

# İnhalasyon Aspirin Uyarımının Aspirinle İndüklenebilen Astımlı Hastalarda Solunumla Dışarı Atılan Nitrik Oksit Üzerine Etkisi

EFFECT OF INHALATION ASPIRIN CHALLENGE ON EXHALED NITRIC OXIDE IN PATIENTS WITH ASPIRIN-INDUCIBLE ASTHMA

G. ROLLA,<sup>a</sup> A. Di EMANUELE,<sup>a</sup> L. DUTTO,<sup>a</sup> P. MARSICO,<sup>a</sup> F. NEBIOLO,<sup>a</sup> F. CORRADI,<sup>a</sup> L. BRUSSINO,<sup>b</sup> C. BUCCA<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Allergologia e Immunologia Clinica, Università di Torino and Ospedale Mauriziano Umberto I di Torino, Torino

<sup>b</sup>Department of Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Università di Torino, Torino, ITALY

© Rolla G, Di Emanuele A, Dutto L, Marsico P, Nebiolo F, Corradi F, Brussino L, Bucca C. Effect of Inhalation Aspirin Challenge on Exhaled Nitric Oxide in Patients with Aspirin-Inducible Asthma. *Allergy* 2004;59(8):827-832.

## Özet

**Giriş:** Astumda araşidonic asit metabolitleriyle nitrik oksit (NO) sentezi arasında karmaşık bir ilişki bildirilmiştir. İnhaled edilen aspirinin solunumla atılan fraksiyonel nitrik oksit (FENO) düzeyleri üzerindeki etkisi, aspirine toleranslı astım (ATA) ve aspirinle indüklenebilir astım (AİA)'ı olan hastalar ve normal kontroller üzerinde araştırılmıştır.

**Yöntemler:** FENO düzeyleri taban değer olarak, salin ve lizin-aspirin (L-ASA) bronşial uyarımı sonrası, 10 ATA hastası, 10 AİA hastası ve 10 sağlıklı kontrol üzerinde ölçüldü. AİA hastalar için (ortalama PD20FEV1 L-ASA):  $14.7 \pm 12.7$  mg) idi. Salin ve L-ASA uyarımı sonrası iki astmatik grupta balgam eozinofilleri sayıldı.

**Bulgular:** Astmatik hastaların taban FENO değerleri, anlamlı olarak kontrollerden daha yüksekti ( $29.7 \pm 6.8$ 'e karşı  $9.8 \pm 2.05$  ppb sırasıyla,  $p < 0.0001$ ). ATA ve AİA hastaları arasında PD20 FEV1 metakolin ve taban FENO değerleri bakımından bir fark bulunmadı. L-ASA inhalasyonu sonrası, FENO sadece AİA hastalarında anlamlı bir artış sergilerken, pik değerine bronkokonstriksiyondan 4 saat sonra ulaştı ( $31.1 \pm 6$ 'den  $43 \pm 4.8$  ppb,  $p < 0.001$ ). ATA hastalarında ve kontrollerde ise bir fark görülmedi. Balgamda eozinofiller L-ASA inhalasyonu sonrası AİA'lı hastalarda anlamlı bir artış gösterdi ( $8.1 \pm 2.7$ 'den  $11.1 \pm 2.8$ ,  $p < 0.005$ ) ve balgam eozinofillerindeki artışla ASA uyarımı sonrası FENO artışı arasında anlamlı bir ilişki vardı.

**Sonuç:** Solunumla dışarı atılan NO, ASA ile indüklenebilen astımlı hastalarda ASA maruziyeti sırasında eozinofilik havayolu inflamasyonu gösterebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Aspirinle indüklenebilir astım, solunumla dışarı atılan nitrik oksit, balgam eozinofilleri

## Abstract

**Background:** A complex relationship between arachidonic acid metabolites and nitric oxide (NO) synthesis has been reported in asthma. The effects of inhaled aspirin on fractional exhaled NO (FENO) in patients with aspirin-tolerant (ATA) and aspirin-inducible (AIA) asthma compared with normal controls have been investigated.

**Methods:** The FENO was measured baseline, after saline and lysine-aspirin (L-ASA) bronchial challenge in 10 patients with ATA and in 10 patients with AIA [mean (PD20FEV1 L-ASA):  $14.7 \pm 12.7$  mg], who had comparable age and baseline FEV1. Ten healthy subjects served as controls. Sputum eosinophils were counted after saline and after L-ASA challenge in the two groups of asthmatics.

**Results:** Asthmatic patients had baseline FENO significantly higher than controls ( $29.7 \pm 6.8$  vs  $9.8 \pm 2.05$  ppb respectively,  $p < 0.0001$ ). No difference was observed in methacholine PD20FEV1 and baseline FENO between ATA and AIA patients. After L-ASA inhalation, FENO increased significantly only in patients with AIA, reaching the peak value 4 h after bronchoconstriction (from  $31.1 \pm 6$  to  $43 \pm 4.8$  ppb,  $p < 0.001$ ), while no change was observed in patients with ATA and in controls. Sputum eosinophils increased significantly after L-ASA inhalation only in patients with AIA (from  $8.1 \pm 2.7$  to  $11.1 \pm 2.8$ ,  $p < 0.005$ ) and there was a significant relationship between the increase in sputum eosinophils and the increase in FENO after ASA challenge.

