

48332

T. C.
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

**NORMAL VE ASTMATİK BİREYLERDE EGZERSİZ
VE METAKOLİN PROVOKASYON TESTLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık tezi)

T 48332

Dr. Benan Müsellim

İstanbul - 1996

TEŞEKKÜR

Bilgi ve deneyimleriyle uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı Prof. Dr. Kemal Sözer' e, Prof. Dr. Müzeyyen Erk' e, Prof. Dr. Nurhayat Yıldırım' a, Prof. Dr. Mustafa Yaman' a, Prof. Ahmet Rasim Küçükusta' ya, Prof. Dr. Günseli Yılmaz' a, Doç. Dr. Gül Öngen' e;

Uzmanlık tezimin yapılması süresince özgür bir çalışma ortamı sağlayan Prof. Dr. Sema Umut' a;

Her zaman yakın dostluklarını gördüğüm Doç. Dr. Birsen Sipahioğlu' na, Doç. Dr. Nail Yılmaz' a, Doç. Dr. Bilun Gemicioğlu' na, Doç. Dr. Günay Tosun' a;

Tez aşamasındaki yardımlarından dolayı Dr. Yakup Coşkun' a;

Çalışma sürem boyunca sorunsuz bir çalışma ortamı sağlayan tüm doktor, hemşire, laborant ve personel arkadaşlara;

Tezim süresince desteğini esirgemeyen ve yanımda olan Dr. Nurşen Turan' a; teşekkür ederim.

Dr. Benan Müsellim

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
MATERYAL VE METOD	27
SONUÇLAR	33
TARTIŞMA	49
ÖZET	55
KAYNAKLAR	56

GİRİŞ VE AMAÇ

Yedinci yüzyıldan beri astımlı hastalarda egzersizin nefes darlığı atakları ortaya çıkarabildiği bilinmektedir. Buna karşılık egzersizle oluşan astımın tanımlanması ve bu konuda araştırmaya girişilmesi 1946 yılından sonra başlamıştır. Özellikle 1970' li yıllarda bu konunun dikkat çekmesi ile yapılan araştırmalar sonucu egzersizden daha çok egzersiz yapıldığı andaki solunan havanın şartlarının oluşan bronkokonstrüksiyon üzerinde etkili olduğu saptanmıştır. Hatta bronkokonstrüksiyon oluşması için egzersiz yapmaya gerek dahi olmadığı soğuk ve kuru hava solunurken istemli hiperventilasyon yapılması ile solunum fonksiyonlarında düşme olduğu görüldü. Daha sonraki araştırmalar soğuk ve kuru havanın bronş mukozasında ozmolariteyi artırarak etkili olabileceğini göstermiştir. Ozmolaritenin tetiği çekmesinden sonra meydana gelen olaylar halen tartışmalıdır, ancak en muhtemel açıklama medyatör salınımı teorisidir.

Buna karşılık ozmolarite teorisini reddeden ve egzersiz sırasında oluşan bronşial vazokonstrüksiyonun ardından oluşan hipereminin esas faktör olduğunu savunan yazarlarda mevcuttur.

Egzersizin aslında non-spesifik bir uyarıcı olduğu ve bronş hiperreaktivitesinin sonucu olarak bronkokonstrüksiyona yol açtığı görüşü kabul görmektedir. Buna karşılık non-spesifik bronkoprovokasyon testleri ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda çok değişik sonuçlar elde edilmiştir. Bu da belki de her iki uyarıcının mekanizmalarının az çok farklı olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürdeki çelişkili sonuçlara bir açıklık getirmek ve klinik şartlarda egzersizle bronş provokasyonu testinin rutinde kullanılan metakolin non-spesifik bronş provakasyon testine karşı duyarlılığını göstermek amacıyla 44 astmatik ve 10 normal bireyde bu çalışmayı planladık.



GENEL BİLGİLER

Astım Bronşiale

Bronş astması periyodik öksürük, wheezing, göğüste sıkışma hissi, hırıltılı solunum, nefes darlığı yakınmaları ile süren solunum yollarının aşırı duyarlılık halinde bulunduğu reversibl solunum yolu obstrüksiyonu ile karakterize süregen, inflamatuvar bir hastalıktır.

Astım intrapulmoner havayollarında havayolu direncinde çok kısa sürelerde meydana gelen büyük değişikliklerle karakterizedir. Ek olarak astımlı bireylerin trakeobronşial ağacı değişik uyarılara karşı artmış bir duyarlılık gösterir. Genellikle astımlı bireylerde ataklar arasında tam remisyon görülür, bu kendiliğinden olabileceği gibi tedavi ile de meydana gelebilir. Bununla birlikte duyarlı testlerle ölçülebilen bazı fonksiyonel anormallikler saptanabilir.

Astım yaygın bir hastalık olmasına rağmen, prevalansı ırksal ve coğrafik özellikler gösterir. Çocuklarda prevalansı değişik ülkelerde yapılan çalışmalarda % 1 ile 20 arasında bulunmuştur. Bu farklılıkların genetik faktörler, iklim şartları ve farklı derecelerdeki allerjene maruz kalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir.

Hastalık her yaşta başlayabilir, ancak hastaların yarısından fazlasında başlangıç yaşı 10' un altındadır, 3/4 ü 40 yaşından önce başlarken, 65 yaşın üzerinde başlangıç sadece % 10 olguda görülür (1). Hastalık kabaca ekstrensek ve intrinsek

olarak iki tipe ayrılır. Ayrıca immunolojik bulgulara göre atopik ve non-atopik olarak ayrılabilir. Ekstresek tipte bronş astması erken yaşta başlar sıklıkla egzama ve allerjik rinitle beraberdir. İntrensek tip ise geç yaşlarda ortaya çıkar, bronkodilatör tedaviye genellikle iyi cevap vermez.

Bronş astmasında temel yakınmalar wheezing, nefes darlığı, öksürük ve çok güç çıkarılan balgamdır. Bu önemli belirtilerin yanında geniz akıntısı, hapşırma, aksırık, burun akıntısı, gözlerde kulaklarda, deride kaşıntılara rastlanabilir.

Muayenede temel bulgu stetoskopsuz duyulabilen wheezingdir. Solunum sayısı artmış, solunum yüzeysel hale gelmiştir. İnspirasyon süresi kısalmış ve ekspirasyon süresi total süre içerisinde inspirasyona göre uzamıştır. Konuşma güçleşir.

Tanı reversibl bronş obstrüksiyonunun saptanması ile konulur. En sık kullanılan akciğer fonksiyon testi parametreleri zorlu vital kapasite ya da zorlu ekspiratuar volüm (FVC, FEV), birinci saniyedeki zorlu vital kapasite ya da birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FVC₁, FEV₁), maksimum ekspiryum ortası akım hızı ya da zorlu ekspiratuar volümün % 25 - 75 indeki akım (MMFR, FEF₂₅₋₇₅) değerleri, doruk ekspiratuar akım (PEF) dır. Bu değerlerin tümü kriz esnasında, krizin niteliğine göre çeşitli seviyelerde düşer. Hafif krizlerde FVC azalmaksızın sadece FEF₂₅₋₇₅ azalabilir. Rezidüel volüm (RV) krizin niteliğine göre çeşitli seviyelerde artar; Total akciğer kapasitesinde (TLC) artış yoktur. RV/ TLC oranı büyür (2).

Akım-volüm halkaları incelendiğinde krizin derecesine göre rezidüel volüm artışı oranında eğri sağdan sola kayar, önce FVC nin son % 25 indeki akımlar düşer, sonra halkanın ekspiratuar bölümü kurvolineer karakter kazanır. FVC nin son % 50 sindeki periferik hava yolu obstrüksiyonuna uyacak şekilde akım hızları azalır, bu seviyedeki hava yollarında direnç (Raw) artmış ve elastik geri çekilim gücü azalmaya başlamıştır. Kriz daha da şiddetlenirse dakika ventilasyon azaldığından ve artan solunum işinden dolayı fazla oksijen kullanıldığından solunum kasları yorulmaya başlar ve akım volüm halkasının solunum kas aktivitesine bağlı olan FVC nin ilk % 25 indeki akım hızları azalmaya başlar. Krizin şiddeti oranında inspiratuar akım hızları da azalır.

Bronş obstrüksiyonu saptanan olgularda obstrüksiyonun reversibl olduğunun da gösterilmesi gereklidir. Bu amaçla B₂ mimetik inhalasyonundan 15-20 dakika sonra başlangıç değerinin % 12-15 üstünde ve 160-200 ml. nin üzerinde artış reversibilite kriteri olarak alınır.

Bronş astması olgularında bir diğer problem de yakınmalara rağmen spirometrik parametrelerin normal olduğu olgulardır. Bu durumda spesifik veya nonspesifik uyarılarla astımın karakteristik özelliklerinden olan bronş aşırı duyarlılığından yararlanılarak bronş obstrüksiyonu oluşturulmaya çalışılır.

Bronş hiperreaktivitesi (1, 3, 4, 5)

Sağlıklı kişilerde yoğun bir şekilde inhale edildiğinde bronş ve bronşiolleri uyaran materyalin 1/100 - 1/1000 ile bronş ve bronşiolleri uyarmasına bronşhiperreaktivitesi adı verilir.

Bronş ve bronşioller çeşitli uyarılarla; fiziksel, kimyasal ve antijenik materyalle uyarılabilir. Bronşiol ve bronşları hiperreaktif hale getiren mekanizmalar immunolojik ve non-immunolojik olabilir. Non-immunolojik nedenler ise nöral ya da non-nöral olabilir.

Bronşların hiperreaktif olduğu patolojiler, bronş astması, KOAH, bronşektazi gibi kronik solunum yolu hastalıkları, viral infeksiyon geçiren ya da bir ay içinde geçirmiş olan olgular, üst solunum yolu infeksiyonları olabilir. Allerjik rinitlilerde bronş ve bronşiol mukozası hiperaktiftir. Aynı şekilde sinüzit, farenjit, larenjit ve trakeit dönemlerinde de bronşlar kolay uyarılabilirler.

Hava yolu reaktivitesi ile hava yolu inflamasyonu arasında sıkı bir ilişkinin varlığı son dönemlerde yapılan bir çok çalışmayla gösterilmiştir. Sonuçta bronşial hiperreaktivitenin gelişimi ve devamlı bir hal almasında zemindeki bronşial inflamasyonun rol oynadığı ve hem hiperreaktivitenin hem de semptomların ciddiyetini belirleyici bir unsur olduğu gösterilmiştir. (6, 7, 8)

Astmatik hastalarda antijenik uyarı verilmesini takiben en geç 10 - 15 dakika içerisinde oluşan ve en geç 1 saat içinde gerileyen bronkokonstrüktör cevaba erken

cevap denir ve bunu çoğu astmatiklerde 4 - 12 saat sonra oluşan ve 24 saate kadar sürebildiği bildirilen geç astmatik cevap izler. Bronş hiperreaktivitesi olgularında bronş provokasyonu ile ölçülen cevap erken astmatik cevaba uyar (9, 10), ve bazı çalışmalarda özellikle yüksek doz metakolin ve histamin ile provoke edilen bronş hiperreaktivitesi olgularında geç cevabında oluştuğu gösterilmiştir. (11, 12).

Erken cevap döneminde özellikle mast hücresi, bazofil, eozinofil, makrofaj, lenfosit ve epitel hücresi gibi membranlarında Fc reseptörü bulunan hücrelerden histamin, serotonin, nötrofil kemotaktik faktör (NCF-A), eozinofilik kemotaktik faktör (ECF-A) gibi hazır (primer) ve bazı çalışmalarda membran fosfolipidlerinden oluşan trombositleri aktive eden faktör (PAF) ve kemotaktik faktör Lökotrien B4 (LTB4) gibi sekonder medyatörlerin salgılandığı bildirilmektedir .

Gerek doğrudan medyatörlerin gerekse sekonder efektör hücre olan eozinofil, nötrofil ve trombositlerden salgılanan medyatörlerin etkisiyle

- a) Bronş düz kaslarında spazm
- b) Permeabilite bozukluğu sonucu ödem
- c) Müköz bez ve goblet hücrelerine etki ile hipersekresyon
- d) Hava yollarında enflamatuar hücrelerin birikimi gözlenmektedir.

Spesifik IgE' ler antijenle birleştiğinde 2 tanesi köprü oluşturur ve mast hücresinden medyatörler salgılanır. Mast hücreleri trakeobronşial ağacın lümeninde, submukozal bağ dokusu içerisinde, kapillerlerin ve düz kasların yakınında yerleşmiştir. Bronş duvarında submukoza ve interalveolar-septumlarda çok sayıda bulunan mast hücreleri bronş hiperreaktivitesinde önemli bir rol oynarlar. Erken astmatik cevap döneminde mast hücresinin uyarılarak degranülasyonunu gösteren plazma histamin düzeyinin ve yüksek molekül ağırlıklı nötrofil kemotaktik faktör aktivitesinin artmış olduğu saptanmıştır.

Mast hücresi IgE' ye bağımlı immunolojik yolla uyarıldığı gibi hipoksi, bazı ilaçlar (kas gevşeticiler, opiatlar, antibiyotikler vs.), histamin salgılatıcı faktör salgılayan hücreler (nötrofil, eozinofil, lenfosit, makrofaj, trombosit, endotel hücresi), vagal sinir

uyarımı ile açığa çıkan P maddesi gibi nöropeptidlerin ve ısı, güneş ışığı, soğuk gibi fiziksel uyarılar gibi non-immunolojik mekanizmaların da etkisiyle uyarılabilmektedir . Sonuçta fosfatidil etanolamin metil transferaz enzimi yardımıyla fosfatidil koline çevrilir, hücrede c-AMP düzeyi artar, Ca⁺⁺ hücre içine girer ve bir kaç dakika içinde hazır medyatörler salgılanır .

Böylece bir yandan medyatör salınımı ile efektör organda daha önce sözü edilen etkiler oluşurken bir yandan tekrar mast hücresi ve sekonder efektör hücreler uyarılmakta, immunolojik, non-immunolojik, nöral veya non-nöral mekanizmaların katıldığı bir kısır döngü oluşmaktadır.

Mast hücrelerinde beta adrenerjik reseptörler, prostaglandin reseptörleri ve kolinerjik reseptörler vardır. Beta reseptörler uyarıldığında ATP' yi cAMP' ye dönüştürür. Adenil siklaz yoluyla cAMP arttıkça membran stabilize olur. cAMP fosfodiesteraz yoluyla yıkılır.

Prostaglandin reseptörlerinin aktivasyonu da cAMP' yi artırır, fakat bu reseptörler beta blokerlerle bloke edilemezler.

Kolinerjik reseptörler cGMP düzeyini artırır, ancak cGMP tek başına medyatör salınımına yol açmaz. Bununla beraber aktive edilmiş mast hücresinde medyatör yapım ve salgılanmasını artırır.

