

5. BRONŞ PROVOKASYON TESTLERİ

Doç. Dr. Tunçalp DEMİR

Çevreden inhalasyon yoluyla alınan iritan ajanlara karşı solunum yollarında bir savunma yanıtı oluşur. Bu yanıtın ilk aşaması öksürük ile iritanların dışarıya atılmasına çalışılması, ikinci aşama ise bronkokonstrüksiyon ile iritanların distal hava yollarına gelmesinin engellenmesidir. Bronş aşırı duyarlılığı ise değişik uyarılara karşı hava yollarının verdiği abartılı bronkokonstriktör yanıttır. Bronş aşırı duyarlılığının saptanmasında ise bronş provokasyon testleri kullanılır.

En son yayınlanan GINA raporunda astım; kronik hava yolu inflamasyonu, bronş aşırı duyarlılığı ve diffüz, reversibl hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Bronş aşırı duyarlılığı astım için önemli bir risk faktörü oluşturmakta ve genetik özellik göstermektedir. Bu genetik özellik serum IgE düzeyi ve hava yolu inflamasyonu ile de yakından ilişkilidir. Bronş aşırı duyarlılığını düzenleyen genin 5q kromozom üstünde ve serum IgE düzeylerini düzenleyen majör lokusun yakınında olduğu gösterilmiştir. Hava yolu aşırı duyarlılığından sorumlu mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte, hava yolu düz kaslarının değişmiş davranış biçiminin bundan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Klinikte bronş provokasyon testleri en sık astımın tanı ve ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Bronş provokasyon testleri yüksek duyarlılık ve yüksek negatif prediktif değerlerinden dolayı astımın dışlanmasında oldukça değerli iken, görece düşük pozitif prediktif değer ve orta derece özgüllüğünden dolayı tanı koydurucu değeri düşüktür. Astımla uyumlu semptomları olan ancak normal solunum fonksiyon testleri saptanan hastalarda bronş aşırı duyarlılığının saptanması tanıya yardımcı olabilmektedir.

Amerikan Toraks Derneği'nin 1999 kılavuzunda;

1. Soğuk havayla karşılaşma,
2. Egzersiz sonrası,
3. Solunum sistemi enfeksiyonları sırasında,
4. İş yerindeki inhaler etkenlere maruziyet sonrası ve
5. Astım oluşturabilen her türlü uyarıcı ya da allerjenle karşılaşma sonrası, astımı düşündüren wheezing, dispne, göğüste sıkışma hissi ve öksürük gibi semp-

tomların bulunması bronş provokasyon testlerinin yapılması için endikasyon oluşturmaktadır:

Test öncesi astım olasılığının yüksek olması, bronş provokasyon testlerinin tanı koydurma olasılığını artırmaktadır. Metakolin provokasyon testinin optimal tanı değeri (en yüksek pozitif ve negatif prediktif değerlerin toplamı), pretest astım olasılığının %30-70 arasında olduğu durumlarda saptanmaktadır. Yine de alerjik rinit, kistik fibroz, bronşektazi ve KOAH'ta da bronş hiperreaktivitesinin pozitif olabileceği unutulmamalıdır.

Kullanılacak ajanlar:

Bronş povokasyon testleri kullanılacak uyarana göre spesifik, nonspesifik ve egzersiz bronş provokasyon testleri olarak ayrılır. Kişinin duyarlı olduğu bilinen ya da düşünülen allerjen ya da aspirin, gıdalar, gıda katkıları gibi nonimmüno- lojik ajanlarla yapılan testlere spesifik bronş provokasyon testleri denir. Spesifik provokasyon testlerinde statusa kadar giden ciddi astım krizleri oluşabileceğinden bu testlerin rutin klinik kullanımda yeri yoktur. Ancak özel laboratuvar koşullarında ve daha çok deneysel amaçlı kullanılır. Soğuk hava, nonizotonik solüsyonlar, lökotrien C₄, D₄ ve E₄, prostoglandinler, adenozin mono fosfat, bradikinin, taşikinin, serotonin, histamin ve metakolin bronş provokasyonuna yol açabilen nonspesifik ajanlardır. Bu nonspesifik ajanlar içinde standardizasyonu yapılmış ve rutin kullanıma girmiş olanlar histamin ve metakolindir. 2002 GINA raporunda astım tanısında histamin, metakolin ve egzersiz provokasyon testlerinin yapılabileceği belirtilmiştir. Metakolin ve histamin genellikle birbirlerine yakın dozlarda bronkokonstrüksiyon oluştururlar. Ancak histamin ile baş ağrısı, flushing ve ses kısıklığı gibi yan etkilerin daha çok olması ve histaminin tekrarlanabilirliğinin daha düşük olması nedeniyle günümüzde metakolin daha çok önerilmekte ve kullanılmaktadır. Amerikan Toraks Derneği de 1999 yılında metakolin ve egzersiz provokasyon testleri ile ilgili kılavuz yayınlamıştır. Metakolin vücutta normal olarak bulunan asetilkolinin sentetik bir türevidir. Metakolinin etkisi atropin gibi antikolinergik ilaçlarla engellenebilir.