**Conclusion:** Exhaled NO may indicate eosinophilic airway inflammation during ASA exposure in patients with ASA inducible asthma.

**Key Words:** Aspirin inducible asthma, exhaled nitric oxide, sputum eosinophils

Turkiye Klinikleri J Allergy-Asthma 2004, 6: 109-116

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Giovanni ROLLA

Allergologia  
Ospedale Mauriziano Umberto I  
Largo Turati 62  
10128 Torino  
ITALY

Araşidonic asitin siklooksijenaz yolu (COX) ürünleri inflamatuvar süreçte ve astım patofizyolojisinde önemli rol oynarlar. Tromboksan A2, PGD2 ve PGF2 $\alpha$ , sadece bronkokonstriksiyona

yol açmakla kalmazlar, aynı zamanda havayolu damar geçirgenliğini ve reaktiviteyi de artırırlar.<sup>1,2</sup> Buna karşın, PGE2 az miktarda bronkodilatasyona yol açar ve ekzersiz ve allerjen uyarımıyla meydana gelen bronkokonstriksiyonu inhibe eder.<sup>3</sup> Solunumla atılan havadaki fraksiyonel nitrik oksit (NO) konsantrasyonu, astımlı hastalarda normal kontrollere göre artmıştır ve artmış solunumla atılan fraksiyonel nitrik oksit (FENO)'nun havayolu inflamasyonu ile ilişkili olduğu sanılmaktadır.<sup>4-7</sup> NO ve araşidonik asit metabolitleri arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır ve deneysel gözlemler ilişkili sonuçlar vermektedir. NO'nun COX üzerindeki pozitif ve negatif etkileri deneysel sistemlerde görülmüştür, ancak çalışılan hücre tipine bağlı olarak değişiklik göstermektedir.<sup>8</sup> Pankreatik adacık inflamasyonunda, NO, COX aktivasyonu yaparak prostaglandinlerin fazla üretimine yol açmaktadır ve uzun vadede NO üretimi inhibe edilmektedir.<sup>9</sup> Buna karşın, yakın zamanda elde edilen bulgular, COX inhibitörlerinin anti-inflamatuvar etkisinin NO sentetazın indüklenebilir formunun (iNOS) inhibe edilmesiyle oluştuğu lehinedir.<sup>10</sup> Normal ve astmatik hastalarda inhale edilen PGE2 ve PGF2 $\alpha$  hızlı bir şekilde FENO düzeylerini azaltmaktadır, bu özellikle astımlı hastalarda havayolu çapından bağımsız olarak gerçekleşmektedir.<sup>11</sup> İn hale edilen aspirinin prostaglandin üretimini inhibe ederek, FENO'yu etkileyip etkilemediğini araştırmak istedik. ASA'nın FENO üzerindeki etkisi normal deneklerde ve aspirine toleranslı astım (ATA)'lı hastalarda, aspirinle indüklenebilen astım (AİA)'ı olan hastalara göre farklı olabilir. AİA'lı hastalara aspirin verilmesi, lökotrien üretimini arttırmaktadır, bu ise doğrudan veya eozinofiller aracılığıyla NO üretimini arttırmaktadır.<sup>12-14</sup>

ASA'nın solunumla atılan NO düzeyi üzerindeki etkisini araştırmak için, ATA ve AİA hastalarında ASA inhalasyon uyarımı sırasında FENO düzeylerini ölçtük. Bunu yaparken, inhale edilen ASA'nın FENO'yu, prostaglandinlerin NO üretimi üzerindeki tonik inhibitör etkisini kaldırarak arttırdığını düşündük ve AİA hastalarında, lökotrien üretiminde daha fazla artış sağlayacağını varsaydık.

## Yöntemler

### Hastalar

Astım kliniğimizde refere edilen 10 ATA hastası ve AİA klinik öyküsü olan 10 hasta üzerinde çalıştık. AİA hastaları daha önce ASA inhalasyon uyarımına maruz kalmışlardı, bu onların ASA duyarlılığını açıkça ortaya koymuştu. Çalışmadan önce 2 ay içinde, tüm hastalara lizin aspirinle (L-ASA) inhalasyon provokatif testi yapıldı, aspirine duyarlı olanlarda ise 1 saniyedeki taban zorlu ekspiratuvar hacimde %20 düşüşe yol açan doz tespit edildi. Çalışma sırasında, AİA'lı hastalara tek doz L-ASA kullanılarak bronşial uyarım yapıldı, bu prelininer testteki son kümülatif doza tekbül etmekteydi. Hastaların hiçbiri sigara kullanmıyordu, klinik durumları stabildi, taban FEV1 değerleri tahmin edilenin %80'inden fazlaydı ve son 6 hafta içinde solunum yolu enfeksiyonu geçirmemişti. Tüm hastalara katıldıkları zaman metakolin bronşial uyarımı yapıldı. Hastalara steroid verilmemişti ve sadece duruma göre inhale  $\beta$ 2 agonistler ile tedavi edilmekteydiler. Her grupta 5 hasta ise perennial rinit nedeniyle intranasal steroidlerle tedavi ediliyordu (flutikazon propiyonat 200  $\mu$ g ve mometazon furoat 200  $\mu$ g günlük, sırasıyla 7 ve 3 hastada). Çalışmadan önce en az 8 saat boyunca, hiçbir inhale edilen adrenerjik ajan verilmemişti. AİA hastalarından 3'ü, ATA hastalarının ise 4'ü atopikti. Polen allerjisi olan hastaların çalışılması, polen mevsimi dışında gerçekleştirildi. 10 sağlıklı, sigara içmeyen, yaşça uygun birey ( $43 \pm 9.8$  yıl, 4'ü kadın olmak üzere) kontrol grubunu oluşturdu. Çalışma Kurumsal Etik Kurul tarafından onaylandı ve her hastadan yazılı bilgilendirilmiş onay formu alındı.