Eozinofillerin astımdaki enflamatuvar sürecin temel maddesi olduğu düşünülmektedir. Başlıca etkileri şunlardır;

- PAF üreterek eozinofillerin hava yolunda toplanması ve bronşial hiperreaktivite ile vasküler permeabilitenin artması
- Majör temel protein (MBP) ve eozinofil peroksidaz gibi çeşitli toksik proteinlerin serbestleşmesi ve sonucunda mukozal hücre deskuamasyonu ve epitel hücre yıkımı
- Hava yolu mukozasını yıkıp bütünlüğünü bozan toksik oksijen radikallerinin oluşturulması
- Bronkokonstrüksiyona sebep olan LTC₄' ün salınımı.

Eozinofiller dışında nötrofiller, makrofajlar, epitel hücreleri ve lenfositlerde olaya katılmaktadır.

Sonuçta oluşan epitel harabiyeti ile mukozal geçirgenlik artar ve bronş hiperreaktivitesinde önemli bir rol oynar. Benzer bir etki ozon inhalasyonu ve viral infeksiyonlarda da görülebilir. Birbirine sıkıca yapışmış epitel hücrelerinin birbirilerinden ayrılarak birçok zararlı etkenin submukozaya geçmesine neden olur. Böylece bir yandan özellikle mukozal tip mast hücreleri uyarılıp immunolojik yolu tetiklerken, diğer yandan vagal sinir uçları kolayca uyarılarak refleks bronkospazm ile bronş hiperreaktivitesi oluşabilmektedir.

Sağlam mukozadan kolaylıkla geçen materyal ve medyatörlerin (histamin, PG, LT) direkt olarak afferent sinir uçlarını uyarılmasıyla immunolojik olaya non-immunolojik olaylarda eklenebilir.

Klasik kolinerjik yolla refleks bronkokonstrüksiyonun oluşmasına ek olarak, son zamanlarda non-adrenerjik non-kolinerjik (NANK) sinir yolunu ilgilendiren bir refleks mekanizmanın solunum yollarında bulunan myelinsiz C- fibril sinir uçlarının stimülasyonu yoluyla aktive edildiği ileri sürülmüştür.

Bu sinirlerin uyarılması P maddesi, nörokinin A, Kalsitonin genince salgılanan protein (CGRP) gibi nöropeptidlerin salgılanmasıyla sonuçlanarak afferent sinir kollateralleri boyunca antidromik iletiyle bir akson refleksinin oluşmasına neden olabilir.

Bronş hiperreaktivitesinde bronş düz kas kontraksiyonuna neden olan ve yukarıda belirtilen medyatörlerin etkisi dışında, bozulmuş nörohumoral kontrol ikinci bir faktör olarak gösterilmiştir.

Bronş düz kasları; adrenerjik, kolinerjik, non-adrenerjik non-kolinerjik sistemlerden oluşan ve aralarında bir dengenin olduğu otonomik sinir sisteminin kontrolü altındadır. Bu sistemlerden biri veya daha fazlasında meydana gelen bozukluk bu dengenin bozulması ve bronş hiperreaktivitesinin oluşmasına sebep olarak gösterilmiştir.

Noradrenalin sempatik sinir uçlarında sentez edilip stimülasyon sonucu salınır. Adrenalin ise sürrenal medullasından salgılanarak akciğerde normalde bol miktarda bulunan B reseptörlere bağlanarak bronş genişletici etkisini gösterir. Bir teoriye göre

astımda parsiyel B blokajının ve medyatörlerin etkisiyle B reseptör baskısı altında olan alfa reseptörlerin bu baskıdan kurtularak bronkokonstrüksiyona neden oldukları öne sürülmüştür.

Kolinerjik sistem innervasyonu en çok trakea ve büyük hava yollarında bulunurken periferde gidildikçe azalır ve küçük hava yolları düzeyinde hemen hiç yoktur. Kolinerjik reseptörler iki tiptir; Nikotinik ve muskarinik. Solunum sisteminde atropin ile bloke olan muskarinik reseptörler bronkokonstrüktör etki gösterirler.

Vagal efferent sinir uçlarından salgılanan nörotransmitter asetilkolin olup kolinin asetil koenzim-A tarafından asetilasyonu ile oluşur. İntrasellüler veziküllerde depo edilir ve sinir ucundan Ca^{++} bağlı depolarizasyon ile salınır.

Bronş düz kasındaki muskarinik reseptörlerin uyarılması ile bir yandan adenil siklaz enzim inhibisyonu yoluyla intrasellüler cAMP düzeyi azalırken, bir yandan da guanil siklaz enziminin aktivasyonu ile cGMP düzeyi artar ve sonuçta bronkokonstrüksiyon meydana gelir.

NANK sinirleri vagus siniri boyunca yayılır, parasempatik ganglionlarla sinaps yapar ve bronş düz kasları, mukus salgılayan hücreler, epitel ve pulmoner kan damarlarına ulaşır. Bu sistemin insan solunum yollarındaki rolü kesin olarak bilinmemektedir.

NANK sisteminin inhibitör komponentinin nörotransmitteri ilkin gastrointestinal sistemde saptanan vazointestinal peptid (VIP) ve peptid histidin metyonin (PHM) olup bronkodilatasyona neden olurken, eksitatör komponentin transmitteri P maddesidir ve konstrüksiyona neden olur.

Bu sistemler arasındaki dengenin, örneğin enflamatuar hücrelerin VIP' i yıkıma uğratmasıyla bozulması bronkospazmla sonuçlanabilir. Hiperreaktiviteye neden olan hücresel elemanlar nöromusküler duyarlılığı arttırarak bu etkinin oluşmasına neden olurlar.

Sonuçta;

- Kolinerjik aktivitenin artması
- B adrenerjik aktivitesinin azalıp, alfa adrenerjik aktivitenin artışı
- NANK sisteminin inhibitör komponent aktivitesinin azalması

bronş hiperreaktivite oluşumundan sorumlu tutulan faktörler arasındadır.

Bronş provokasyon testleri (13, 14)

Bronşial astımın temel özelliği olan bronş hiperreaktivitesini göstermek için bir çok test kullanılmaktadır.

Spesifik bronş provokasyon testinde bronkokonstrüktör ajan olarak hastada bronkokonstrüksiyona yol açtığı düşünülen ya da deri testlerinde (+) ve spesifik IgE düzeyleri yüksek bulunan standardize edilmiş antijenler kullanılır. Ancak allerjenin doğrudan kendisi kullanıldığı için ciddi bronkokonstrüksiyona yol açabilmektedir. Bu yüzden genellikle deneysel amaçlarla ya da endüstriyel astımda ortamdaki allerjen olabilecek maddelerden hangisinin etkili olduğunu saptamakta kullanılır.

Non-spesifik bronko-provokasyon testlerinde uyaran olarak egzersiz, soğuk hava, mesleki uyaranlar ve bir grup aerosol haline getirilmiş madde (örneğin metakolin, karbamilkolin histamin, karbokol, antijen, hipertonic tuzlu su çözeltileri, prostaglandinler, lökotrienler, serotonin, adenozin, hipertonic çözeltiler ve distile su) kullanılabilir. Bunlar arasında metakolin ve histamin uygulamasının kolay olması ve güvenilirlikleri nedeniyle diğerlerine tercih edilerek sıklıkla kullanılır. Bu iki etken arasında test sonuçları açısından ileri derecede bir korrelasyon mevcuttur. Buna karşılık metakolin astımlılarla normal bireyleri ayırd etmekte daha etkilidir ve yan etkileri de daha azdır. Histaminin metabolizması çok hızlıdır, etkisi non-kümülatif artan dozlarda sık

aralıklarla verilebilir, fakat özellikle doz arttıkça yan etkiler (boğaz irritasyonu, sıcak basması ve baş ağrısı) görülür ve bazı astmatiklerde tolerans gelişir (15).

Metakolin ve/veya histamin provokasyon testi astımın tanısının konulması yanında bronş duyarlılığının şiddetini ölçmede ve tedavi ile bronş duyarlılığı değişmelerini takip etmekte de kullanılır.

Bu testler için hastanın hazırlığı çok önemlidir. Eğer hasta uygun şekilde hazırlanmamışsa test ertelenmelidir. Kullanılan ilaçlar, viral infeksiyonlar, sigara içilmesi, antijene maruz kalma ve telkin testin sonucunu etkiler. Ancak hastanın durumu bunlardan kaçınmasına el vermiyorsa bu durum sonuç raporunda belirtilmelidir. Amerikan Toraks Derneği' nin 1980 yılındaki tebliğinde inhale bronkodilatörlerin etki sürelerine göre 4 ile 12 saat, oral teofilin türevlerinin kısa etkili olanlarının 12-18 saat, uzun etkili olanlarının 24-28 saat, antihistaminiklerin 48 saat, kromolin sodyumun 48 saat, hidroksizinin 96 saat öncesinden kesilmesi gereklidir. Avrupa Klinik Solunum Fizyolojisi Derneğinin 1983 yılındaki bildirimine göre ise B2 adrenerjik aerosoller 12 saat, antikolinergik aerosoller 12 saat, kromolin sodyum 8 saat, oral B2 adrenerjik agonistler 12 saat, teofilinler 48 saat, H1 reseptör antagonistleri 48 saat öncesinden bırakılmalıdır.

Kola, çikolata ve sigara Amerikan Toraks Derneğinin tavsiyelerine göre testten en az 2 saat öncesinden itibaren kullanılmamalıdır. Viral infeksiyonlar 3 hafta süresince havayolu aşırı duyarlılığında artış meydana getirirler. Antijene veya mesleksi uyaranlara maruz kalma da bronş duyarlılığını artırır, en az 24 saat öncesinden uzak durulmalıdır. Bir çalışmanın sonuçlarına göre uygun telkinde bulunan hastaların % 47.5' unda bronkodilatasyon veya bronkokonstrüksiyon meydana gelmiştir. Bu yüzden test sırasında mümkün olduğunca hasta ile konuşulmamalıdır. Pekçok hasta test hakkında bilgi almak ister, gereğinden fazla bilgi vermektten kaçınmak gerekir. Bronş provokasyon testleri için kontrendikasyonlar şunlardır;

Kesin kontrendikasyonlar:

- 1 - Son üç ayda geçirilmiş miyokard infarktüsü
- 2 - Son üç ayda geçirilmiş serebro-vasküler hastalık
- 3 - Arteriel anevrizma

Relatif kontrendikasyonlar:

- 1 - Solunum yolu obstrüksiyonu
- 2 - Son 15 günde geçirilmiş ÜSYE
- 3 - Astım krizi esnasında
- 4 - Hipertansiyon
- 5 - Gebelik
- 6 - Epilepsi
- 7 - Son 15 günde yapılmış grip aşısı

Hasta laboratuara geldiğinde bazal solunum fonksiyon testi yapılmalıdır. Erişkinlerde FEV₁ 1 litreden düşükse ve FEV₁ % 70 den düşükse testin yapılıp yapılmayacağı tekrar değerlendirilmelidir. Daha sonra dilüe solüsyon verilir bu da FEV₁ de değişiklik yapabilir eğer % 10 dan daha fazla bir artış varsa tekrar verilmeli ve test tekrar edilmelidir. Eğer % 10 - 20 düşme olursa dilüe solüsyon ve sonrasında test ileri

bir tarihe ertelenir. Düşüş % 20 nin üzerinde ise hastanın bronş duyarlılığı çok fazla olduğundan test sonlandırılır.

Test sırasında bronkodilatör ve oksijen tedavisi uygulayabilecek şartlar sağlanmalıdır. Testi uygulayacak kişinin kardiyopulmoner resüsitasyon uygulayabilecek bilgiye sahip olması gereklidir. Ancak hekim tarafından yapılması şart değildir.

Test sırasında verilen histamin hem reseptör yoluyla afferent sinirden uyarı doğmasına yol açarak vagus yoluyla bronş kaslarının kasılmasına yol açar, hem de bu etkisini direkt kas üzerine etkisiyle meydana getirir. Metakolin de histamine benzer şekilde etki eder ancak sadece direkt yolla bronş düz kasını uyarır.

Testte kullanılan bu maddelerin standardizasyonu, saklanma şartları ve dilüsyonu önemlidir. Metakolin kloridi sağlamak zordur. Ancak dilüsyona hazır vialler şeklinde bir türevi (provokolin, Roche laboratuvarları) kolayca bulunabilmektedir. Şayet metakolin sağlandıysa kuru toz halindedir. Uygun bir kap içinde buzdolabında saklanmalıdır. Dilüe edildikten sonra yaklaşık 4 °C' da 4 ay saklanabilir.

Test materyali alınıp uygun şekilde saklandıktan sonra dilüe edilmelidir. Sonra da inhalasyon yoluyla hastaya verilir. Halen provokasyon için iki farklı metod kullanılmaktadır.

Bunlardan birincisinde Vries tarafından ortaya atılıp Cockcraft ve arkadaşlarının modifiye ettiği metodda tidal soluma esnasında değişen sürelerle devamlı inhalasyon prensibine dayanır (16).

İkinci metod Chai ve arkadaşlarının önerdiği, dozimetre aracılığı ile intermitten olarak belirli sayıda ve gittikçe artan dozlarda inhalasyonun verilmesini sağlayan daha kesin sonuç veren ve bizim de tercih ettiğimiz bir yöntemdir (17).

Dozlar genellikle bir öncekinin iki katı olacak şekilde artırılarak uygulanır. Her uygulamanın ardından fonksiyonel parametreler değerlendirilir. Metakolin ve histaminin etkileri 1 ile 5 dakika arasında maksimuma ulaşır ve 4 ile 12 dakika plato yapar. Solunum testinin bu süreler içinde uygulanması gereklidir. Ancak sonuçları

değerlendirmek için hangi solunumsal parametrenin değerlendirileceği önemlidir. Bir çok araştırmacı farklı test ve parametreleri denemiştir. Bunlar; spirometre, peak-flowmetre, pletismografik olarak rezistansın, kondüktansın, torasik gaz volümünün belirlenmesiyle spesifik rezistans ve spesifik kondüktansın ölçümü, hava ve helyumlu akım-volüm eğrilerinin çizdirilmesi, gaz alış-verişi ve gazın akciğerlerden temizlenmesini gösteren testler ve bilgisayarlı tomografi ile hava yolu çap farkının saptanmasını kapsayan bir dizi testlerdir (18, 19, 20, 21, 22). Amerikan Toraks derneği bütün provakasyon testlerinde FEV₁ değerini tavsiye etmiştir. Ancak derin soluk almayı gerektirmesi ve hastanın eforuna bağlı olması bu testin olumsuz yönleridir. Buna karşılık havayolu direnci ve spesifik kondüktans derin soluk almayı gerektirmez. Ancak her laboratuarda bulunmayan pahalı araçlar gerektirmesi ve uygulamasının daha komplike olması da bunun olumsuzluklarıdır.