Bronş provokasyon testlerinin genel prensibi bronş aşırı duyarlılığına yol açan bir maddenin gittikçe artan dozlarda verilmesi ve bu arada FEV₁'deki düşmenin izlenmesidir. FEV₁'de %20 düşme olduğunda ya da planlanan en yüksek doza ulaşılmamasına karşın düşme olmadığında test sonlandırılır. Provoke olan olgular- da sonuçlar uygulanan protokole göre provokatif doz (PD₂₀) ya da provokatif konsantrasyon (PC₂₀) olarak verilir.

Kontrendikasyonlar:

Bronş provokasyon testleri sırasında ciddi yan etki görülme olasılığı oldukça düşüktür. Örneğin 1000 KOAH'lı olgu üzerinde yapılan bir çalışmada, olguların

Tablo 1. Metakolin Provokasyon Testi için Kontrendikasyonlar (1)**a. Mutlak**

- Ağır obstrüksiyon ($FEV_1 < \%50$ predikte ya da < 1.0 L)
- Son 3 ayda geçirilmiş MI ya serebral atak
- Kontrolsüz hipertansiyon (sistolik > 200 mmHg, diastolik > 100 mmHg)
- Aort anevrizması

b. Görece

- Orta derece obstrüksiyon ($FEV_1 < \%60$ predikte ya da < 1.5 L)
- Geçerli spirometre yapamayacak durumda olmak
- Gebelik
- Süt emzirme
- Kolinesteraz inhibitörü kullanımı (Miyastenia Gravis)

üçte ikisinde hiçbir semptom gelişmezken, üçte bir olguda, öksürük, nefes darlığı, wheezing ve baş ağrısı gibi semptomlar ortaya çıkmıştır. Test sonrası günlerde semptomun ortaya çıktığı olgu sayısı ise yalnızca 3 olmuştur. Ancak bronş provokasyon testi sırasında FEV_1 'de dramatik düşmeler görülebilmekte ve başlangıç FEV_1 'i düşük olan olgularda bu risk daha da artmaktadır. Bu nedenle bronş obstrüksiyonu provokasyon testleri açısından kontraendikasyon oluşturmaktadır. Ayrıca zaten obstrüksiyonu olan bir hastada tanınal amaçlı provokasyon testi yapmanın bir anlamı da yoktur. Metakolin provokasyon testine bağlı olarak gecikmiş ya da uzamış yanıtın ortaya çıkışı ise çok nadirdir. Ancak yine de provokasyon testine bağlı olarak yaşamı tehdit edebilecek ağır bronkospazm gelişme olasılığı her zaman mevcuttur. Spesifik antijen ve distile su ile yapılan provokasyon testlerine bağlı olarak gelişen ölüm olayları bildirilmiştir.

Astıma uygun klinik semptomları olan ve hava yolu obstrüksiyonu saptanan olgularda reversibilitenin bakılması provokasyon testinden çok daha akılcıdır.

Bronş obstrüksiyonu dışında, bazı kardiyovasküler olaylar, gebelik ve kolinesteraz inhibitörü kullanımı da bronş provokasyon testleri için kontrendikasyon oluşturmaktadır (Tablo 1).

Provokasyon testleri, testi uygulayan teknisyen açısından da risk oluşturabilmektedir. Özellikle astımı olan teknisyenlerde test sırasında bronkokonstrüksiyon gelişme olasılığı artmaktadır. Metakolin provokasyon testi sırasında uygulayıcıların yaklaşık %20'sinde semptom geliştiği bildirilmiştir. Bu nedenle astım öyküsü olanların bronş provokasyon testi yapılan laboratuarlarda çalışmaması gerekir.

Test öncesi dikkat edilmesi gerekenler

Testin sonucunu etkileyebildikleri ve özellikle de yanlış negatif sonuçlara neden olabildiklerinden dolayı bronkodilatörler başta olmak üzere bazı ilaçların test yapılmadan uygun bir süre önce kesilmiş olması gerekir (Tablo 2).