### Çalışma tasarımı

Hastalar ve kontroller laboratuvara 2 farklı günde, 7-10 günlük bir zaman dilimi boyunca geldiler. Normal salinli inhalasyon uyarımını 1 gün, L-ASA'lı uyarımı diğer gün aldılar. Kesin olarak, çift kör çalışma sadece kontroller ve ATA hastaları için mümkündü. AİA hastaları önce salin uyarımını aldılar ve prelininer testte taban değere göre FEV1'de %20'lik azalma yapan son L-ASA kümülatif dozundan oluşan tek dozu aldılar.<sup>15</sup>

Kontroller ve ATA hastalarında 128 mg'lık tek L-ASA dozu, L-ASA inhalasyon uyarımı için kullanıldı. FENO başlangıç 0.5, 1, 2, 4, 6 ve 24. saatlerde (uyarım sonrası) ölçüldü. Salin ve L-ASA uyarımlarından 6 saat sonra, astımlı hastalardan balgam elde edildi.

### Lizin-ASA bronşial uyarımı

L-ASA uyarımı standardize metoda göre yapıldı.<sup>16</sup> Kısaca, 1800 mg L-ASA (Flectadol, Maggioni-Winthop, İtalya) toz formunda, 200 mg glisin içerir şekilde her uyarım gününde 5 mL steril suyla hazırlandı. L-ASA solüsyonu 360 mg/mL olup, 200 mg/mL ASA'ya denkti. Artan dozlarda ASA, 0.5 mg'dan başlayarak nefes ile aktive edilen dozimetre (Mefar MB3; Markos, Brescia, İtalya) aracılığıyla 10 mL solüsyon derin bir nefes sırasında tatbik edilecek şekilde (AİA hastalarında) FEV1 düzeyinde en az %20 azalma görülene dek veya 128 mg'lık maksimal kümülatif doza ulaşılan kadar verildi. PD20FEV1 (FEV1'de %20 azalma sağlayacak doz) doz-yanıt logaritmik eğrisi üzerinde lineer interpolasyon noktalarını saptayarak bulundu.

Ardışık ASA dozları, her 30 dakikada bir inhale edildi ve FEV1 değerleri her doz sonrası 10, 20 ve 30. dakikalarda kompüterize su-yalıtımlı spinometre tarafından elde edildi (Baires II, Biomedin, İtalya).

### Metakolin bronşial uyarım

Metakolinle bronşial uyarım için standart bir işlem uygulandı.<sup>17</sup> Kısaca, metakolin nefesle aktive olan bir dozimetreden inhale edildi (Mefar, MB3, Markos, İtalya). Metakolin dozları, kademeli olarak, FEV1, taban değerinden %20 azalana kadar veya 1600 µg'lık maksimum doza ulaşana kadar 2 katına çıkarıldı. PD20FEV1 (FEV'de %20 azalmaya yol açacak doz), doz yanıt logaritmik eğrisi üzerinde lineer interpolasyon noktalarını saptayarak bulundu. FENO konsantrasyonları, taban değeri ve çalışma sonunda olmak üzere ölçüldü.

### Solunumla atılan NO'nun ölçümü

Solunumla atılan NO, kemilüminesans analizörü ile (280 NOA; Sievers Instruments, Boulder,

Co), ATS/ERS önerileri doğrultusunda ölçüldü.<sup>18</sup> Analizör günlük olarak NO filtresi (Siever Instruments) ile alınan havanın sıfır gaz kaynağı olarak kullanılması ve bir NO kalibreli gaz (100 ppb; Messer Italia, Collegno, Italy), üst nokta kalibrasyonu için kullanılarak gerçekleştirildi. Hastalara NO'suz hava solumaları söylendi ve yavaş bir ekspiratuvar vital kapasiteyi sabit akım (50 mL/s) ile bir dirence (10 mmHg) karşı gerçekleştirmeleri istendi, bu nazal NO'yu dışlamak için yapılmıştı. İki ardışık çoğaltılabilir kayıt, 2 dakikalık periyodlarda ölçüldü. NO konsantrasyonu (ppb olarak belirtilmiştir) için platonun ortalama değerleri (ekspirasyonun son kısmı) kaydedildi.