Bronkoprovokasyon kriteri olarak birçok araştırmacı FEV₁' deki % 20' lik azalmayı pozitif kabul ederken (11, 18, 19, 23, 24), bazıları % 15 değişikliği yeterli görmektedir (21, 25). Amerikan Toraks derneğinin testi pozitif olarak değerlendirmek için gerekli minimum kabul edilebilir değişiklikler şöyledir;

$$FEV_1 = - \% 20$$

$$FEF_{25-75} = - \% 25$$

$$S_{gaw} = - \% 40$$

Bronko-provokasyon testinde FEV₁ de % 20 düşüğe yol açan madde konsantrasyonuna PC₂₀ denir ve şu şekilde hesaplanır.

$$PC_{20} = \text{antilog} \left\{ \log c_1 + \frac{(\log c_2 - \log c_1) (20 - R_1)}{(R_2 - R_1)} \right\}$$

c_1 = sondan bir önceki madde konsantrasyonu

c_2 = son madde konsantrasyonu

R_1 = c_1 ' den sonraki FEV₁ deki düşüş (%)

R_2 = c_2 ' den sonraki FEV₁ deki düşüş (%)

PD₂₀ ise FEV₁ deki % 20 düşüşe yol açan kümülatif dozu gösterir. PD₂₀ hesaplanırken son doz PC₂₀ gibi hesaplanır ve o ana kadar ki kümülatif doza eklenir.

PC₂₀ ve PD₂₀ iki şekilde değerlendirilir. Birincisinde kullanılan kontrol solusyonundan sonraki FEV₁' e göre % 20 düşme değerlendirilir ki bu doğrudan kullanılan bronkokonstrüktör maddeye karşı duyarlılığı yansıtır. İkincisinde başlangıç FEV₁ değerine göre % 20 düşüş değerlendirilir. Bunda ise aslında kontrol solüsyonu + bronkokonstrüktör maddeye karşı toplam duyarlılık saptanmış olur.

Halen test sonuçlarının değerlendirilmesinde bir standarda ulaşılamamıştır, fakat en çok kullanılan teknikler normal kişilerin en erken 4 ile 16 mg/ml PC₂₀ FEV₁ arasında cevap verdiğini göstermektedir. Bir çalışmada ise normallerin PC₂₀ FEV₁ değerinin 16 mg/ml nin altına düşmediği görülmüştür. Hargreave ve arkadaşları bronş aşırı duyarlılığının şiddetini değerlendirmekte aşağıdaki değerleri kullanmaktadır (14);

PC ₂₀ FEV ₁	Bronş duyarlılığının şiddeti
0.03 - 0.124	şiddetli
0.125 - 1.99	orta
2.00 - 7.99	hafif
8.00 ın üzerinde	normal

Egzersiz testi (14)

Bronş aşırı duyarlılığını göstermenin bir diğer yolu da egzersiz ile provokasyondur. Ancak egzersiz testinin klinikte asıl kullanımı şüphelenilen hastalarda exercises-induced asthma tanısını doğrulamak veya tedaviyi değerlendirmektir. Astımlı hastaların % 75 ile 90' ının egzersizden etkilendiği ve bronkokonstrüksiyon geliştiği görülmüştür ve exercise-induced asthma (EIA) olarak adlandırılır.

Astımı olmayan allerjik hastalar, kronik öksürüğü olan hastalar, çocukluğunda astımı olan erişkinler, kistik fibroz veya bronşektazik hastalar da egzersiz testine anormal cevap verebilir (26, 27).

Treadmill veya bisiklet ergometri test için uygundur. Treadmill' de kollar rahatsız olmadan daha gayretli bir şekilde kardiyopulmoner stress seviyesine ulaşılır. Bununla beraber bisiklet ergometre daha ucuz ve ufaktır. Bundan başka bisiklette egzersiz daha kolay ölçülebilir ve moniterize edilebilir.

6 ile 8 dakikalık bir egzersiz periyodu sırasında hem astımlılarda hem de normal bireylerde PEFr ve FEV1 de yükselme olur. Bu yükselmenin katekolamin salınımına bağlı olduğuna inanılır. Egzersizin sonlarına doğru astımlı hastada bu parametrelerde düşme başlar ve en düşük değerine egzersiz sonrası 3 ile 15. dakikalarda ulaşır. Egzersiz sonrası 30 ile 45. dakika arasında spontan olarak solunum fonksiyon testleri normale döner.

Koşmanın en uyarıcı egzersiz formu olduğu bildirilmiştir. Treadmill' de koşma biraz daha az etkilidir. Bisiklete binme daha sonra gelir ve yürüme, kayak ve yüzme şeklinde bu sıralama devam eder. (14, 28).

Normal bireylerde egzersiz artışının sınırı solunumsal cevaptan çok sirkülatuar olarak konur. Egzersizde varılan maksimum ventilasyon, normal bireylerin ventilatuar kapasitelerinin yarısı ile dörtte üçüne ulaşır.(27).

EİA' nın şiddetinin egzersizin şiddetine bağlı olduğu gösterilmiştir. Maksimum etki yaklaşık maksimum yüklenmenin % 75 - 90 ına ulaşıldığında meydana gelir. Bunun üzerindeki artışlar EİA' nın şiddetini artırmamıştır. Oksijen tüketimi en az dakikada 30-35 ml/kg olmalıdır (27).

EİA oluşumunda iki faktörün etkisi olduğu gösterilmiştir; artmış ventilasyonla birlikte mukazadan ısı ve su kaybı. Bu sonuca inspire edilen havanın soğutulmasının EİA oluşumunu artırdığının farkına varılması yol açmıştır. Isıtılmış ve nemlendirilmiş hava kullanılması ise cevabı azaltmıştır.

Bu mekanizmanın etkisi olduğunun gösterilmesine karşın bazı araştırmacılar diğer mekanizmaların da rol oynadığına inanır; yüksek dakika ventilasyonunun mekanik stimülasyonu, düşük CO2 basıncı, laktik asidozis, karotid cisimciklerinin uyarılması, depolanmış kimyasal medyatörler ve alfa ve beta sempatik sistem arasındaki dengesizlik.

Bazı hastalarda hem ani hem de gecikmiş cevap görülür, geç veya gecikmiş cevap egzersiz periyodundan 3 ile 5 saat sonra olur. Egzersizle ilişkisi ve erken cevabın şiddeti ile alakası olup olmadığı açık değildir.

Egzersiz periyodundan ve EİA oluşuktan sonra 3-4 saat süren refrakter periyod oluşur. Refrakter periyod sırasında yapılan ikinci egzersize ilkinden daha az şiddette cevap meydana gelir.

Oksijen saturasyonu EİA' da ventilatuar fonksiyonları takip eder. Genellikle egzersizin ilk birkaç dakikasında arteryel oksijen basıncı artar. Egzersizin sonuna doğru ise oksijen basıncı ve saturasyon genellikle düşer.

Eğer egzersiz testi ile astım belirtilerinin oluşup oluşmadığı denetlenecekse hasta ilaçlarını kesmiş olmalıdır. İnhaler B2 mimetiklerin (örneğin isoproterenol,

metaproterenol, albuterol, terbutalin ve fenoterol), disodyum kromoglikat, atropin, antihistaminikler ve oral ve inhale steroidler EİA' yı önler yada azaltır. Bununla birlikte oral B2 semptomimetikler ve teofilin anlamlı derecede bronkodilatasyon yapmalarına rağmen EİA' yı önlemez.

Buna karşılık sıklıkla uzun süreler için hastaların ilaçlarını kesmek astımın kontrolünü güçleştirir. Bazı vakalarda bronkodilatörleri 4 ile 6 saat bile kesmek mümkün olmamaktadır. Bu gibi şiddetli astımı olan hastalarda genellikle ilaç alınmasına rağmen EİA gelişir. Testi etkilememeleri için eksilmeleri gereken ilaçların minimum kesilme süreleri aşağıda belirtilmiştir;

İLAÇ	KESİLME SÜRESİ
İnhale B2 semptomimetik	4-8
Disodyum kromoglikat	8
Atropine	8
Antihistaminikler (kısa etkili)	24
Antihistaminikler (uzun etkili)	72
İnhale steroidler	8

Ayrıca ilaçların kesilmesine ek olarak test öncesi 4 saat süresince hasta ağır egzersizden kaçınmalıdır.

Hasta ayağına koşmaya veya yürümeye uygun tenis veya koşu ayakkabısı giymelidir. Üzerinde rahat bir pantolon ya da şort olmalı ve EKG çekilmesine engel olmayacak bir T-shirt olmalıdır.

Her hasta egzersiz öncesi hekim tarafından hastanın kardiyovasküler durumunu değerlendirecek şekilde muayene edilmeli ve anamnez alınmalıdır. Egzersiz testinin kontrendikasyonları aşağıda gösterilmiştir;

- Göğüs ağrısı
- Şiddetli dispne
- Yakın zamanda geçirilmiş myokard infarktüsü
- İstirahatte hipertansiyon
- Ventriküler veya atrial aritmi
- Konjestif kalb yetmezliği veya aortik valv hastalığı
- Şiddetli pulmoner hipertansiyon

Hekim ve personel kardiyovasküler resüsitasyon konusunda bilgili olmalıdır. Resüsitasyon ekipmanı ve ilaçlar kolayca ulaşılabilecek şekilde mevcut olmalıdır. Egzersiz sırasında periyodik olarak kan basıncı ve akciğer sesleri kontrol edilmelidir. Oksijen saturasyonu oksimetre ile moniterize edilmeli ve kardiyak hastalığı olduğundan şüphe edilen ve 40 yaşın üzerindeki bütün hastalar kural olarak sürekli EKG ile moniterize edilmelidir.(26). Egzersizi sonlandırmayı gerektirecek koşullar şunlardır;

- ST değişikliği ile beraber olan veya olmayan şiddetli göğüs ağrısı
- Şiddetli dispne
- Baş dönmesi, siyanoz
- Sık ventriküler prematüre vurular
- Atrial fibrilasyon
- İkinci veya üçüncü derece kalp bloğu
- Sistolik kan basıncının 300' ün, diastolik kan basıncı 140 mmHg' nin üzerinde ise
- Egzersiz sırasında normal bir artıştan sonra sistolik veya diastolik kan basıncında 20 mmHg' dan fazla düşüş

Treadmill veya bisiklet ergometri tavsiye edilen egzersiz şekilleridir. Serbest koşma daha uyarıcı olmasına karşın ortam şartlarını, çevresel tozları ölçmek ve kontrol etmek mümkün değildir. Yapılan egzersizin şiddetini ölçmek ve kontrol etmek imkanı yoktur. EKG, oksijen saturasyonu ve kan basıncı ölçümü yapılamaz.

Egzersiz sırasında kalp hızı 4 dakikada maksimum kalp hızının {yaklaşık olarak $210 - (0.65 \times \text{yaş})$ } % 80 - 90' ına ulaşmalıdır(26). Bu seviyeye ulaşıldıktan sonra ek olarak 4-6 dakika daha sabit seviyede egzersize devam edilir. Eğer ortam sıcaklığı 0°C ' un altında ise egzersiz süresi olarak 4 dakika yeterlidir (28).

Burun klipsi ihmal edilmemelidir ve ortam şartları ölçülerek sonuç raporuna kaydedilmelidir.

Solunum fonksiyon testleri egzersiz öncesinde ve yaklaşık 5 dakika sonra ölçülür. Şayet EİA açık değilse egzersizin bitişinden 15-20 dakika sonra tekrar ölçüm yapılır. EİA da sonucun anlamını değerlendirmek için PEF veya FEV1 kullanılır, test sonucu değerlendirme kriterleri aşağıda verilmiştir; (14, 28).

EİA' nın şiddeti	FEV₁' de % düşüş
Hafif	10 - 25
Orta	25 - 35
Orta / şiddetli	35 - 50
Şiddetli	50 den büyük

Test sırasında solunan havanın sıcaklığı ve nemi önemlidir. Bazı hastalarda soğuk ve kuru hava kullanmak gerekebilir. Hatta bu kullanımlarda egzersize gerek yoktur (29).

İzokapnik hiperventilasyon testi

O ' Byrne ve arkadaşlarının bir çalışmasında hipokapninin etkisini ortadan kaldırmak için inspirasyon havasına CO2 eklenmesi gerektiği görülmüştür (30).

Özellikle ilaçların değerlendirilmesinde egzersiz testinden daha kolay bir test olması nedeniyle tercih edilebilir. Bunun yanında egzersizin kardiyak, metabolik ve hormonal cevapları göstermek gibi avantajları bu testte yoktur. Egzersiz gibi doğal bir uyaran değildir. Aynı sebeple egzersizle ortaya çıkan astımda kullanılan ilaçların değerlendirilmesinde kullanılması uygun değildir. Bu test sonunda da FEV1 değerinde % 10 dan fazla düşüş anlamlı kabul edilir (31,32). Egzersizden farklı olarak cevap genellikle 3. dakikada gelişir (33).

Hiperozmolar aerosollerle provokasyon testi

Hiperozmolaritenin astmatik bireylerde provokatif olduğu görülünce standardize edilmiştir (34,35,36).

Hiperozmolar NaCl aerosolleri çok kullanılır. Dakikada 1-2 ml. hızıyla ultrasonik nebulizörlerle verilir. (34). Uygulama zamanı veya konsantrasyonlar giderek artırılır (37, 38, 39, 40). Veriş hızı 1.2 - 2.0 ml/dak iken % 4.5 NaCl ile % 20 FEV1 düşüşü astmatiklerin % 87' sinde 15 ml. den daha düşük dozlarla meydana gelir. 10 ml. den düşük dozlarla ise % 60 hastada pozitifdir (34). Maksimum cevap genellikle kesildikten 60 saniye sonra olur. Nadir vakalarda ise 3 dâkikanın üzerinde ortaya çıkar. Normal bireylerde % 15 FEV1 düşüklüğü veya daha fazlası anormaldir (41).

EGZERSİZLE OLUŞAN ASTİM (Exercise induced asthma: EIA)

Egzersizle oluşan astım orta veya ağır egzersiz sırasında maksimal ekspiratuvar akım hızlarında azalma ve aşırı havayolu daralması ile karakterizedir. Astımın farklı bir formu değildir, ancak astımlılarda hava yolu daralması için tetik olarak düşünülür.

EİA ilk önce 7. yüzyılda John Flayer tarafından tanımlanmıştır. Herxheimer 1946' da ve Jones ve arkadaşları da 1960' ların başında bu konudaki ilk bilimsel araştırmaları yaptılar. Bu araştırmalar egzersiz veya hiperventilasyonla astım ataklarının ilişkisi üzerine kurulmuştur ve bu araştırmalar sonunda açıkça görülmüştür ki bu olay çocukluk ve erişkin astımının normal bir özelliğidir.