Tablo 4. Beş Soluk Dozimetre Yöntemi için Metakolin Solüsyonu Hazırlanması (1)

	Metakolin	%0.9 NaCl	Dilüsyon
A	100 mg	6.25 ml	16 mg/ml
B	3 ml A solüsyonu	9 ml	4 mg/ml
C	3 ml B solüsyonu	9 ml	1 mg/ml
D	3 ml C solüsyonu	9 ml	0.25 mg/ml
E	3 ml D solüsyonu	9 ml	0.0625 mg/ml

Kontrol solüsyonu kullanımı:

Teste bir kontrol solüsyonu (izotonik sodyum klörür) ile başlanması konusu tartışmalıdır. ATS konsensusunda da kullanımı kesin olarak önerilmemiştir. Testler sırasında hastaların yalnızca %1'inin kontrol solüsyonu ile provoke olduğu bildirilmektedir. Ayrıca kontrol solüsyonuna pozitif yanıtın klinik önemi de net değildir. İş yükü yoğun laboratuvarlarda kontrol grubunun kullanılmasının iş yükünü arttıracığı da göz önüne alınmalıdır. Eğer kontrol solüsyonu kullanılacaksa, kontrol solüsyonu sonrası elde edilen FEV₁ referans olarak kullanılmalıdır.

Protokoller:

Bronş provokasyon testi için bir çok protokol bulunmakla birlikte ATS iki protokolden birinin kullanımını önermektedir. Bunlar iki dakika tidal soluk yöntemi ve beş soluk dozimetre yöntemidir. Aşağıdaki yöntemler ATS konsensusuna göre anlatılacaktır.

1. İki dakika tidal soluk yöntemi

- Öncelikle kullanılacak olan 10 değişik metakolin konsantrasyonu (0,03-0,06-0,125-0,25-0,50-1-2-4-8-16 mg/ml) ayrı kaplarda hazırlanıp, buzdolabında saklanır.
Başlangıçta kontrol solüsyonu kullanımı ise opsiyoneldir.
- Teste başlamadan 30 dakika önce solüsyonlar buzdolabından çıkarılıp oda sıcaklığında ısınması sağlanır. Daha sonra uygulanacak en düşük konsantrasyondaki solüsyondan 3 ml steril enjektör ile nebulizere konulur.
- Hastaya ilk spirometrik test yaptırılıp %20 düşüşe karşılık gelen sınır FEV₁ değeri saptanır. (Başlangıç FEV₁x %80)
- Hastanın nebulizatörden 2 dakika boyunca rahat ve doğru soluk alıp vermesi sağlanır.
- Nebulizasyondan 30-90 sn sonra spirometre tekrarlanır. Hastanın her sefer kabul edilebilir bir test yapması sağlanmalıdır (en çok 3-4 kez tekrarlanır). Metakolinin kümülatif etkisinin elde edilebilmesi için iki konsantrasyon arasındaki sürenin 5 dakikayı geçmemesi sağlanmalıdır.
- FEV₁'de %20 veya üzerinde düşme olmazsa, nebulizere bir sonraki kon-

santrasyondaki solüsyon konur ve işlem en yüksek doza kadar tekrarlanır. Nebulizerde kalan solüsyonlar tekrar kullanılmamalıdır.

- FEV₁'de %20 veya üzerinde düşme olduğunda test sonlandırılır, hastanın semptom ve bulguları not edilir ve hastaya salbutamol inhale ettirilir. Yaklaşık 10 dakika sonra test tekrar edilip obstrüksiyonun düzelip düzelmediği belirlenir.

2. Beş soluk dozimetre yöntemi

- Bu yöntemde iki dakika tidal soluk yönteminden farklı olarak 5 değişik konsantrasyonda (0.0625-0.25-1-4-16 mg/ml) solüsyon hazırlanır ve her seferinde dozlar iki kat değil dört kat artırılır. Sadece tanısal amaçlı yapılan testlerde bunun bir olumsuzluk yaratmadığı ve iş yükünü azalttığı bildirilmektedir. Özellikle ilaç çalışmaları için ve astımlı hastada tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi düşünüldüğünde dozun iki kat artırılarak gidilmesi daha uygun olacaktır.

Kontrol solüsyonu kullanımı burada da opsiyoneldir.