### Balgam indüksiyonu

Balgam indüksiyonu ve işleminden geçirilmesi standart yönteme göre yapıldı.<sup>19</sup> Kısaca, denekler 400 µg salbutamol soludular ve daha sonra 3 tepe akım manevrasını Mini-Wright tepe akımmetresiyle yaptılar. En iyi tepe ekspiratuvar akım hızı (PEFR), taban değer olarak kaydedildi. Balgam, hipertonic salin inhalasyonu ile indüklendi (%3 NaCl). Hipertonic aeroseller, bir Devilbiss Ultrameb 2000 ultrasonik nebulizör (Devilbiss Health Care, Somerset, PA) kullanılarak elde edildi ve maksimum çıkışa (4 mL/dakika) ayarlandı. İki dakikalık periyodlarda deneklerden ağızlarını tükürükten arındırıp bir kaba balgam çıkarmaları istendi. Balgam çıkarımı sonrası, PEFR kaydedildi. Denekler 12 dakika boyunca hipertonic salin soludular, bu işlem PEFR taban değerinde %20'lik düşüşe yol açmadıkça sürdürüldü.

### Balgamın işleminden geçirilmesi

Elde edilen balgam tartıldı ve 1:1 oranında seyreltildi (ağırlık/hacim). Seyreltilme işlemi için %0.1'lik ditiotriol (Sputolysin; Behring Diagnostics, Somerville, NJ, USA) kullanıldı. Numune elde edildikten sonra 37°C'de 15 dakika boyunca titreşimli su banyosuna alındı. Süspansiyonun 1 mL'lik hacmi, hücre sayımı ve diferansiyel sayım için ayrıldı. Toplam hücre sayımı hemositometre ile saptandı ve numune, normal salinle  $1.6 \times 10^5$  hücre/mL konsantrasyonunda seyreltilerek, sitospin slaytlarının hazırlanması için

hazırlandı. Slaytta 250 µL içeren santrifuj slaytları 800xg'de 6 dakika boyunca döndürüldü. Eozinofil, lenfosit, nötrofil, makrofaj, epitel hücresi ve skuamöz hücreler Diff-Quick üzerinde (spesimenlerin kaynağını bilmeyen bir araştırmacı tarafından boyanmış) tespit edildi. Her numune için, 300 skuamöz olmayan hücre sayıldı ve her hücre tipinin yüzdesi, toplam skuamöz olmayan hücrelerin yüzdesi olarak ifade edildi.

### İstatistikler

Uyarım protokolleri sırasında solunumla atılan NO'ya ilişkin veriler (taban değerlerinin yüzdesi olarak sunulmuştur, başka bir şekilde gösterilmediği takdirde) iki yönlü ANOVA (Graph Pad Yazılım, Inc, San Olego, CA) ile analiz edildi. Balgam eozinofilleri ve havayolu yanıtları, Student's paired T-testi ile değerlendirildi. Devamlı değişkenler arası ilişki lineer regresyon ile gözlemlendi.

### Sonuçlar

Hastaların klinik özellikleri Tablo 1 ve 2'de bildirilmiştir. AİA ve ATA hastaları arasında yaş, taban spinometrik veri, PD20FEV1 metakolin ve taban FENO bakımından fark yoktu.

AİA hastalarında, PD20FEV1 ASA  $14.7 \pm 12.7$  mg olup, FEV1'de ortalama azalma tabandan  $27 \pm 4.2$  idi. Tüm hastalar uyarımı iyi tolere ederken, 2 hasta 200 µg metrik doz inhaler (MDİ) salbutamola gereksinim gösterdi.

Astımlı hastaların taban FENO değerleri kontrollerden anlamlı olarak yüksekti ( $29.7 \pm 6.8$ 'e karşı  $9.8 \pm 2.05$  ppb sırasıyla,  $p < 0.0001$ ) (Şekil 1).

### Bronkoprovokasyon sonrası NO yanıtı

Taban FEV1 düzeyi, çalışma günlerinde AİA ve ATA hastalarında benzerdi. Salin inhalasyonu sonrası, FEV1'de ve FENO'da anlamlı bir değişik-