FEV1 veya PEFr' de % 10' dan fazla düşme ile tanınır. 6 - 8 dakikalık maksimal eforun % 80-90 ına ulaşan astımlıların % 70-80' inde EIA oluşur (28, 42). Buna karşılık Amerika'daki madalyalı sporcuların % 11' i astımlıdır (28).

Bronkokonstrüksiyon genellikle egzersiz sonlandırıldıktan 5-12 dakika sonra tepe noktasına ulaşır ve spontan olarak 30 - 60 dakikada geriler.

Hastaların çoğunda uyarılmaya karşı yaklaşık 2 saatlik bir refrakter periyod oluşur. Bu EİA' lı hastaların % 50-80 olguda görülür. (43). Bu refrakter periyod süresince ikinci bir egzersiz hastada reaksiyon meydana getirmez ve meydana gelen cevap azalır. Cevaptaki azalmanın derecesi ilk egzersizin şiddeti ve süresine bağlıdır. Bu refrakter dönem sadece egzersizle uyarana karşı değildir. Histamin (44, 45, 46), metakolin (47) ve hiperventilasyonla provokasyona karşı da bu dönemde duyarlılık azalması vardır. Hiperozmolar provokasyon ile egzersiz arasında da çapraz duyarlılık gösterilmiştir (48).

Refrakter periyodla ilgili doğru bir araştırma olmamasına karşın mast hücrelerindeki medyatörlerin tükendiği yada azaldığına dair kanıtlar mevcuttur (14). Stearns ve arkadaşları refrakterliği endojen katekolaminlerin salgılanmasına bağlar (49), ancak küçük ve değişken değişiklikler olduğundan bu muhtemel görülmemiştir. Dosani ve arkadaşları EİA gelişen hastalarla normaller arasında katekolamin düzeyi açısından fark bulamamıştır (50). Bu konudaki alternatif bir görüş de egzersiz sonrası bronkodilatör etkili prostaglandinlerin salgılandığıdır .Prostaglandin inhibitörü olan

indometazin EIA'nın refraktör periyodunu engeller. Bu da inhibitör prostaglandinlerin salınımının olduğunu ve bunların etkisinin 30-60 dakika sürdüğünü düşündürür (51-53).

Şiddetli EIA' sını olan çocuklarda geç bronkokonstrüktör cevap da olabilir. Buna karşılık erişkinlerde bu çok nadirdir. Bu nedenle geç cevap varlığı tartışmalıdır. Son dönemlerde yapılan kontrollü ve iyi düzenlenmiş çalışmalarda geç faz cevabının EIA ' da % 10-38 arasında olduğu gösterilmiştir (28). Diğer araştırmacılar ise ya kesin sonuç alamamıştır ya da geç faz reaksiyonu olduğunu inkar etmektedirler.

EIA' nın anlaşılmasında majör ilerleme egzersiz sırasında vücut ısısında ısıtılmış ve nemi 46 mg/L ' ye satüre edilmiş hava kullanılmasıyla hava yolu daralmasının ortadan kalktığının gösterilmesiyle olmuştur. (54, 55).

Gerçekten egzersiz sırasında solunan havanın özellikleri oluşan obstrüksiyonun derecesi ile ilişkilidir. Hava ne kadar soğuk ve kuru olursa cevap o kadar fazla olur. Bunun dışında egzersiz EIA oluşumu için gerekli bile değildir. Uygunsuz hava koşullarında yapılan izokapnik hiperventilasyon bile hava yolu cevabı oluşturur.

Pekçok çalışmada solunan havanın özelliklerinin EIA' nın şiddetini etkilediği gösterilmiştir. Sıcak ve nemli hava solunması EIA' yı önler. Soğuk ve kuru hava ise tersine olarak artırır. Kuru hava solunması yüzeyden su evoperasyonu ile hava yolu mukozasında soğumaya yol açar, üstelik solunan hava bir de soğuksa bu artar.

Bu soğuma ilk olarak özefagustaki sıcaklık değişimleri ile gösterilmiştir ve daha sonra havayollarından direkt kayıt alınmıştır. İlk olarak Anderson ve arkadaşları bu fenomenin EIA patogenezindeki etkisinin farkına vardılar (56) ve EIA' da solunum yolları yüzeyinde ozmotik değişiklikler olup olmadığını araştırdılar. Ultrasonik nebulizörle verilen hipo ve hipertonic solüsyonların doz-cevap ilişkisi içinde bronkokonstrüksiyonu provoke ettiğini gösterdiler (57).

Yapılan hayvan deneylerinde izole akciğer loblarına farklı sıcaklıklarda gaz ve kan verilerek solunum yollarının direnç değişiklikleri ölçülmüştür ve iklimatik değişimlerin su kaybı yoluyla etkili olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir (58). Bu çalışmalarda lobun ventilasyon ile soğutulması direnci artırırken perfüzyon ile soğutulması etkilemez.

Eğer inspire edilen havanın sıcaklığı 37°C dan düşük ve nem oranı % 100' ün altında ise ısı ve su solunum yolundan kaybedilir. İstirahat halindeki ventilasyonda özellikle de burun yoluyla solumada hava glottise varmadan önce ısınır ve nemlendirilir. Aşağı hava yollarına soğuk ve kuru hava ulaşması önlenir. Burunda bu işlemin nasıl yapıldığı halen tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Buna karşılık sub-epitelyal kapiller ağ, fenestasyonlar, venöz sinüzoidler, submukozal seromüköz glandlar (bunlar kolinerjik kontrol altındadır) bu konuda etkili olabilirler.

Nazal yolla inspire edilen havanın ayarlanmasının alt solunum yolları ile ilişkisi tam açık değildir. Ancak burun yoluyla nefes alınması egzersize cevabı azaltır. (59, 60).

Egzersiz ile ventilasyon hızı artar ve istirahattakinin 30 katına ulaşabilir. Ventilasyon hızı 30 ml./dakikayı geçtiği zaman solunum burundan ağız yoluna geçer.

Bronş ağacının ilk 10 jenerasyonu ısıtma ve nemlendirmenin ilk basamağını oluşturur ve soğuma, kuruma ve hiperozmolariteden en fazla etkilenir. 5. jenerasyonun altında ölçüm yapılmasına karşın matematiksel modellerdeki çalışmalar nemlendirme ve ısıtmanın 12. jenerasyonda tamamlandığını göstermektedir. Bu ayarlama sırasında yüzey sıvısı kaybedilir. 0' in altında ve kuru hava artmış dakika ventilasyonda inhale edildiği zaman bronşların bu ayarlama fonksiyonu tam yerine gelemez. Yüzey sıvısı hemen yerine konulamaz. Solunum sisteminden kaybedilen suyun bronkokonstrüksiyon cevabı oluşturduğu hemen hemen kesin olmasına karşın hangi mekanizmayla bunu yaptığı belli değildir.

Bu konudaki son iki görüş yüzey suyundaki ozmolarite artışı ve bronşial sirkülasyondaki reaktif hiperemidir.

İnsanlarda havayolunda ozmolarite ölçümü yapmak teknik olarak mümkün değildir. Ancak köpeklerde yapılan bir çalışmada Mann ve arkadaşları sadece ağız yolundan nefes alma ile 59 mosmol/kg. artış saptamışlardır (61).

Egzersiz veya izokapnik hiperventilasyon sırasında ayarlanmamış hava akciğere ulaşır ve trakeobronşial ağaç soğur ve kurur. Yüzey sıvısının hiper ozmolarite sebebiyle kuruması önemli bir uyarandır ve hiper ozmolar solüsyonlar verilerek EİA' lı hastalarda bronkokonstrüksiyon sağlanabilir.

Astmatiklerde bronkokonstrüksiyon inspire havanın ayarlanmasındaki bir bozukluktan değil, normal bir stimulusa anormal bir cevaptan kaynaklanır (43). Normal bireylerde daha etkili bir ayarlama mekanizması görülmez, onlarda da inspire edilen hava ile eşit bir hava yolu soğuması görülmektedir (62).

İnspire edilen havanın özelliklerinin etkisi saptanmasına karşılık bu aşamadan sonraki olaylar hakkında halen bir açıklık yoktur. Bu konuda çeşitli hipotezler mevcuttur;

Bu hipotezlerden birinde bronşlarda ve bronşiolde yüzey sıvısının ozmolaritesinin artması ile mast hücrelerinin etkilenerek medyatör salınımı meydana geldiği düşünülür. Histamin ve nötrofil kemotaktik faktör EİA oluşan hastalarda kanda saptanır. Buna karşılık normal bireylerde yoktur (63). Bazofiller ve mast hücreleri invitro olarak hiperozmolar veya hipoozmolar değişiklikler ile medyatör salgırlar (64, 65).

EİA' da idrarda Lökotrien E4 seviyelerinde artış saptanan iki çalışma vardır (66, 67). Kikawa ve arkadaşları da bu artışı doğrulamışlardır (68). Pliss ve arkadaşları ise yalnız E4' te değil LT C4, D4 ve E4' te artış saptamışlardır (69). Lökotrien antagonisti ICI204219' un da EİA üzerine inhibitör etkisi vardır (70). Aynı şekilde 5 lipoksijenaz inhibitörü A64077 de etkili bulunmuştur (71).

Buna karşılık siklooksijenaz inhibitörleri (indometazin, dekstropoksifen, flurbiprofen) ve tromboksan antagonistleri EİA' yı önlemekte yetersiz kalmıştır (72, 73). Bu da egzersize karşı akut reaksiyonda prostaglandinlerin etkisi olmadığını düşündürmektedir.

EİA' lı hastaların % 75' inde serumda nötrofil kemotaktik faktör saptanmıştır (74, 75).

Ayrıca sodyum kromoglikat ve nedokromil sodyum egzersiz (76) hiperozmolar aerosoller (77) ve hiperventilasyonun (78) havayolundaki cevabını azaltırlar.

Bütün bu veriler egzersizle oluşan astımda ozmolaritenin mast hücrelerinden medyatör salınımına yol açtığı hipotezini destekler.

Osmolarite hipotezi tek başına EİA' nın patogenezi açıklamaz. Yapılan bir çalışmada ısı ve nem kaybı aynı olmasına karşın daha ağır egzersiz yapılmasıyla bronş daralması cevabının da daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Bir başka hipotezde üst solunum yolundaki afferent reseptörlerin uyarılması esas uyarandır. Bu mekanizmaya dair kanıtlar hem havayolu afferent sinirlerini inhibe eden lokal anestezipler hem de efferent kolinerjik sinirleri inhibe eden atropin gibi drogların EİA' da cevabı azalttığını gösteren çalışmalarla ortaya çıkmıştır. (79, 80). Bununla birlikte lokal anesteziplerin etkisi ventilasyonu azaltmak yoluyla (81) ve kolinerjik bronkodilatörlerin etkisi bazal havayolu genişliğini değiştirmekle olabilir (82).

İnvitro yapılmış çalışmalarda soğutulmuş hava yolunun düz kasların bazı agonistlere cevabını artırdığını göstermiştir, bunun invivo olarak olması da mümkündür.

Ayrıca düz kas spazmının yanında ödem ve bronşial reaktivasyonda sekonder olarak EİA' da etkilidir. Örneğin burunda havanın ayarlanması aşamasında büyük değişiklikler olur ve burunda düz kas yoktur. Buradaki değişikliklerin nazal mukozanın vasküler yatağından kaynaklandığı düşünülür. Burun gibi alt solunum yolu mukozası da kompleks ve aşırı submukozal kan damarları pleksusuna sahiptir. Soğukta etkilenen bu damarların oluşan vazokonstriksiyonun ardından vazodilatasyonla ödeme yol açtığı ve bunun da EİA patogeneziinde rol oynadığı düşünülür. Bu alternatif hipotez Mc Fadden ve arkadaşları tarafından önerilmiştir. Egzersiz sonrası sıcak hava verilmesi ile bronş obstrüksiyonu gelişimi artırılır ve bu da bu öneriyi destekler. Ancak bazı astmatiklerde daha egzersiz devam ederken ve hala soğukken obstrüksiyon gelişir. Ayrıca neden havayollarının soğuması daha 2-3. dakikada olurken EİA' nın gelişmesi için egzersize en az 6 dakika devam edilmesi gerektiği açıklanamamıştır.

Silverman ve Anderson EİA' nın şiddetinin iş yükü ile ve egzersiz süresi ile arttığını saptamıştır. Maksimum cevap 6-8 dakikalık egzersizden sonra görülür ve hastalar sıklıkla sürenin uzaması halinde astımın azalacağını bilirler. İlk egzersizden sonra yapılan ikinci egzersizde cevabın azalacağı bilinir ve bu ilk egzersiz kısa bir ısınma periyodu olabileceği gibi uzatılmış bir egzersiz periyoduda olabilir.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamız mayıs 1995 ve aralık 1995 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı' na tekrarlayan öksürük ve/veya nefes darlığı atakları ile başvuran ve yapılan tetkikler sonucu astım bronşiale tanısı konulan 44 hasta ve 10 sağlıklı birey üzerinde yapıldı.

Astım bronşiale oldukları klinik şikayetler ve laboratuvar metodlarla (solunum fonksiyon testleri, bronkodilatöre cevap, deri testleri pozitifliği, periferik eozinofili, tedaviye yanıt verme) kanıtlanan hastalarda metakolinle non-spesifik bronş provokasyon testi ve bisiklet ergometri ile egzersiz testi planlandı.

Hastaların test öncesinde ilaç kullanmıyor olmasına dikkat edildi. İlaç kullanan hastalarda her iki test öncesinde de gerekli sürelerde kullanılan ilaçlar kesildi. İlaç kesilmesini tolere edemeyen hastalarda ilaç başlanarak test ertelendi ve ileriki bir tarihte kesilme süresi kısaltılarak testler uygulandı. Testten önce hiçbir hastamıza paranteral kortikosteroid kullanılmamış olmasına dikkat edildi.

Metakolin non-spesifik bronş provokasyon testi Minato, Autospiro AS-600 kuru spirometre cihazı ve inhalasyon süresini, sayısını ve her inhalasyonda ilaç miktarını ayarlamaya olanak veren, Mediprom FDC-68 dozimetre cihazı kullanılarak yapıldı.

