İSOPROSTANLAR

İsoprostanlar hücre membran fosfolipidlerinden siklooksijenazdan bağımsız olarak *in vivo* üretilen serbest radikal benzeri bileşiklerdir. 8-isoprostan sınıfında en iyi bilinen bileşiktir. Ölçüm, ılık nefesin soğuk bir yüzeyde yoğunlaştırılması ve elde edilen materyalin spesifik enzim immünoesey (EIA) yöntemi ile ölçülmesine dayanır. Hava yolu hastalıklarında oksidatif stres belirteci olarak isoprostanlar çok az çalışmada incelenmiştir. Normal sağlıklı kişilerin nefeslerinde de tespit edilmesine karşın hafif-orta astımlı hastalarda 2 kat, ağır astımlılarda 3 kat artış gösterilmiştir. Ağır astımlılarda steroid tedavisi altında dahi 8-isoprostan seviyeleri yüksek bulunmuştur. 8-isoprostan ile eNO değerleri bağıntılı bulunurken, eCO ve FEV₁ ile korelasyon saptanmamıştır [56,57].

8-isoprostan oksidatif stresin invazif olmayan bir belirteci olması nedeni ile ARDS'de, sigara içenlerde, idiyopatik pulmoner fibroziste, kistik fibroziste ve KOAH'ta da yüksek bulunur [56,58].

PENTAN

Pentan bir lipid peroksidasyon ürünüdür. Reaktif oksijen radikallerinin astımda arttığı bilinmektedir. Bu nedenle, pentanın objektif, özgül olmayan ve noninvazif bir aktif inflamasyon göstergesi olduğu belirtilmektedir. Ölçümü gaz kromatografisi ile yapılmaktadır. Akut astım ataklarında ekspirasyon havasında pentan düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Ancak bu konu ile ilgili çok az sayıda yayın bu-

lanmaktadır [2,59].

Sonuç olarak, ekspirasyon havası ölçümleri inflamasyonun değerlendirilmesinde kolay uygulanabilir yöntemlerdir. Ancak, hava yolu inflamasyonunu hangisinin daha güvenilir bir şekilde yansıttığını söylemek için henüz erkendir. Gelecekte yapılacak çalışmalarla, farklı ağırlıktaki hastalarda, kombine ölçümlerle bu göstergelerin diğer konvansiyonel değerlendirmelerle karşılaştırmasını yapmak mümkün olacaktır. Ancak bu karşılaştırmalar sonrasında, ekspirasyon havasındaki göstergelerin astım tedavisini yönlendirmedeki kesin rolü belirlenebilir.