**Tablo 1.** Aspirine toleranslı astım hastalarının özellikleri.

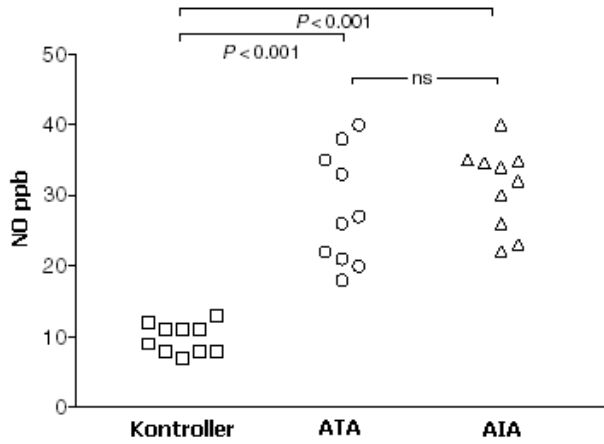
No	E/K	Yaş (yıl)	Atopi (E/H)	VK (% pr)	FEV1 (% pr)	FEV1/VK x 100	PD20FEV1 metakolin (µg)	FENO taban (ppb)
1	K	26	E	98	93	82	125	42
2	K	45	H	104	95	77	450	28
3	E	47	E	97	89	75	430	20
4	E	48	H	111	110	77	580	20
5	K	38	H	94	90	75	560	23
6	E	54	E	92	89	75	180	24
7	K	57	H	97	88	71	130	26
8	K	39	E	93	85	71	85	38
9	E	21	H	98	92	77	325	35
10	E	29	H	99	93	78	295	33
Ortalama		40.4		98.3	92.4	75.8	316	28.9
SD		12		5.6	6.8	3.2	183	7.7

VK: Vital kapasite; FEV1: Zorlu ekspiratuvar hacim (1. seviyede); FENO: Solunumla atılan fraksiyonel nitrik oksit; pr: Tahmini.

**Tablo 2.** Aspirin tarafından indüklenebilen astımlı hastaların özellikleri.

No	E/K	Yaş (yıl)	Atopi (E/H)	VK (% pr)	FEV1 (% pr)	FEV1/VK x 100	PD20FEV1 metakolin (µg)	FENO taban (ppb)	PD20FEV1 ASA (mg)
1	E	73	H	93	94	77	530	35	31
2	E	61	H	101	84	64	250	34	2
3	K	33	H	95	90	76	420	30	4
4	E	45	E	98	96	76	510	23	2
5	K	50	E	95	93	76	520	22	32
6	E	55	H	86	84	71	150	35	15
7	K	28	H	107	105	78	210	39	8
8	E	27	Y	101	98	78	520	25	24
9	K	30	H	95	88	75	250	35	22
10	K	42	H	101	90	76	390	33	17
Ortalama		44.4		97.2	92.2	74.7	375	31.1	15.7
SD		15.4		5.7	6.5	4.2	147	6.0	11.4

VK: Vital kapasite; FEV1: Zorlu ekspiratuvar hacim (1. seviyede); FENO: Solunumla atılan fraksiyonel nitrik oksit; pr: Tahmini.



**Şekil 1.** Fraksiyonel solunumla atılan nitrik oksit (FENO, ppb olarak) kontrollerdeki aspirine toleranslı astım hastalarındaki (ATA) ve aspirinle indüklenbilir astım (AİA) hastalarındaki düzeyi.

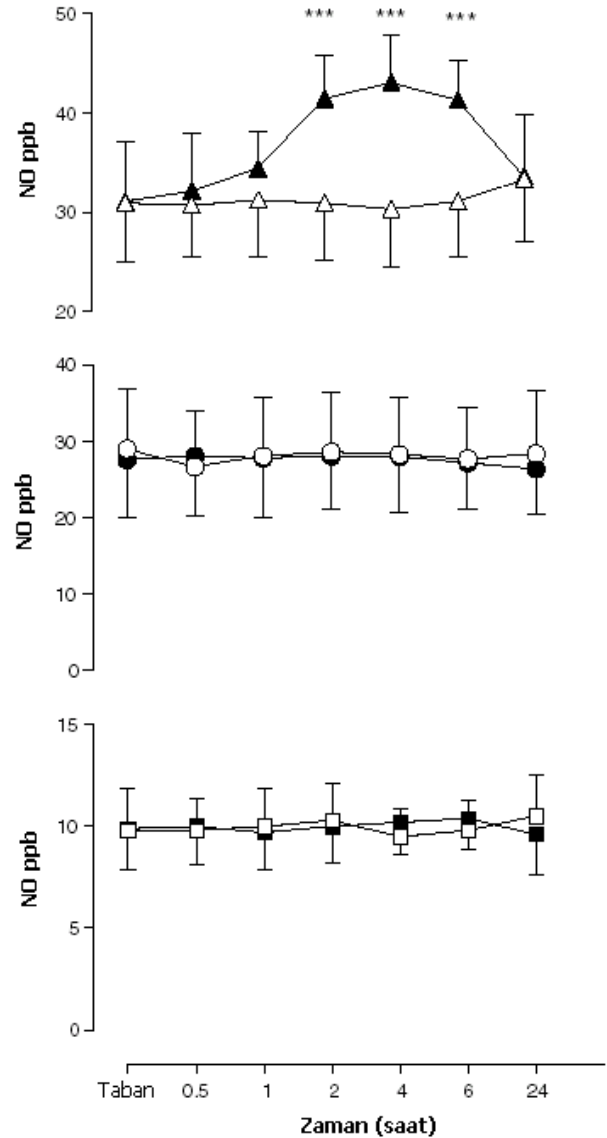
lik, her iki hasta grubu ve kontroller için görülmedi. L-ASA inhalasyonu sonrası, FENO'da ATA hastaları ve kontrollerde anlamlı bir değişiklik görülmedi (Şekil 2). Buna karşın, AİA hastalarında FENO'da anlamlı bir artış görüldü, bu artış ASA inhalasyonundan 2 saat sonra başladı ve 4. saatte tepe değerine ulaştı ( $43 \pm 4.8$  ppb,  $p < 0.001$ , taban değerlerle kıyaslandığında) FENO, 24 saat sonunda taban değerlerine dönerken, FEV1 ve ASA uyarımı sonrası 2 ve 4. saatlerde taban değerlerine döndü (Şekil 2, 3). FENO değişiklikleri, ASA sonrası, FEV1'deki maksimum azalmayla veya ASA eşığıyla ilişkili değildi.