Bronş provakasyon testinde kontrol solüsyonu olarak distile su kullanıldı ve distile su inhalasyonundan 90 saniye sonra solunum fonksiyon testi tekrarlandı. Daha sonra 100 mikrogram metakolin dozu ile başlanarak 4 dakika aralarla FEV1 ölçümü yapıldı ve doz artırıldı. Olgulara kümülatif olarak sırasıyla 0.1 , 0.2 , 0.4 , 0.8 , 1.6 , 3.2 mg metakolin inhale ettirildi. Kontrol solüsyonu sonrası ölçüme göre FEV1 değerindeki % 20 düşüş (PD20) saptanana ya da kümülatif doz 3.2 mg. ' a ulaşana kadar teste devam edildi. Test sonucunda cevaplar ; negatif, pozitif ve çok duyarlı (distile su ile veya ilk provokasyon dozu ile provake olan hastalar) şeklinde ayrıldı.

Bronş provokasyon testinin uygulanmasının ardından en az 24 saatlik bir süre sonra olgulara bisiklet ergospirometre içeren Oxyconbeta bilgisayarlı kuru spirometre cihazı ile egzersiz testi uygulandı. Bu sistem IBM PS/2 (286) bilgisayar, bilgisayar kontrollü ergometre, pulse oksimetre, hızlı cevaplı paramanyetik oksijen analizörü ve hızlı infrared karbon dioksit analizör içermektedir.

Test öncesinde hastaların kardiyovasküler sistem patolojisi olup olmadığı ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ile değerlendirildi. Test öncesinde hastalarda elektrokardiyografik inceleme yapıldı. Test sırasında periyodik olarak hastaların arteriyel tansiyonları ve nabız dakika sayıları ölçüldü. Egzersiz testinde sabit aşama egzersiz protokolü tatbik edildi. Testte erkek hastalarda 50 watt, bayan hastalarda 25 watt gücünde yükleme ile başlandı ve hastaların nabız sayısı cevaplarına göre 4 dakikada maksimum kalp hızının % 80-90' ina ulaşacak şekilde artırıldı. Kalp hızı gerekli aşamaya ulaştırıldıktan sonra 6 ile 8 dakika bu seviyede devam edildi. Hastanın ileri derecede halsizlik, ani nefes darlığı, göğüs ağrısı ve arteriyel tansiyonda ileri derecede oynamalar olması durumlarında test acilen sonlandırıldı. Komplikasyon çıkmaması durumunda test gerekli sürenin sonunda bir dakikalık dinlenme aşamasından sonra sonlandırıldı. Testin sonlandırılmasından 5 dakika ve 15 dakika sonra solunum fonksiyon testi tekrar edildi. FEV_{0.5}, FEV₁, PEF, MEMF, MEF_{%50} değerleri başlangıç değerleri ile karşılaştırıldı.

FEV_{0.5} : Zorlu ekspirasyonun 0.5' inci saniyesinde çıkarılan hava miktarıdır.

FEV₁ (Timed Forced Expiratory Volume = Zamanlı zorlu vital kapasite) : Maksimum bir inspirasyon sonrası yapılan zorlu bir ekspirasyonun 1. saniyesinde çıkarılan hava miktarıdır.

PEF (Peak Expiratory Flow = Zirve akım hızı) : Maksimum bir ekspirasyon sırasındaki maksimum akım hızıdır. Hava yolları dışında ekspiratuar solunum kaslarının durumu hakkında bilgi verir.

MEMF (Maksimal Mid-Expiratory Flow = Maksimum Ekspiryum Ortası Akım hızı): Zorlu vital kapasitenin % 25' i ile % 75'i arasındaki maksimum akım hızını österir.

MEF_{% 50} (Maximum Expiratory Flow): Zorlu vital kapasitenin % 50' sinin ekspire edildiği andaki akım hızıdır.

FEV1 veya PEF değerlerinde başlangıç değerine göre % 10' dan daha fazla düşme pozitif olarak değerlendirildi. Diğer parametrelerin duyarlılığı araştırıldı ve bu değerlerin metakolin provakasyon testi sonuçları ile uygunluğu test edildi.

Bulgular **student t testi** ve **Spearman korelasyon analizi** testleri ile değerlendirildi.

Çalışmamıza alınan astımlı 44 hastanın 19 tanesi erkek, 25 tanesi kadındı. Buna karşılık kontrol grubundaki 10 bireyin 8' i kadın 2' si erkektir. Hasta grubunun yaş ortalaması 27 ± 9 iken hasta grubun yaş ortalamaları 22 ± 4 olarak bulunmuştur. Her iki grubun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Astım bronşiale tanısı koyulan hastaların semptomlarının dağılımında ise % 82 ile öksürük ve aynı oranla dispne başta gelmektedir. Bu grupta eforla nefes darlığı tarif eden hasta sayısı 32' dir ve bu sayı hasta grubunun % 72 sine eşittir. Hastaların semptomlarının dağılımı tablo 1' de gösterilmiştir.

SEMPTOMLAR	HASTA SAYISI	YÜZDESİ
Öksürük	36	82
Dispne	36	82
Eforla gelen dispne	32	72
Burun akıntısı	31	70
Gözlerde sulanma	27	61
Hapşırma	30	68
Kaşıntı	3	7

Tablo 1: Semptomların dağılımı.

Hastalık süreleri ortalama 5.0 ± 5.7 yıldır. Hastaların aile özellikleri incelendiğinde 14 tanesinde (% 31) birinci derecede akrabalarında astım saptanmıştır. 1 kişinin ailesinde allerjik rinit ve 1 kişide de allerjik dermatit aile anamnezi mevcuttur.

Kontrol grubunda sigara ortalaması 1 ± 1.5 paket-yıl iken ($n = 4$), hasta grubunda 1 ± 3 paket-yıl' dır ($n = 8$).

Astım teşhisi koyulan hastalarda lökosit sayısı ortalama 6950 ± 1800 , kontrol grubunun ise 6300 ± 1700 olarak saptanmıştır. Astım grubunda periferik eozinofili bakılmış olup ortalama % 6 ± 4 ' tür. Total IgE bakılan 13 hastada ortalama değer 273 ± 124 bulunmuştur.

Hastalardan 36 tanesinde deri testleri yapılmış ve 25 tanesinde en az bir allerjene karşı duyarlılık saptanmıştır. Hastaların duyarlı oldukları allerjenlerin dağılımı tablo 2' de gösterilmiştir

ALLERJENİN CİNSİ	Hasta sayısı	Yüzde
D.Farinae	24	67
D.Pteronyssinus	24	67
Köpek tüyü	10	27
Kedi tüyü	4	11
Penicillium Notatum	3	8
Karışık ot polenleri	3	8
Kümes hayvanları	2	5
Aslan dişi otu	2	5
Çavdar	2	5
Kızıl meşe	2	5
Yün	1	3
Pamuk	1	3
Dik çam otu	1	3
Pelin otu	1	3
Sınır otu	1	3
Buğday	1	3
Karışık ağaçlar	1	3
Zeytin ağacı	1	3
İhlamur ağacı	1	3
Çınar ağacı	1	3

Tablo 2 : Deri testi sonuçları.

Hastaların 28 tanesinin paranazal sinüs grafileri ile yapılan incelemesi sonucunda 15 tanesinde sinüzit saptanmıştır (% 53.6).

Hastaların başvuru anındaki spirometri sonuçları tablo 3' te gösterilmiştir.

	KONTROL GRUBU	HASTA GRUBU
FVC (ml)	4600 ± 700	3700 ± 1000
% FVC	96 ± 13	87 ± 15
FVC1 (ml)	4200 ± 600	3000 ± 1000
FVC1 / FVC (%)	91 ± 8	80 ± 10
MMFR (L/sn)	4.5 ± 1.1	2.8 ± 1.3
% MMFR	112 ± 28	85 ± 23

Tablo 3 : Hastaların başlangıç spirometri değerleri.

Astım grubundaki hastaların tamamına (n = 44) ve kontrol grubundaki hastaların 8 tanesine metakolin provokasyon testi uygulanmıştır.

Provokasyon testinin ardından yapılan egzersiz testi sırasında ortam havasından yapılan sıcaklık ölçümlerinde hasta grubunun ortam sıcaklığı ortalama 28 ± 4 °C ve kontrol grubunun da 28 ± 5 °C saptanmıştır. Hava basıncı ölçümleri ise hasta grubunda 763 ± 6 ve kontrol grubunda 765 ± 7 mmHg. ' dir. Egzersiz testi öncesinde ve sonrasında hastaların hiçbirinde elektrokardiyografik patoloji saptanmamıştır.

SONUÇLAR

Her iki grubun yaş ortalamaları karşılaştırılmış olup anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0.085$). Buna karşılık cinsiyet dağılımı açısından her iki grup birbirinden farklıdır ($p < 0.05$). Paket-yıl olarak sigara alışkanlıkları karşılaştırıldığında yine her iki grubun birbirine benzer oldukları görülmüştür ($p = 0.99$).

İki grubun lökosit sayımları ve eozinofili açısından farkı yoktur (sırasıyla $p = 0.45$, $p = 0.94$).

Hasta gruba yapılan metakolin provokasyon testi sonuçları tablo 4' te görülmektedir.

Provokasyon testi sonucu	Hasta sayısı	Yüzde
Negatif	4	9
Distile su ile pozitif	5	11
Pozitif	35	80

Tablo 4: Provokasyon testi sonuçları.

Provokasyon testi hasta grubunda ortalama 800 ± 1000 mikrogram ile hastaların 40 tanesinde (% 91) pozitif sonuçlanmıştır. Kontrol grubundan 8 hastaya provokasyon testi yapılmış ve tamamı negatif sonuçlanmıştır.

Egzersiz testi ile hastaların kalb hızları hesaplanan maksimum kalb hızının ortalama $\% 83 \pm 6$ sına ulaşılmıştır. Kontrol grubunun ortalama kalb hızı da $\% 83 \pm 6$ dir ve her iki grubun kalb hızları oranları açısından istatistiksel farkı yoktur ($p = 0.81$). Astımlı hasta grubunda dakika ventilasyon (Ve) ortalama olarak prediksyon değerinin

% 100 ± 29' una ulaştırılırken, kontrol grubunda % 80 ± 24' e ulaşmıştır. Her iki grup arasında istatistiksel fark yoktur (p = 0.08). Oksijen tüketiimi (VO₂) ise astım grubunda prediksyon değerinin % 63 ± 22 ' si ve kontrol grubunda ise % 59 ± 8 ' ine ulaşılmıştır. Her iki değer arasında istatistiksel fark yoktur (p = 0.63).

Solunum fonksiyon testi	BAŞLANGIÇ	5. DAKİKADA	15. DAKİKADA
FVC	4150 ± 900	4000 ± 500	4180 ± 900
% FVC	89 ± 14	88 ± 11	90 ± 14
FEV _{0.5}	2700 ± 400	2850 ± 300	2680 ± 400
% FEV _{0.5}	88 ± 10	98 ± 22	88 ± 12
FEV ₁	3640 ± 4570	3650 ± 400	3676 ± 527
% FEV ₁	93 ± 10	94 ± 11	94 ± 10
FEV ₃	4140 ± 923	4000 ± 500	4177 ± 900
% FEV ₃	92 ± 16	90 ± 10	92 ± 16
PEF	7.9 ± 1.8	8.1 ± 1.8	7.9 ± 2.0
% PEF	93 ± 16	95 ± 18	91 ± 18
MEF _{%75}	6.8 ± 1.3	7.2 ± 1.6	6.7 ± 1.5
% MEF _{%75}	86 ± 15	96 ± 22	87 ± 18
MEF _{%50}	4.8 ± 0.8	5 ± 1.1	4.7 ± 1.0
% MEF _{%50}	91 ± 14	92 ± 21	90 ± 19
MEF _{%25}	2.4 ± 0.6	2.6 ± 0.7	2.4 ± 0.5
% MEF _{%25}	98 ± 28	104 ± 35	97 ± 23
MEMF	4.2 ± 0.8	4.4 ± 0.9	4.2 ± 0.8
% MEMF	85 ± 16	88 ± 20	89 ± 20

Tablo 5: Kontrol grubunun egzersiz öncesi ve sonrasındaki solunum fonksiyonu değerleri.

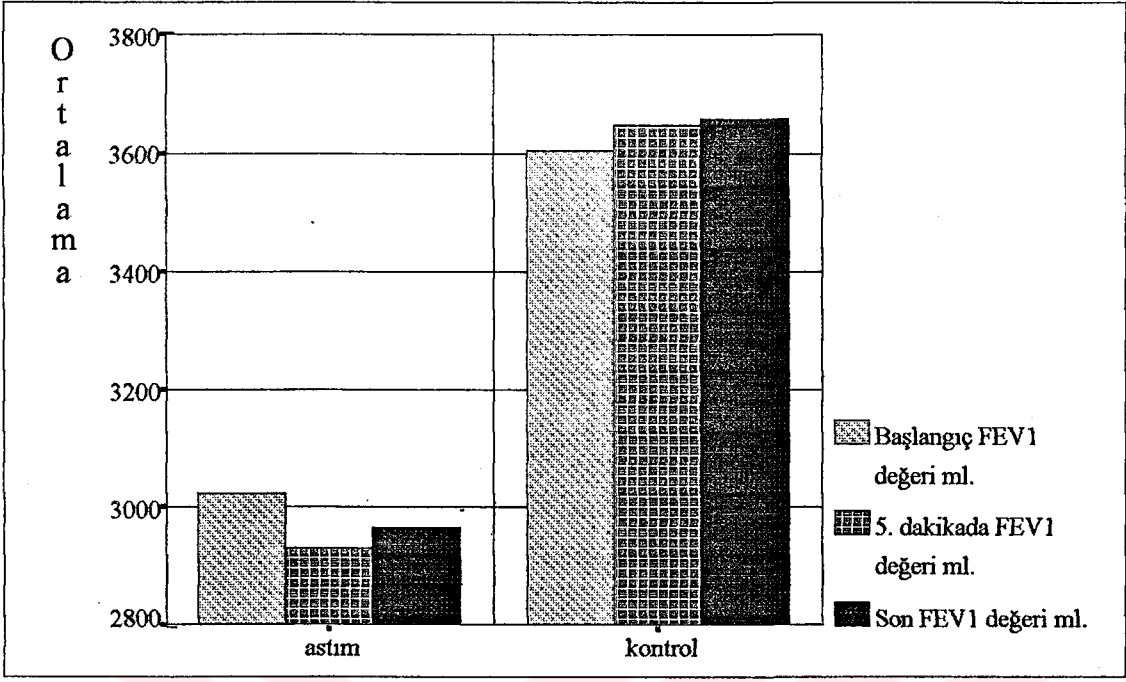
Kontrol grubunun egzersiz testi başlangıcında, beşinci dakikada ve 15. dakikada yapılan solunum fonksiyon testi sonuçları tablo 5' te görölmektedir.

Astımlı hasta grubunun egzersiz testi ile solunumsal parametrelerin 5. ve 15. dakikadaki değişimi tablo 6' da gösterilmiştir.