- Yine teste başlamadan 30 dakika önce solüsyonlar buzdolabından çıkarılıp oda sıcaklığında ısınması sağlanır ve ilk dozdan 2 ml nebulizere konur.
- Hastanın burun klibi takılı iken rezidüel volüm düzeyinden yavaş ve derin nefes alması (5 sn kadar) ve nefesini yine yaklaşık 5 sn tutması sağlanmalıdır. Bu işlem 5 kez tekrarlanmalı ve toplam sürenin de 2 dakikayı geçmemesine dikkat edilmelidir.
- Nebulizasyondan sonraki 30-90 sn içinde spirometrik ölçüm tekrarlanır.
- Hastada %20'lik FEV₁ düşüşü olunca ya da en yüksek konsantrasyona ulaşıncaya test sonlandırılır. Provoke olan olgulara salbutamol inhale ettirilip 10 dakika sonra test tekrarlanır.

Her iki yöntemde de görüleceği gibi kullanılan en yüksek metakolin konsantrasyonu 16 mg/ml dir. 32 mg/ml konsantrasyonda metakolin kullanımı ise opsiyoneldir. Genelde yalnızca araştırma amaçlı kullanımı önerilmektedir. Bu değerin üzerindeki konsantrasyonlarda normal olgularda da bronkokonstrüksiyon gelişebilmektedir (Tablo 5).

Tablo 5. Bronş Aşırı Duyarlılığının Derecesi

PC ₂₀ (mg/ml metakolin)	Bronş aşırı duyarlılığı
>16	Normal
4-16	Sınırdaki bronş aşırı duyarlılığı
1-4	Hafif bronş aşırı duyarlılığı
<1	Orta-ağır bronş aşırı duyarlılığı

TEST SONUCU

Testin sonunda başlangıca ya da kontrol solüsyonu sonrasında göre FEV₁'deki değişim hesaplanır ve %20'den fazla FEV₁ düşüşü saptanırsa buna yol açan PC₂₀ bulunur. Eğer 16 mg/ml konsantrasyonda %20 FEV₁ düşüşü saptanmazsa sonuç PC₂₀ > 16 mg/ml şeklinde verilir.

$$PC_{20} = \text{antilog} \left\{ \log C_1 + \frac{(\log C_2 - \log C_1)(20 - R_1)}{R_1 - R_2} \right\}$$

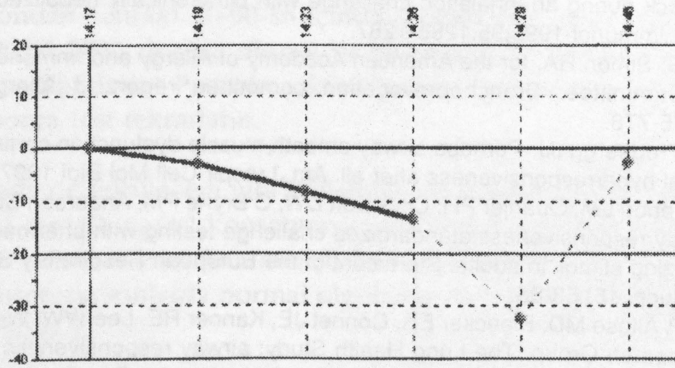
C₁= Sondan ikinci metakolin konsantrasyonu

C₂= %20 düşüşe yol açan son metakolin konsantrasyonu

R₁= C₁ sonrası FEV₁ düşüşü (%)

R₂= C₂ sonrası FEV₁ düşüşü (%)

Bir çok spirometre FEV₁'deki değişimi grafik olarak verebilmektedir (Şekil 1). Bunun sonuca eklenmesi yararlı olacaktır. Ayrıca test sırasında oluşan öksürük, göğüste sıkışma hissi, wheezing, nefes darlığı gibi semptomlar belirtilmeli ve provoke olan hastalarda bronkodilatör uygulaması sonrası elde edilen değerler eklenmelidir.



FEV1 Threshold : -20 % ergibt Threshold dose: 0.4950 mg/ml

Time	Medication	FEV1	FEV1/FVC	FEF50	Roc	RAWtot	sRAWtot
	Reference:	4.22	83	5.45	0.30	0.30	0.66
14:17		3.71 = 88 %ref	79 = 95 %ref	3.97 = 73 %ref	= %ref	= %ref	= %ref
14:19	Kontrol doz	3.59 = 85 %ref	75 = 90 %ref	3.57 = 65 %ref	= %ref	= %ref	= %ref
14:23	Metacholin 0.0625 mg/ml	3.40 = 81 %ref	71 = 86 %ref	3.10 = 57 %ref	= %ref	= %ref	= %ref
14:26	Metacholin 0.25 mg/ml	3.20 = 76 %ref	69 = 83 %ref	2.38 = 44 %ref	= %ref	= %ref	= %ref
14:29	Metacholin 1 mg/ml	2.49 = 59 %ref	67 = 81 %ref	1.82 = 33 %ref	= %ref	= %ref	= %ref
14:46	Post	3.60 = 85 %ref	76 = 91 %ref	3.86 = 71 %ref	= %ref	= %ref	= %ref

• Şekil 1.