### Balgam eozinofilleri

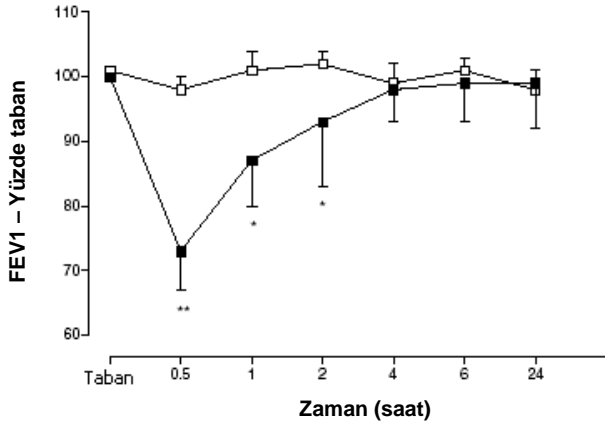
Balgam eozinofil düzeyi, anlamlı olarak değilse de, hafifçe, AİA hastalarında ATA hastalarına göre daha yüksek bulundu ( $8.1 \pm 2.7$  ve  $6.7 \pm 2.2$  sırasıyla). Tüm astımlılarda balgam eozinofilleri ve taban FENO arasında anlamlı korelasyon yoktu. AİA hastalarında L-ASA inhalasyon uyarımı sonrası, balgam eozinofillerinde anlamlı bir artış saptandı ( $8.1 \pm 2.7$ 'den  $11.1 \pm 2.8$ 'e ( $p < 0.005$ ). Fakat ATA hastalarında L-ASA inhalasyonu sonrası balgam eozinofillerinde anlamlı bir değişiklik görülmedi ( $6.7 \pm 2.2$ 'den  $7.2 \pm 1.7$ ). Balgam eozinofillerindeki artışla, FENO artışı arasında hafif bir korelasyon gözlemlendi ( $r = 0.64$ ,  $p < 0.05$ ) (Şekil 4).

## Tartışma

Aspirin inhalasyonu, solunumla atılan NO düzeylerinde AİA'lı hastalarda anlamlı bir artışa yol açtı. Hem normal kontroller hem de ATA'lı astım hastaları, ASA uyarımı sonrası FENO'da, önceki gözlemin aksine, anlamlı artış sergilemediler.<sup>20</sup> FENO artışının zamana göre seyri, ASA uyarımlı

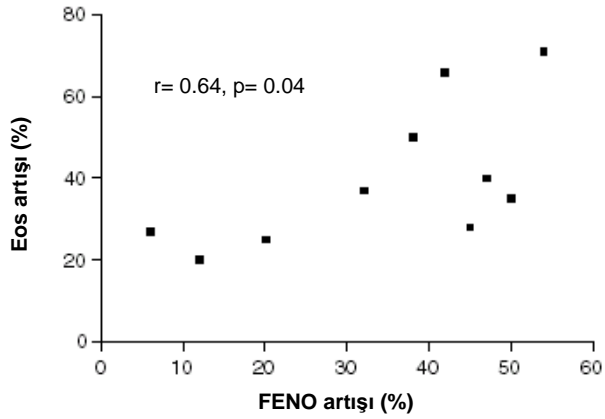


**Şekil 2.** Fraksiyonel solunumla atılan nitrik oksit (FENO, ppb olarak) ortalama değerleri, kontrol olgularında (kare), aspirin toleranslı astım olgularında (ATA, daire) ve aspirinle indüklenbilir astım (AİA, üçgen) olgularında, plasebo (açık semboller) ve lizin aspirin (L-ASA, kapalı semboller) inhalasyon uyarımı sırasında gösterilmiştir. \*\*\* $p < 0.001$ , taban değerle kıyaslanarak.



Şekil 3. FEV1'de aspirin (ASA) inhalasyonu uyarımı sonrası meydana gelen değişiklik aspirinle indüklenbilir astımı olan olgularda görülmektedir.