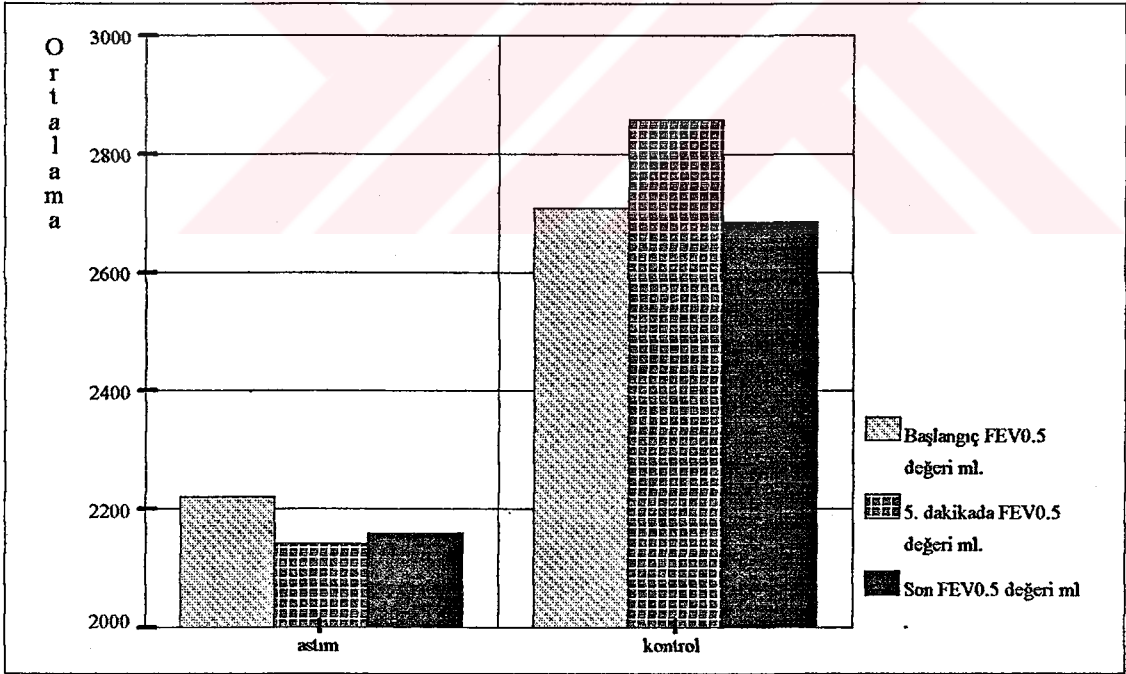
Solunum fonksiyon testi	Başlangıçta	5. dakikada	15. dakikada
FVC	3578 ± 887	3474 ± 825	3328 ± 1012
% FVC	86 ± 12	83 ± 10	83 ± 9
FEV _{0.5}	2257 ± 611	2145 ± 624	2089 ± 599
% FEV _{0.5}	81 ± 19	79 ± 17	78 ± 10
FEV ₁	2845 ± 848	2908 ± 692	2750 ± 889
% FEV ₁	85 ± 9	82 ± 12	83 ± 9
FEV ₃	3535 ± 863	3462 ± 830	3382 ± 1021
% FEV ₃	87 ± 11	85 ± 11	86 ± 9
PEF	6 ± 1.8	5.8 ± 1.7	5.7 ± 1.4
% PEF	74 ± 15	73 ± 14	71 ± 10
MEF _{%75}	5.3 ± 1.4	5.1 ± 1.4	5.1 ± 1.3
% MEF _{%75}	74 ± 14	72 ± 15	72 ± 11
MEF _{%50}	3.5 ± 1.0	3.4 ± 1.3	3.5 ± 0.9
% MEF _{%50}	73 ± 17	70 ± 22	71 ± 17
MEF _{%25}	1.79 ± 0.7	1.77 ± 0.8	1.8 ± 0.7
% MEF _{%25}	78 ± 26	77 ± 32	77 ± 22
MEMF	3.1 ± 0.9	3 ± 1.1	3.1 ± 0.9
% MEMF	71 ± 16	69 ± 22	69 ± 17

Tablo 6: Astımlı hastaların egzersiz öncesi ve sonrasındaki solunum verileri.

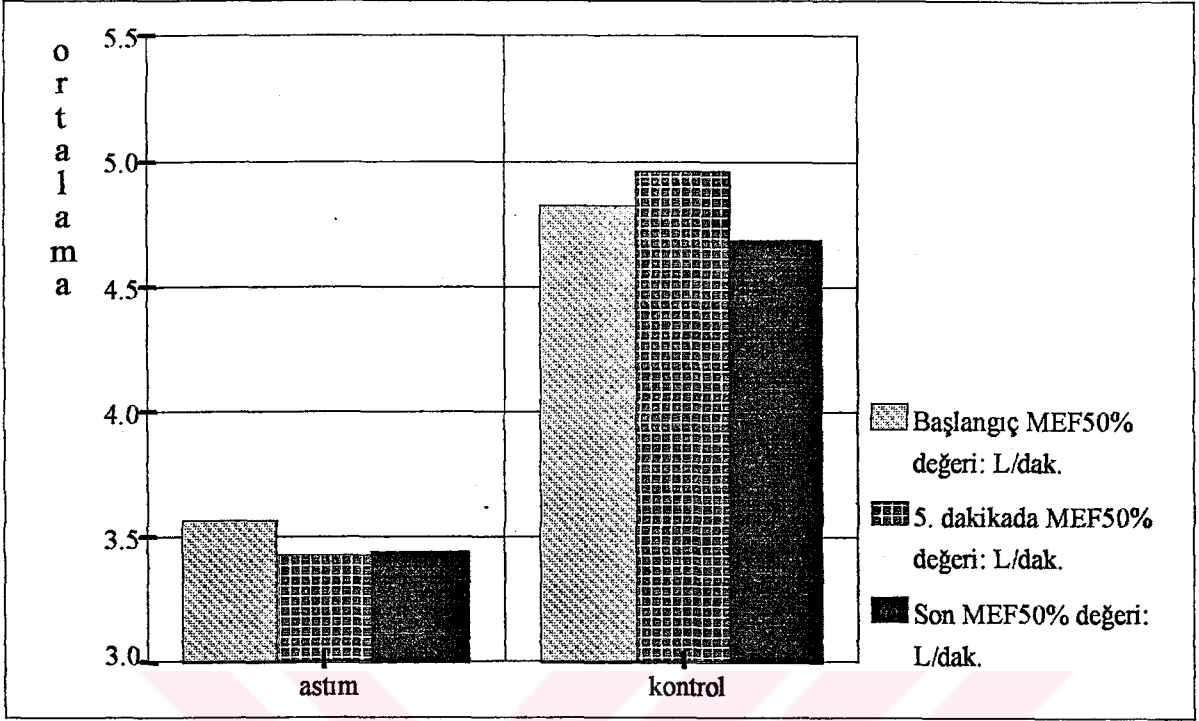
Grafik 1,2,3,4 ve 5 ' te solunum parametrelerinin 5. ve 15. dakikadaki değişimleri kontrol grubu değerleri ile karşılaştırılmıştır.



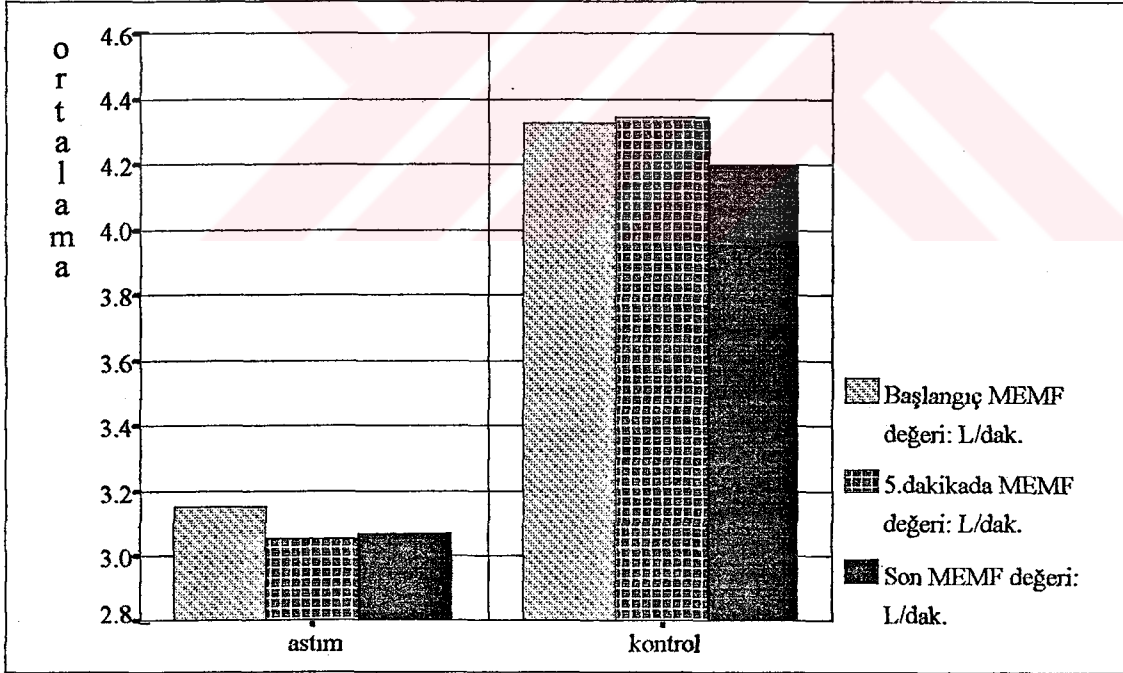
Şekil 1: Astım ve kontrol grubunda FEV1 değişimi.



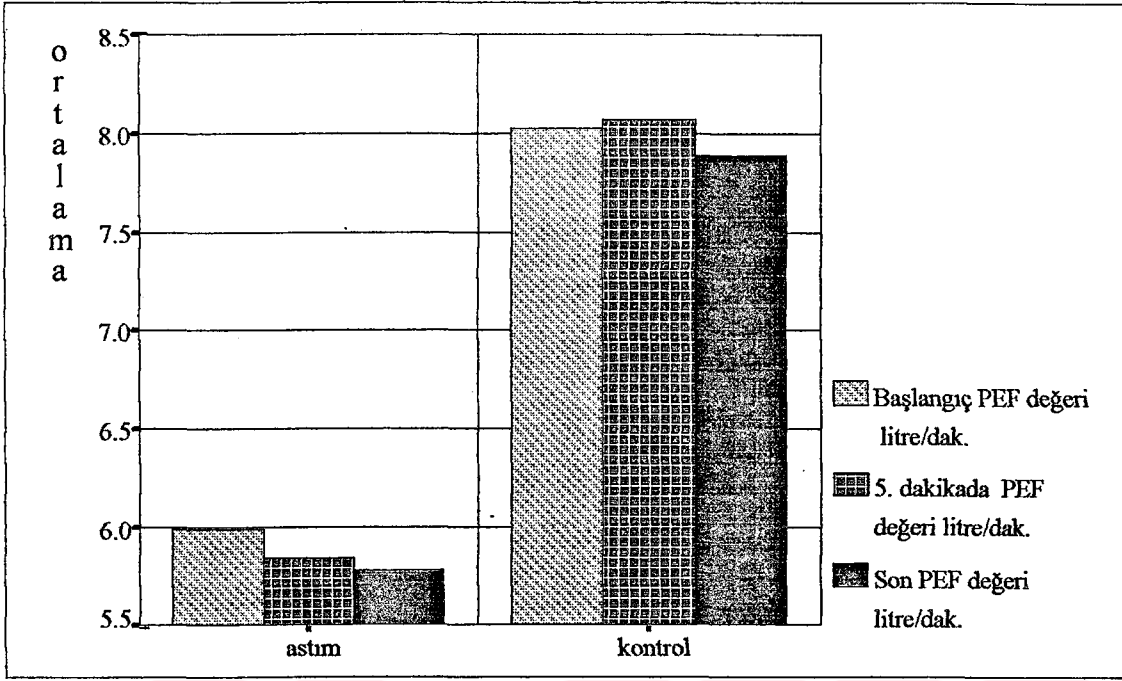
Şekil 2: Astım ve kontrol grubunda FEV0.5 değişimi.



Şekil 3: Astım ve kontrol grubunda MEF%50 değişimi.



Şekil 4: Astım ve kontrol grubunda MEMF değişimi.



Şekil 5: Astum ve kontrol grubunda PEF değerlerinin değişimi

Solunum parametresi	5. dakikada değişim (%)	15. dakikada değişim (%)
FEV0.5	5 ± 1.5	0 ± 0.4
FEV1	1 ± 0.6	1 ± 0.4
FEV1/FEVC	2 ± 0.6	0 ± 0.5
FEV1/VC	2 ± 0.6	0 ± 0.5
FEV3	2 ± 0.5	0 ± 0.5
FEVC	-1 ± 0.6	1 ± 0.4
MEF25	0 ± 2	-1 ± 1.8
MEF50	3 ± 1	-2 ± 0.8
MEF75	1 ± 1	1 ± 0.6
MEMF	-2 ± 1.1	0 ± 1.1
MVV	1 ± 0.6	1 ± 0.4
PEF	0 ± 0.8	2 ± 0.6

Tablo 7: Kontrol grubunun egzersiz testi ile değişiklik yüzdeleri.

Astımlı hasta grubunda hemen hemen bütün solunum verilerinde başlangıca göre hafifte olsa bir düşme söz konusudur. Buna karşılık sağlıklı grupta tam tersine başlangıca göre bir artış görülmektedir. Tablo 7 ve 8' de başlangıca göre değişiklik yüzdeleri gösterilmiştir.

Solunum parametresi	Test sonunda başlangıç değerine göre değişim (%)
FEV_{0.5}	- 6 ± 2.2
FEV₁	- 5 ± 1.4
FEV₁/FEVC	- 1 ± 0.7
FEV₁/VC	- 1 ± 0.7
FEV₃	- 3 ± 1.3
FEVC	- 4 ± 1.3
MEF_{%25}	- 6 ± 2.6
MEF_{%50}	- 8 ± 2.6
MEF_{%75}	- 6 ± 2.4
PEF	- 4 ± 1.5
MEMF	- 7 ± 2.5
MVV	- 5 ± 1.4

Tablo 8 : Astımlı hastalarda fonksiyonel değişim yüzdeleri.

5. dakikadaki ve 15. dakikadaki değişim yüzdeleri açısından kontrol ve astım grupları student t testi ile karşılaştırılmış, gruplar arasında istatistiksel fark bulunamamıştır. Tablo 9 bu istatistiksel verileri göstermektedir.