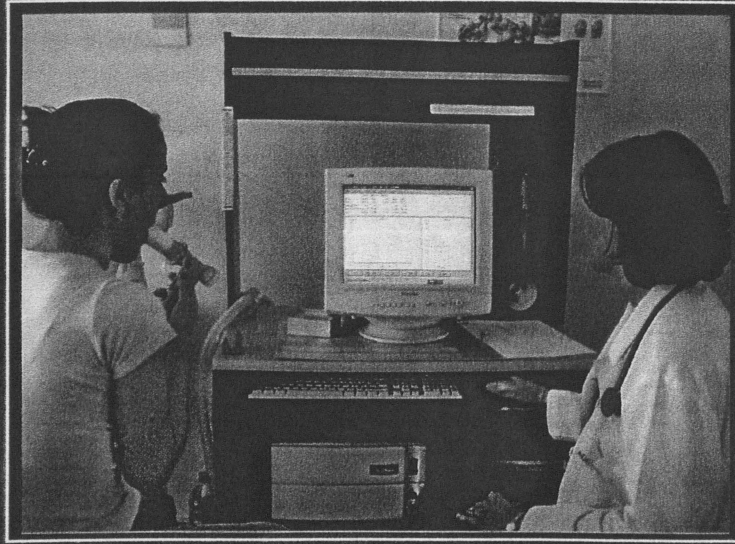
KAYNAKLAR

1. American Thoracic Society. Guidelines for metacholine and exercise challenge testing-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309-29.
2. Cain H. Bronchoprovocation testing. *Clin Chest Med* 2001;22:651-659.
3. Fish JE. Bronchial challenge testing. In E. Middleton (ed) *Allergy: Principles and Practice*, 5th ed. Mosby-Year Book St Louis 1998: 454-64.
4. Van Haren EH, Lammers JW, Festen J, Heijerman HG, Groot CA, van Herwaarden CL. The effects of the inhaled corticosteroid budesonide on lung function and bronchial hyperresponsiveness in adult patients with cystic fibrosis. *Respir Med* 1995;89:209-214.
5. Higgins BG, Britton JR, Chinn S, Jones TD, Vathenen AS, Burney PGJ, Tattersfield AE. Comparison of histamine and metacholine for use in bronchial challenge tests in community studies. *Thorax* 1988;43:605-610.
6. NIH/NHLBI Workshop Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NIH Publication No. 02-3659, 2002:50-66.
7. Perpina M, Pellicer A, de Diego A, Compte L, Macian V. Diagnostic value of the bronchial provocation test with metacholine in asthma: Bayesian analysis approach. *Chest* 1993;104:149-154.
8. Postma DS, Bleecker ER, Amelung PJ, Holroyd KJ, Xu J, Panhuysen CL et al. Genetic susceptibility to asthma-bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. *N Engl J Med* 1995;333:894-900.
9. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:573-577.
10. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to metacholine in chronic bronchitis: relationship to airflow obstruction and cold air responsiveness. *Thorax* 1984;39:912-918.
11. Seatta M, Di Stefano A, Turato G, De Caro R, Bordinon D, Holgate ST, Fabbri LM. Fatal asthma attack during an inhalation challenge with ultrasonically nebulized distilled water. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:1285-1287.
12. Shapiro GG, Simon RA, for the American Academy of Allergy and Immunology Bronchoprovocation Committee. Bronchoprovocation committee report. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:775-778.
13. Solway J, Fredberg JJ. Perhaps airway smooth muscle dysfunction contributes to asthmatic bronchial hyperresponsiveness after all. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;17:144-146.
14. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Bryne PM, Anderson SD, Juniper EF, Malo JL. Airway responsiveness: a standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993;6(Suppl.16):53-83.
15. Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER, Connet JE, Kanner RE, Lee WW, Wise R and the Lung Health Research Group. The Lung Health Study: airway responsiveness to inhaled metacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:301-310.



SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ

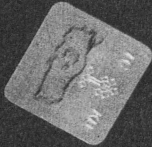
VE KLİNİK KULLANIMI



Editörler

Doç. Dr. Ahmet Ilgazlı

Prof. Dr. Tuncay Çağlar



NOBEL TIP KİTABEVLERİ

İstanbul, 2004

İ.Ü. Kütüphane ve Dok. D. Bşk.

Demirbaş No : *M2702*

Kayıt No :

Sınıflama No :