\*\*p< 0.001, \*p< 0.01



Şekil 4. Aspirinle indüklenbilir astım hastalarında, aspirin (ASA) inhalasyonu uyarımı sonrası balgam eozinofillerindeki artışla (taban değerini üzerindeki yüzde), fraksiyonel solunumla atılan nitrik oksit (FENO, taban değerini üzerindeki yüzde) artışı arasındaki ilişki görülmektedir.

bronkokonstriksiyondan 2 saat sonra artmaya başlamak ve 4. saatte tepe değere ulaşmak şeklindeydi. Bu süreçle havayoluna eozinofil rekürtmanının gerçekleştiği sanılmaktadır. Gerçekten, AİA hastalarında ASA uyarımı sonrası, balgam eozinofillerindeki artışla FENO artışı arasında anlamlı bir ilişki vardı. Aspirin uyarımının BAL sıvısında eozinofilleri arttırdığı bilinmektedir, bu muhtemelen sisteinil-lökotrienlerin düzeyindeki kısa süreli ve ani artıştan kaynaklanmaktadır.<sup>21</sup> Bu artış, aspirine duyarlı hastalarda ASA tatbikinden hemen sonra meydana gelmektedir.<sup>12</sup> Daha önceki çalış-

malarda, solunumla dışarı atılan NO ile uyarılmış balgam çıkarımındaki eozinofil sayısı arasında bir ilişki olduğu, hem sadece  $\beta 2$  agonist kullanan astımlılarda, hem de inhale edilen idame steroid tedavisini azaltmakla, astımda hafif kötüleşme gösteren bir grup astımlıda gösterilmiştir.<sup>14,22</sup> Hastalarımızda, taban verileri itibarıyla balgam eozinofilleri ve solunumla atılan NO düzeyleri arasında anlamlı bir bağlantı gözlemedik. Fakat hastalarımızdan bazıları çalışmaya dahil olduklarında idame tedavisi olarak intranasal kortikosteroid kullanmakta idiler. Lökotrienler, solunumla atılan NO ile ilişkili oldukları sanılan proinflatuvar moleküller olup, bazı yayınlarda sisteinil-lökotrien antagonistlerinin verilmesi FENO'yu azaltır ve FENO'nun inhale steroid dozundaki azalma sonrası artışını önler.<sup>13</sup> Hastalarımızda eozinofillik havayolu inflamasyonu ile daha fazla uyumludur. Lökotrienlerin, NO sentezi ve salınımı üzerindeki etkisi buna göre daha arka planda kalmaktadır. Bu hipotezle uyumlu olarak, yakın zamanda astımlı hastalarda lökotrien E<sub>4</sub> inhalasyonunun solunumla atılan NO düzeyini etkilemediği bildirilmiştir.<sup>23</sup> Teorik olarak, FENO artışındaki gecikme kısmen ASA inhalasyonu ile indüklenen bronkokonstriksiyonun, solunumla atılan NO miktarını azaltmasıyla açıklanabilir. Solunumla atılan NO'nun azalması bronkokonstriksiyondan kısa bir süre sonra, hem histamin gibi doğrudan uyanma, hem de astımda adozin ve hipertonic salin gibi indirekt uyanlara yanıt olarak ortaya çıkabilir.<sup>24</sup> ASA sonrası FENO artışının, prostoglandinlerin NO sentezini frenleyici etkisiyle baskılamasına bağlı olma olasılığı düşüktür.<sup>9</sup> Prostaglandinler sürekli olarak üretilmekte ve solunum yollarındaki pek çok hücre tarafından bir çok uyarana, inflamatuvar veya mekanik olsun, yanıt olarak salınmaktadır. Astım hastalarındaki BAL prostoglandin düzeyleri, ASA duyarlılığından bağımsız olarak, normal kontrollerden daha yüksek olarak bildirilmiştir.<sup>25</sup> Her ne kadar, prostoglandinler, solunumla atılan NO düzeyini hem normal, hem de ATA hastalarında azaltsa da, biz prostoglandin sentezini bloke etmenin ASA inhalasyonu ile sağlanabileceği gibi, AİA'lı hastalarda solunumla atılan NO düzeyine katkıda bulunabileceğini sanmıyoruz.<sup>11</sup> Çünkü FENO'da

ASA sonrası artış, ne kontrollerde ne de ATA'lı hastalarda görülmemiştir.

Sonuç olarak, ASA ile havayolu uyarımı, yalnızca AİA'lı hastalarda solunumla atılan NO düzeyinde artışa sebep olmaktadır. ASA uyarımı sonrası, solunumla atılan NO düzeyindeki artışın gecikme paterni, allerjen uyarımı sonrasındaki patern ile oldukça benzerdir.<sup>26</sup> Bunlarda solunumla atılan NO miktarı geç yanıt zamanında artış göstermektedir. Eozinofillerin solunum yolunda yoğunlaşması, AİA'lı astım hastalarında solunumla atılan NO miktarındaki artışın açıklaması olabilir. Bulgularımızın klinik yorumu şöyle olabilir: Solunumla atılan NO, ASA maruziyeti sırasında havayolu inflamasyonunu gösterebilir. Solunumla atılan NO'nun artması ve taban değerinden yüksek kalması, onu spinometrinin normale döndüğü durumlarda, havayolu inflamasyonunu değerlendirmek için kullanışlı ve non-invazif bir yöntem olarak ön plana çıkarmaktadır.