Karşılaştırılan solunum testi	5. dakikada	15.dakikada
FEV ₁	p = 0.19	p = 0.18
FEV _{0.5}	p = 0.16	p = 0.57
FEV ₁ / FEVC	p = 0.46	p = 0.75
MEF _{%50}	p = 0.31	p = 0.58
MEMF	p = 0.39	p = 0.53
PEF	p = 0.44	p = 0.68

Tablo 9 : Kontrol ve astım grupları arasında solunum testleri değişiminin karşılaştırıldığı student t testi sonuçları.

5. dakikada ve 15. dakikada yapılan ölçümlerin başlangıç değerlerine göre istatistiksel farkı tekrarlı ölçümler student t testi ile kontrol edildi ve astım grubunda FEV₁ değerinin 5. dakikada yapılan ölçümde başlangıç değerine göre ($p < 0.05$) ve 15. dakikada yapılan PEF ölçümlerinin başlangıç değerine göre ($p < 0.05$) farklı olduğu görüldü. Sonuçlar tablo 10 ve 11' de görülmektedir.

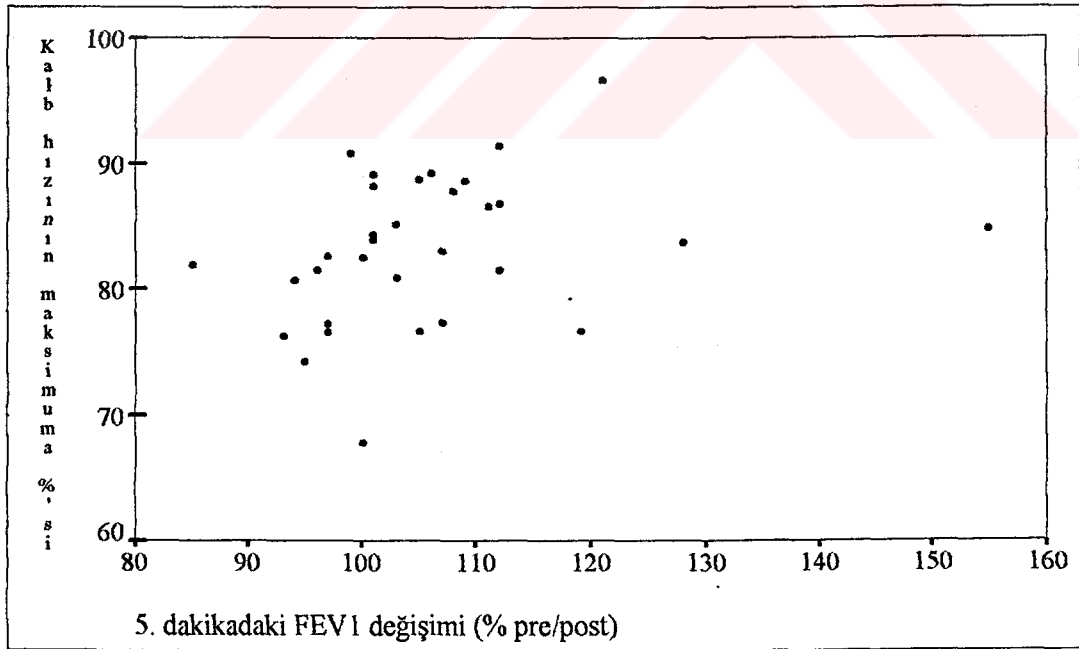
	5. dakikadaki değer başlangıçla karşılaştırılması	15. dakikadaki değer başlangıçla karşılaştırılması
FEV ₁	p = 0.60	p = 0.5
FEV _{0.5}	p = 0.34	p = 0.5
MEF _{%50}	p = 0.40	p = 0.6
MEMF	p = 0.90	p = 0.8
PEF	p = 0.80	p = 0.4

Tablo 10 : Kontrol grubunda 5. ve 15 dakikadaki parametrelerinin başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığı student t testinin sonuçları.

	5. dakikadaki değerin başlangıçla karşılaştırılması	15. dakikadaki değerin başlangıçla karşılaştırılması
FEV ₁	p = 0.02	p = 0.07
FEV _{0.5}	p = 0.13	p = 0.30
MEF _{%50}	p = 0.30	p = 0.80
MEMF	p = 0.31	p = 0.16
PEF	p = 0.14	p = 0.05

Tablo 11 : Astımlı hastalarda 5. ve 15. dakikadaki solunum parametrelerinin başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığı student t testinin sonuçları.

Astımlı hastalarda ulaşılan kalb hızının maksimal kalb hızına oranının solunum fonksiyonları ile korelasyon testi sonuçları şekil 6 ve tablo 12' de gösterilmiştir.



Şekil 6: 5. dakikadaki FEV1 değişimi ile ulaşılan kalb hızının korelasyon grafiği.

	p değeri	r = değeri
5. dakikadaki FEV_{0.5} değışımi	0.02	0.43
15. dakikadaki FEV_{0.5} değışımi	0.04	0.41
5. dakikadaki FEV₁ değışımi	0.01	0.44
15. dakikadaki FEV₁ değışımi	0.001	0.67
5. dakikadaki MEF_{% 50} değışımi	0.02	0.40
15. dakikadaki MEF_{% 50} değışımi	0.97	0.01
5. dakikadaki MEMF değışımi	0.01	0.46
15. dakikadaki MEMF değışımi	0.46	0.14
5. dakikadaki PEF değışımi	0.02	0.39
15. dakikadaki PEF değışımi	0.35	0.18

Tablo 12: Ulaşılan kalb hızının solunum fonksiyonları ile korelasyonunun araştırıldığı Spearman korelasyon testinin sonuçları.

	p değeri	r değeri
5. dakika FEV _{0.5} değışimi	0.14	0.25
15. dakika FEV _{0.5} değışimi	0.10	0.30
5. dakika FEV ₁ değışimi	0.17	0.22
15. dakika FEV ₁ değışimi	0.06	0.35
5. dakika MEF _{%50} değışimi	0.29	0.17
15. dakika MEF _{%50} değışimi	0.14	0.27
5. dakika MEMF değışimi	0.52	0.10
15. dakika MEMF değışimi	0.11	0.29
5. dakika PEF değışimi	0.29	0.17
15. dakika PEF değışimi	0.58	0.10

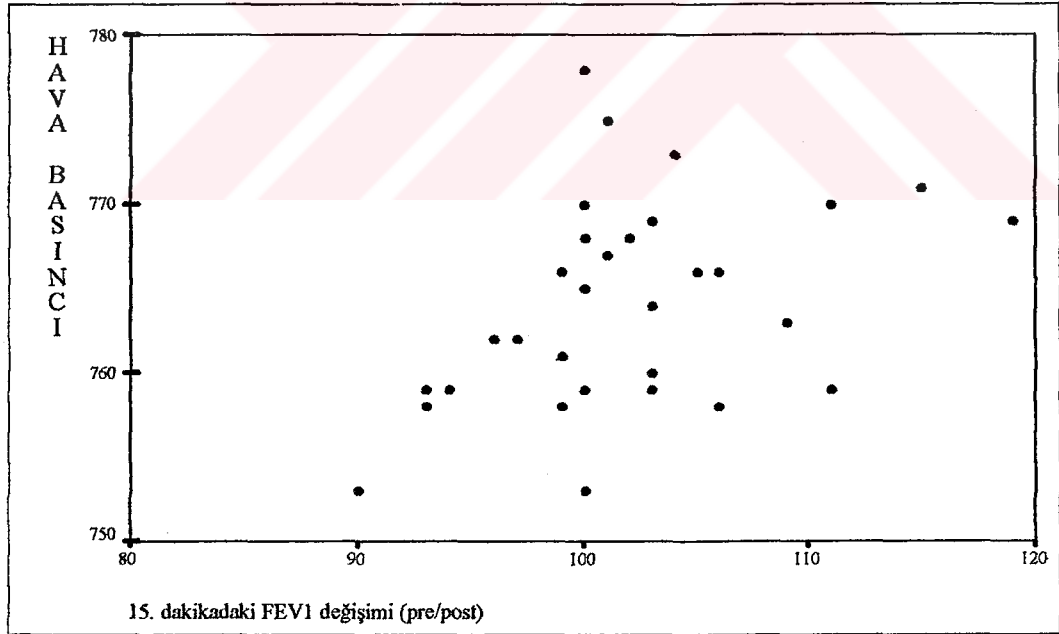
Tablo 13: Dakika ventilasyon ile solunum parametrelerinin korelasyon analizi.

	p değeri	r değeri
5. dakika FEV _{0.5} değışimi	0.51	-0.11
15. dakika FEV _{0.5} değışimi	0.39	0.16
5. dakika FEV ₁ değışimi	0.26	-0.18
15. dakika FEV ₁ değışimi	0.17	0.25
5. dakika MEF _{%50} değışimi	0.25	-0.19
15. dakika MEF _{%50} değışimi	0.72	-0.06
5. dakika MEMF değışimi	0.29	-0.17
15. dakika MEMF değışimi	0.62	0.09
5. dakika PEF değışimi	0.80	-0.04
15. dakika PEF değışimi	0.69	-0.07

Tablo 14: Oksijen tüketimi (VO₂) ile solunum parametrelerinin korelasyon analizi.

Egzersiz testi sırasında astımlı hastaların solunum değerlerinin değişimi ile oksijen tüketimi ve dakika ventilasyon arasında korelasyon saptanamamıştır. Korelasyon analizi sonuçları tablo 13 ve tablo 14' te gösterilmiştir.

Test sırasında ölçülen ortam havasının sıcaklığı ile test parametreleri arasında korelasyon araştırıldığında astım grubunda 5. dakikada ölçülen PEF değeri ($p < 0.01$ ve $r = - 0.41$) ve 15. dakikada ölçülen PEF değeri arasında ($p < 0.05$ ve $r = - 0.37$) negatif bir ilişki saptanmıştır.



şekil 8: Hava basıncı ile 15. dakikada FEV₁ değişimi arasındaki korelasyon.

Hava basıncı ile de MEMF, FEV₁ ve FEV_{0.5} arasında korelasyon saptandı. Korelasyon testi sonuçları tablo 15 de ve şekil 8' te gösterilmiştir.

	p değeri	r değeri
Basınç - 15. dakika FEV _{0.5}	0.03	0.39
Basınç - 15. dakika FEV ₁	0.01	0.42
Basınç - 15. dakika MEMF	0.05	0.35

Tablo 15: Hava basıncı ile bazı solunum parametreleri arasında korelasyon değerleri

Deri testi pozitif olanlarda 5. dakikadaki PEF değişiminin daha fazla olduğu görülmüştür (p = 0.039 ve r = 0.35). Diğer solunum parametreleri ile böyle bir ilişki saptanmamıştır.

Hastalık süresi ile egzersiz testinde ölçülen solunum parametreleri arasında korelasyon yoktur. Yine aynı şekilde hastada sinüzit saptanması, periferik eozinofilinin derecesi ,total Ig E yüksekliğinin hastanın yaşı ve sigara alışkanlığının da egzersiz testi üzerine doğrusal bir etkisi saptanmamıştır. Sonuçlar tablo 16' te gösterilmiştir.

Metakolinle provokasyon testi sonuçları ile egzersiz testi sonuçları arasında korelasyon araştırıldığında iki test arasında yakın ilişki saptanmıştır. Metakolin testi sonuçlarının çok duyarlı, pozitif ve negatif olarak değerlendirildiği verilerin egzersiz testi verileriyle karşılaştırılması Spearman korelasyon testi ile yapılmış ve sonuçlar tablo 17' te gösterilmiştir.

	Astım süresi	Sinüzit	Sigara	Yaş	Total IgE	Eozinofili
5. dakika FEV _{0.5} değişimi	p = 0.23 r = 0.22	p = 0.92 r = - 0.02	p = 0.29 r = -0.18	p = 0.52 r = -0.10	p = 0.81 r = 0.08	p = 0.73 r = 0.06
15. dakika FEV _{0.5} değişimi	p = 0.96 r = 0.01	p = 0.83 r = 0.04	p = 0.15 r = -0.26	p = 0.84 r = 0.03	p = 0.40 r = -0.34	p = 0.16 r = 0.27
5. dakika FEV ₁ değişimi	p = 0.66 r = 0.07	p = 0.59 r = 0.10	p = 0.20 r = -0.21	p = 0.62 r = -0.07	p = 0.36 r = 0.30	p = 0.55 r = 0.10
15. dakika FEV ₁ değişimi	p = 0.97 r = 0.01	p = 0.99 r = -0.01	p = 0.01 r = -0.41	p = 0.77 r = 0.05	p = 0.95 r = 0.02	p = 0.10 r = 0.31
5. dakika MEF _{%50} değişimi	p = 0.07 r = 0.31	p = 0.99 r = 0.01	p = 0.33 r = -0.15	p = 0.12 r = -0.24	p = 0.95 r = -0.01	p = 0.26 r = 0.19
15. dakika MEF _{%50} değişimi	p = 0.24 r = 0.22	p = 0.20 r = -0.27	p = 0.24 r = -0.20	p = 0.09 r = -0.28	p = 0.86 r = -0.07	p = 0.16 r = 0.26
5. dakika MEMF değişimi	p = 0.10 r = 0.28	p = 0.92 r = 0.01	p = 0.42 r = -0.13	p = 0.28 r = -0.17	p = 0.59 r = 0.18	p = 0.36 r = 0.15
15. dakika MEMF değişimi	p = 0.56 r = 0.11	p = 0.28 r = -0.23	p = 0.26 r = -0.20	p = 0.92 r = -0.02		p = 0.30 r = 0.20
5. dakika PEF değişimi	p = 0.60 r = 0.09	p = 0.88 r = 0.02	p = 0.37 r = -0.14	p = 0.77 r = -0.05	p = 0.79 r = 0.09	p = 0.63 r = 0.08
15. dakikadaki PEF değişimi	p = 0.97 r = 0.01	p = 0.46 r = -0.16	p = 0.64 r = 0.08	p = 0.48 r = -0.12	p = 0.90 r = 0.05	p = 0.53 r = -0.12

Tablo 16: Hastalık süresi, sinüzit, periferik eozinofili, yaş ve sigara alışkanlığı ile egzersiz testi sonuçlarının Spearman korelasyon testi verileri.

	5. dakika değişim miktarı ile provokasyon testi sonucu	15.dakika değişim miktarı ile provokasyon testi sonucu
FEV_{0.5}	p = 0.026 , r = 0.36	p = 0.008 ,r = 0.46
FEV₁	p = 0.029 , r = 0.34	p = 0.015 ,r = 0.41
MEF_{%50}	p = 0.005 , r = 0.43	p = 0.005 ,r = 0.46
MEMF	p = 0.003 , r = 0.45	p = 0.008 ,r = 0.44
PEF	p = 0.31 , r = 0.16	p = 0.008 ,r = 0.44

Tablo 17: Provokasyon testi ile egzersiz testinin Spearman testi ile karşılaştırılmasının sonuçları.