KAYNAKLAR

1. Lim S, Jatakanon A. Exhaled nitric oxide in comparison with other markers of inflammation in asthma. *Eur Respir Rev* 1999;9:227-30.
2. Barnes PJ, Alving K, Cheeseman K, Kharitonov SA. Introduction. *Eur Respir Rev* 1999;9:207.
3. Türkteş H. In: Astma Patogenezi. Nitrik oksit. 1. Baskı. Ankara: Bozkır Matbaacılık, 1996:61-75.
4. Nijkamp FF, Folkerts G. Nitric oxide and bronchial reactivity. *Clin Exp Allergy* 1994;24:905-14.
5. Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, et al. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994;343:133-35.
6. Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993;6:1368-70.
7. Kharitonov S, Barnes PJ. Nitric oxide in exhaled air is a new marker of airway inflammation. *Gazi Medical Journal* 1998;9(Suppl 1):S25-S30.
8. Kharitonov SA, Yates DH, Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:454-57.
9. Nelson BV, Sears S, Woods J et al. Expired nitric oxide as a marker for childhood asthma. *J Pediatr* 1997;130:423-7.
10. Satouchi M, Maeda H, Yu Y, Yokoyama M. Clinical significance of the increased peak levels of exhaled nitric oxide in patients with bronchial asthma. *Internal Medicine* 1996;35:270-75.
11. Barnes PJ, Kharitonov SA. Exhaled nitric oxide: a new lung function test. *Thorax* 1996;51:233-7.
12. Oğuzlügen İK, Türkteş H, Levent E, Erbaş D. Akut astma atağındaki hastalarda ekshale nitrik oksit ölçümü. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999; 47:259-64.
13. Massaro AF, Gaston B, Kita D et al. Expired nitric oxide levels during treatment of acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:800-803.
14. 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.
15. Kharitonov SA. Exhaled nitric oxide and carbon monoxide in asthma. *Eur Respir Rev* 1999; 9:68:212-8.
16. Oosterhoff Y, Hoogsteden HC, Rutgers B et al. Lymphocyte and macrophage activation in bronchoalveolar lavage fluid in nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:75-81.
17. Oosterhoff Y, Timens W, Postma DS. The role of airway inflammation in the pathophysiology of nocturnal asthma. *Clin Exp Allergy* 1995;25: 915-21.
18. Ho LP, Wood F, Robson A et al. Exhaled nitric oxide in asthmatics correlates with atopy and bronchial reactivity but not with steroids use or clinical control. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:A608.
19. Simpson A, Custovic A, Pipis S et al. Exhaled nitric oxide, sensitization and exposure to allergens in patients with asthma who are not taking

- inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:45-7.
20. Horvath I, Barnes PJ. Exhaled monoxides in asymptomatic atopic subjects. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1276-80.
 21. Gratiou Ch, Lignos M, Dassiou M, Roussos Ch. Influence of atopy on exhaled nitric oxide in patients with stable asthma and rinitis. *Eur Respir J* 1999;14:897-901.
 22. Türктаş H, Levent E, Oğuzülgen İK, Erbaş D. Effects of inhaled budesonide and nedocromil sodium on exhaled nitric oxide levels in mild asthmatic patients. *Gazi Medical Journal* 1998;9:167-71.
 23. Jatakanon A, Kharitonov SA, Lim S, Barnes PJ. Effect of differing doses of inhaled budesonide on markers of airway inflammation in patients with mild asthma. *Thorax* 1999;54:108-14.
 24. Kharitonov SA, Barnes PJ, O'Connor BJ. Reduction in exhaled nitric oxide after a single dose of nebulised budesonide in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:A799.
 25. Kharitonov SA, Jatakanon A, Lim S, et al. Dose-dependent reduction in exhaled nitric oxide in patients with asthma regularly treated with 100, 400 budesonide in double blind placebo controlled parallel group study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:A290.
 26. Kharitonov SA, Alving K, Barnes PJ. ERS Task Force Report :Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. *Eur Respir J* 1997;10:1683-93
 27. Silkoff PE. American Thoracic Society: 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.
 28. Alving K. Methodological aspects of exhaled nitric oxide measurements. *Eur Respir Rev* 1999;9:208-11.
 29. 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.
 30. Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA et al. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* 1998;53:91-5.
 31. Lim S, Jatakanon A, M John et al. Effects of inhaled budesonide on lung function and airway inflammation: assessment by various inflammatory markers in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:22-30.
 32. Lim S, Jatakanon A, Meah S et al. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in mild to moderately severe asthma. *Thorax* 2000;55:184-8.
 33. Kharitonov SA, Wells AU, O'Connor BJ et al. Elevated levels of nitric oxide in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1889-93.
 34. Kharitonov SA, Yates DH, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of normal human subjects with upper respiratory infections. *Eur Respir J* 1995;8:295-7.
 35. Wang CH, Liu CY, Lin HC, et al. Increased exhaled nitric oxide in active pulmonary tuberculosis due to inducible NO synthase upregulation in alveolar macrophages. *Eur Respir J* 1998;11:809-15.
 36. Paredi P, Kharitonov SA, Loukides S et al. Exhaled nitric oxide: a marker for disease activity in cryptogenic fibrosing alveolitis and fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *Chest* 1999;115:1352-6.
 37. Fisher AJ, Gabbay E, Small, T et al. Cross sectional study of exhaled nitric oxide levels following lung transplantation. *Thorax* 1998;53:454-8.
 38. Maziak W, Loukides S, Culpitt S, et al. Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:998-1002.
 39. Kharitonov SA. Exhaled nitric oxide and carbon monoxide in respiratory disease other than asthma. *Eur Respir Rev* 1999;9:68,223-6.
 40. Horvath I, Loukides S, Wodehouse T, et al. Increased levels of exhaled carbon monoxide in bronchiectasis: a new marker of oxidative stress. *Thorax* 1998;53:867-70.
 41. Uasuf CG, Jatakanon A, James A, et al. Exhaled carbon monoxide in childhood asthma. *J Pediatr* 1999;135:569-74.
 42. Horvath I, Donnelly LE, Kiss A, et al. Raised levels of exhaled carbon monoxide are associated with an increased expression of heme oxygenase-1 in airway macrophages in asthma: a new marker of oxidative stress. *Thorax* 1998;53:668-72.
 43. Yamara M, Sekizawa K, Ishizuka S, et al. Exhaled carbon monoxide levels during treatment of acute asthma. *Eur Respir J* 1999;13:757-60.
 44. Paredi P, Leckie MJ, Horvath I, et al. Changes in exhaled carbon monoxide and nitric oxide levels following allergen challenge in patients with asthma. *Eur Respir J* 1999;13:48-52.
 45. Yamaya M, Sekizawa K, Ishizuka S, et al. Increased carbon monoxide in exhaled air of subjects with upper respiratory tract infections. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:311-4.
 46. Antuni JD, Hodson ME, Kharitonov SA, Barnes PJ. Further increase in exhaled carbon monoxide during exacerbations in patients with cystic fibrosis is related to disease severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:A270.
 47. Paredi P, Shah PL, Montuschi P, et al. Increased carbon monoxide in exhaled air of patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1999;54:917-20.
 48. Horvath I, Loukides S, Wodehouse T; et al. Exhaled monoxides in patients with primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:A585.
 49. Culpitt SV, Paredi P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled carbon monoxide is increased in COPD patients regardless of their smoking habit. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:A787.
 50. Horvath I, Donnelly LE, Kiss A, et al. Combined use of exhaled hydrogen peroxide and nitric oxide in monitoring asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1042-6.
 51. Antczak A, Nowak D, Shariati B, et al. Increased hydrogen peroxide and thiobarbituric acid-reactive products in expired breath condensate of asthmatic patients. *Eur Respir J* 1997;10:1235-41.
 52. Culpitt SV, Russell REK. The measurement of hydrogen peroxide in airways disease. *Eur Respir Rev* 1999;9:68,246-8.
 53. Jöbsis Q, Raatgeep HC, Hermans PWM, Jongste JC. Hydrogen peroxide in exhaled air is increased in stable asthmatic children. *Eur Respir J* 1997;10:519-21.
 54. Loukides S, Horvath I, Wodehouse T, et al. Elevated levels of expired breath hydrogen peroxide in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:991-4.
 55. Dekhuijzen PNR, Aben KKH, Dekker I, et al. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:813-6.
 56. Montuschi P. Isoprostanes and other exhaled markers in respiratory diseases. *Eur Respir Rev* 1999;9:68,249-53.
 57. Montuschi P, Corradi M, Ciabattini G, et al. Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, in exhaled condensate of asthma patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:216-20.
 58. Montuschi P, Ciabattini G, Paredi P, et al. 8-isoprostane as a biomarker of oxidative stress in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1524-7.
 59. Olopade CO, Zakkar M, Swedler WI, Rubinstein I. Exhaled penthane levels in acute asthma. *Chest* 1997;111:862-5.