#### KAYNAKLAR

- Matsuoka T, Hirata M, Tanaka H, Takahashi Y, Murata T, Kabashima K, et al. Prostaglandin D2 as a mediator of allergic asthma. *Science* 2000;287:2013-6.
- Smith AP, Cuthbert MF, Dunlop LS. Effects of inhaled prostaglandins E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub> and F<sub>2a</sub> on the airway resistance of healthy and asthmatic man. *Clin Sci Mol Med* 1975;48:421-30.
- Pavord ID, Tattersfield AE. Bronchoprotective role for endogenous prostaglandin E<sub>2</sub>. *Lancet* 1994;344:436-8.
- Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide exhaled air of asthmatic patients. *Eur Respir J* 1993;6:1368-70.
- Kharitonov SA, Yates DH, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994;343:133-5.
- Lim S, Jatakanon A, Meah S, Oates T, Chung KF, Barnes PJ. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in mild to moderately severe asthma. *Thorax* 2000;55:184-8.
- Van den Toorn LM, Overbeek SE, de Jongste JC, Leman K, Hoogsteden HC, Prins JB. Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2107-13.
- Perez-Sala D, Lamas S. Regulation of cyclooxygenase-2 expression by nitric oxide in cells. *Antioxid Redox Signal* 2001;3:231-48.
- McDaniel ML, Kwon G, Hill JR, Marshall CA, Corbett JA. Cytokines and nitric oxide in islet inflammation and diabetes. *Proc Soc Exp Biol Med* 1996;211:24-32.
- Amin AR, Vyas P, Attur M, Leszczynska-Piziak, Patel IR, Weissmann G, et al. The mode of action of aspirin-like drugs: effect on inducible nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:7926-30.
- Kharitonov SA, Sapienza MA, Barnes PJ, Chung KF. Prostaglandins E<sub>2</sub> and F<sub>2a</sub> reduce exhaled nitric oxide in normal and asthmatic subjects irrespective of airway caliber changes. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1374-8.
- Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:5-13.
- Bisgaard H, Loland L, Anhoj J. NO in the exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1227-31.
- Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA, Chung KF, Barnes PJ. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and metacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* 1998;53:91-5.
- Sestini P, Pieroni MG, Refini RM, Robuschi M, Gambaro G, Spagnotto S, et al. Time-limited protective effect of inhaled furosemide against aspirin-induced bronchoconstriction in aspirin sensitive asthmatics. *Eur Respir J* 1994;7:1825-9.
- Melillo G, Balzano G, Bianco S, Dahlen B, Godard PH, Kowalsky ML, et al. Oral and inhalation provocation tests for the diagnosis of aspirin-induced asthma. *Allergy* 2001;56:899-911.
- Chai H, Farr RS, Froehlich LA, Mathison DA, McLean JA, Rosenthal RR, et al. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 1975;56:323-7.
- Silkoff PE, Drazen JM, Gaston BJ, Holden W, Metha S. Recommendations for standardized procedures for the on-line 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.
- Fahy JV, Liu J, Wong H, Boushey HA. Cellular and biochemical analysis of induced sputum from asthmatic and from healthy subjects. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1126-31.
- Kharitonov SA, Sapienza MM, Chung KF, Barnes PJ. Prostaglandins mediate bradykinin-induced reduction of exhaled nitric oxide in asthma. *Eur Respir J* 1999;14:1023-7.
- Szczeklik A, Sladek K, Dworski R, Nizankowska E, Soja J, Sheller J, et al. Bronchial aspirin challenge causes specific eicosanoid response in aspirin-sensitive asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1608-14.
- Jatakanon A, Lim S, Barnes PJ. Changes in sputum eosinophils predicts loss of asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:64-72.

23. Deykin J, Belostotsky O, Hong C, Massaro AF, Lilly CM, Israel E. Exhaled nitric oxide following leukotriene E<sub>4</sub> and methacholine inhalation in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1685-9.
24. De Gouw HWFM, Hendriks J, Woltman AM, Twiss IM, Sterk PJ. Exhaled nitric oxide (NO) is reduced shortly after bronchoconstriction to direct and indirect stimuli in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:315-9.
25. Liu MC, Blecker ER, Lichtenstein LM. Evidence for elevated levels of histamine, prostaglandin D<sub>2</sub>, and other bronchoconstricting prostaglandins in the airways of subjects with mild asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:126-32.
26. Kharitonov SA, O'Connor BJ, Evans DJ, Barnes PJ. Allergen-induced late asthmatic reactions are associated with elevation of exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1894-9.

---

*Orijinal İngilizce şeklinden Türkiye Klinikleri tarafından tercüme edilmiştir. Türkçeye tercümesinin doğruluğundan Türkiye Klinikleri sorumludur, Blackwell Publishing Ltd. sorumluluk kabul etmemektedir.*

*Translated by Türkiye Klinikleri Publishing House from the original English language version. Responsibility for the accuracy of the translation in the Turkish language rests solely with Türkiye Klinikleri Publishing House and is not the responsibility of Blackwell Publishing Ltd.*

*To cite any of the material contained in this translation, in English or in translation, please use the full English reference at the beginning of each article. To reuse any of the material, please contact the original copyright holder, Blackwell Publishing.*