Distile su ile provoke olan ve negatif sonuçlanan metakolin testi sonuçları değerlendirme dışı tutulup sadece metakoline pozitif cevap veren olgular değerlendirmeye alındığında sonuçlar değişmemektedir.(Tablo 18).

	5. dakika değişim miktarı ile provokasyon testi sonucu	15.dakika değişim miktarı ile provokasyon testi sonucu
FEV_{0.5}	p = 0.11 , r = -0.30	p = 0.51 , r = -0.30
FEV₁	p = 0.26, r = - 0.30	p = 0.17 , r = -0.06
MEF_{%50}	p = 0.023 , r = -0.40	p = 0.023, r = -0.43
MEMF	p = 0.01 , r = -0.44	p = 0.018 , r = -0.36
PEF	p = 0.51, r = -0.11	p = 0.46 , r = -0.11

Tablo 18: Metakoline pozitif cevap verenlerin egzersiz testi ile korelasyon verileri.

Egzersiz testinin değerlendirilmesinde FEV₁, MEF_{%50}, MEMF ve PEF değerlerinin % 10 dūşüşü alındığında pozitif olarak değerlendirilen hastaların sayısı tablo 19' te gösterilmiştir.

Solunum testi	5. dakikada cevap veren hasta sayısı	15. dakikada cevap veren hasta sayısı	TOPLAM
FEV₁	11	1	12
MEF_{%50}	16	4	20
MEMF	16	6	22
PEF	13	6	19

Tablo 19: Solunum değerlerinin % 10 dūşüşleri dikkate alındığında pozitif olarak değerlendirilen hasta sayıları.

TARTIŞMA

Yaptığımız çalışmada egzersiz testinin nonspesifik bronkoprovokasyon testine göre duyarlılığını ve astım hasta grubunda egzersize bağlı astımı olan olguların oranını saptamaya çalıştık. Sonuç olarak metakolin provokasyonu ile hastaların % 91' inde bronş duyarlılığı gösterilebilirken bu sayı FEV₁ deki % 10 düşme dikkate alındığında egzersiz testinde % 27 bulunmuştur. Ancak FEV₁ yerine PEF değeri alındığında % 41 oranı elde edilir.

Obstrüksiyonu göstermekte bu parametrelere ek olarak MEF_{%50} veya MEMF değeri kullanıldığında testin duyarlılığı daha da artmaktadır. Sırasıyla MEF_{%50}' nin % 10 düşüşü dikkate alınır % 48, MEMF' nin % 10 düşüşü kullanılırsa % 50 cevap alınır. Sayılan testlerden herhangi birindeki % 10 düşme pozitif kabul edildiğinde ise cevap oranı % 77' dir.

Literatürde de egzersizle oluşan astma konusunda % 13 ile %90 arasında farklı oranlar verilmektedir. Araştırmaların başlangıç dönemine ait çalışmalarda testlerin standardizasyonunun ve ortam şartlarının dikkate alınmamasının bu birbirinden çok farklı oranları açıklaması beklenirken yapılan son dönem çalışmaları da benzer farklı sonuçları vermektedir.

Kiviloog' un yaş ortalaması 31 olan 57 astımlı hasta üzerinde metakolin ve egzersiz testini karşılaştırdığı bizimkine benzer bir çalışmanın sonucunda metakolin testi

ile % 79, bisiklet ergometri ile yapılan egzersiz testi ile ise % 59 pozitif sonuç elde edilmiştir (86).

Ohtsuka' nın çalışmasında 50 astımlıda duyarlılık % 62' dir (87).

OuYang' ın çalışmasında 110 hasta üzerinde çalışılmış yine bisikletle yapılan egzersiz testine hastaların 99 (%90) tanesi bronkokonstriksiyon cevabı vermiştir (88).

Bu çalışmalarla çelişen bir diğer örnek ise Eliasson' un çalışmasıdır. 20 astmatik bireyde metakolin, oda havasında hiperventilasyon, soğuk hava ile hiperventilasyon ve egzersiz testleri karşılaştırılmış (89). Metakolinle % 55 duyarlılık saptanırken, egzersiz testine karşı anlamlı bir duyarlılık saptanamamıştır. Ancak bu çalışmada oda havasında hiperventilasyonla % 55 sonuç elde edilirken, soğuk hava ile % 35 sonuç alınması bu çalışmanın güvenilirliği konusunda şüphe doğurmaktadır.

İyi düzenlenmiş bir çalışma da Chatham ve ark. 15 astımlıdan 9' unda (%60) egzersize pozitif cevap saptadılar (90). Metakoline cevap ise % 100 idi.

Non-spesifik bronş aşırı duyarlılığını göstermekte metakoline eşit bir yöntem olduğu kabul edilen histamin ile egzersizin karşılaştırıldığı Mellis ve arkadaşlarının çalışmasında 50 astmatik çocukta egzersiz testine % 74 pozitif cevap saptanmıştır (91).

Bizim çalışmamızdaki sonuçların diğer verilerden daha düşük olmasının sebebi mevsimsel şartlar nedeniyle ortam havası sıcaklığının diğer çalışmalarda sağlanan 22⁰C' a karşılık ortalama 28⁰C olması, hatta bazı testler sırasında 33⁰C' a ulaşmasıdır. İmpire edilen havanın sıcaklığı vücut sıcaklığına yaklaştıkça testin pozitif bulunma olasılığının azaldığı yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Ayrıca çalışmamızda havadaki nem oranı kontrol edilememiştir. Bu da diğer çalışmalara göre sonuçlarımızın düşüklüğünde etkili olmuş olabilir.

Literatürde egzersiz testinin duyarlılığı ileri derecede farklı saptanmasına karşılık spesifikliğı genelde yüksek bulunmuştur. Ou Yang' un çalışmasında astımlılarla birlikte teste 22 normal, 15 allerjik rinitli ve 10 KOAH' lı hastada alınmış ve bunların hiçbirinde test pozitif sonuçlanmamıştır.

Chatham' ın çalışmasında da aynı şekilde normal bireylerle karşılaştırıldığında spesifisitesi % 100 bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda da 10 normal bireyin hiçbirinde test pozitif sonuçlanmamıştır.

Çalışmamızda egzersiz testinin verileri ile metakolin provakasyonu verileri karşılaştırılırsa her ikisi arasında korelasyon görülmektedir. Bu da egzersizle oluşan astımın (exercise-induced asthma = EIA) aslında nonspesifik bir bronş duyarlılığı olduğunu savunan görüşlerle uygunluk göstermektedir.

Aynı şekilde Ohtsuka' nın çalışmasında ve Chatham' in çalışmasında metakolin testi ile egzersiz testi sonuçları arasında korelasyon mevcuttur. Ou Yong' un çalışmasında ise histamin testi ile korelasyon araştırılmış ileri derecede anlamlı ($r = 0.59$ ve $p = 0.01$) bir korelasyonun mevcudiyeti görülmüştür.

Egzersiz testinde % kaç düşüşün anlamlı kabul edileceği ve hangi solunum parametresi sonucuna göre değerlendirmenin yapılacağı da tartışma konusudur. Burr ve arkadaşlarının 812 astımı olmayan çocukta yaptıkları egzersiz testlerinde PEFR değerindeki düşüş teste alınanların % 92 sinde %10' un altında, % 98' inde % 15' in altında kalmıştır (92).

527 çocukta yapılan bir araştırmada ise Bucker ve arkadaşları FEV₁ düşüşünün üst sınırı olarak % 12' yi bulmuştur (93).

Bir diğer çalışmada 19 normal çocukta üst sınır % 8 olarak saptanmıştır (94).

Bu gibi çalışmaların sonucunda varılan konsensüs PEFR veya FEV₁ değerlerindeki % 10 düşüşün astımı düşündürdüğü, eğer düşüş % 15' in üzerindeyse tanının hemen hemen kesin olduğu şeklindedir.

Bizim çalışmamızda pozitif değerlendirme için % 10 düşüş kabul edilmiştir.

Çalışmamızda egzersiz testi için bisiklet ergometri kullanılmıştır. Buna karşılık koşmanın daha provokatif olduğu görüşü ağır basmaktadır. Ancak Bundgaard' in yaptığı çalışmada 11 egzersize bağlı astımı olduğu bilinen bireyde ortam şartları kontrol edilerek, bisiklet ergometri, treadmill' de yürüme, treadmill' de koşma ve serbest koşma protokolleri karşılaştırılmış dördünde de aynı sonuçlar elde edilmiştir (95). Bu da egzersiz türünün iş yükü aynı olduğu sürece aynı sonucu verdiğini göstermektedir.

Egzersiz testi ile yaş arasında korelasyon saptanmamıştır. Aynı şekilde periferik eozinofili veya total IgE düzeyi ile de korelasyon saptanamamıştır. Hastalık süresi de egzersiz testinin sonucunu pozitif veya negatif yönde etkilemiyor görünmektedir.

Sigaranın test üzerine bir etkisinin olmadığı sonucu alınmakla birlikte çalışma grubumuza dahil olan bireylerin hem sigara içme oranları hem de miktarları düşük olduğundan bu sonuçların uygun bir çalışma ile kontrol edilmesi gereklidir.

Non-spesifik bronş duyarlılığının ayrı bir sebebi olabilecek sinüzit bulunması ile de egzersiz testi arasında ilişki saptanmamıştır.

Bu kişisel özelliklere karşılık ortam şartları ile test sonucu arasında yakın ilişki olduğu anlaşılmaktadır. Sıcaklığın azalması ve hava basıncının artışı egzersize cevabı arttırmaktadır. Bu sonuçlar daha önceki pek çok çalışmanın verileriyle uygunluk göstermektedir.

Ayrıca testin ağırlığı, özellikle kardiyak cevaba bağlı olarak teste cevabı arttırmaktadır. Kalp atım hızının artışı ile dikkate alınan bütün solunumsal parametreler arasında korelasyon saptanmıştır. Buna karşılık oksijen tüketimi ve dakika ventilasyonun artışı egzersize karşı oluşan bronkokonstrüksiyonu etkilememiştir. Bu da egzersiz testinin etkisinin vasküler yolla olduğunu düşünen Mc Fadden' in görüşünü destekler nitelikte görünmektedir. Buna karşılık oksijen tüketimi ile hiç korelasyon saptanmaması egzersizin ağırlığının trakeo-bronşial ağacın soğuması ve osmalarite değişikliklerinin yanında etkili bir faktör olduğunu savunan görüşlerle çelişkili görünmektedir.

Hastanın allerjik durumunun test üzerine etkisi araştırıldığında deri testi ile egzersiz testi arasında (en azından PEF değeri üzerine) ilişki olabileceği anlaşılmaktadır. Ancak ilginç olan deri testleri pozitifleştikçe cevap oranının düştüğü şeklinde negatif bir ilişkinin bulunmasıdır. Sonuçlar anlamlı çıkmamasına karşılık bu negatif ilişki PEFR dışındaki diğer solunum parametrelerinde de göze çarpmaktadır. Bu da egzersizle oluşan astımın, intrinsek astmanın bir komponenti olabileceği konusunu düşündürmektedir. Periferik eozinofili ile ve total IgE değerleri ile test sonuçları arasında bir ilişki saptanamaması da atopinin EIA' nın patogeneğinde pek etkili olmadığını doğrulamaktadır.

Çalışmamızda aile anamnezi ile test sonuçları arasında da bir ilişki saptanmamıştır. Buna karşılık ilginç bir çalışmada normal 30 kişi ile birince derece akrabalarında astım olan 30 kişi karşılaştırılmış ve egzersiz testi sonucunda normal grupta % 7 pozitiflik saptanırken, birinci derece akrabalarında astım olan grupta bu oran % 27 bulunmuştur (96).

Sonuç olarak egzersiz testi muhtemelen non-spesifik bronş duyarlılığını gösteren ve ortamdaki inspire edilen havanın şartlarından fazlasıyla etkilenen bir testtir. Non-spesifik duyarlılığı göstermekte metakolin kadar duyarlı değildir. Aynı nedenle kontrol edilemeyen ortam şartları altında standardize edilmesi de zorluklar içermektedir. Egzersizin şiddetinin de test sonucu üzerine direkt etkili olduğu maksimuma yakın eforlarla hastanın zorlandığı ve bu prosedürün tehlikeleri düşünülürse nonspesifik provokasyon amacıyla klinikte kullanılması düşünülemez, buna karşılık egzersiz induced astma, hala patogenezi aydınlatılmamış bir antitedir. Üstelik sadece egzersizle akut bronko-konstriksiyon gelişen bir hasta grubu vardır. Bu tür hastaları ayırıcı tanıda karışıklık yaratacak kardiyak hastalardan ayırd etmekte egzersiz testi kullanılabilir. Çalışmamızın yapıldığı genç popülasyonda sadece bir tek hastada test normal prosedürün tamamlanmasından önce kesilmesine karşın (hipotansiyon sebebiyle) testin güvenli şartlarda yapılmasına özen gösterilmelidir. Bir diğer kullanım yeri olarak tedavideki ilaçlara cevabın değerlendirilmesinde kullanılabilir. Sayılan bu kullanım yerlerinin dışında belki de astım bronşialenin patogenezinin aydınlatılmasında işe yarayabilecek ipuçları içerdiğinden özellikle araştırma amaçlı olarak kullanılmasının da dikkate alınmasını öneriyoruz.

ÖZET

Egzersizle oluşan astım çok uzun yıllardır tanınmasına karşın patogenezi hakkındaki bilgiler son 20 yılda elde edilmiştir. Genel kanı olarak bronş aşırı duyarlılığını gösteren non-spesifik bir uyarıcı olarak kabul edilir. Ancak yapılan çalışmalarda çok farklı sonuçlar elde edilmiştir. Biz de non-spesifik bronş duyarlılığını göstermek için rutin olarak kullanılan metakolin provokasyon testine göre egzersiz testinin duyarlılığını saptamak amacıyla İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı polikliniğine başvuran 44 astım bronşiale' li ve solunum şikayeti olmayan 10 sağlıklı bireyde bu iki testi uyguladık.

Çalışmamıza alınan astımlı 44 hastanın 19 tanesi erkek, 25 tanesi kadındı. Buna karşılık kontrol grubundaki 10 bireyin 8 ' i kadın 2' si erkektir. Hasta grubunun yaş ortalaması 27 ± 9 iken hasta grubun yaş ortalamaları 22 ± 4 olarak bulunmuştur. Hastalık süreleri ortalama 5.0 ± 5.7 yıldır.

Yapılan metakolin provokasyon testi hastaların % 91' inde pozitif sonuçlanmıştır. Egzersiz testinde ise FEV1 değeri dikkate alındığında % 27, PEF değeri dikkate alındığında ise %41 pozitiflik elde edilmiştir. Her iki testte de kontrol grubundan hiçbir hastada test pozitif sonuçlanmamıştır.

Egzersiz testi ile provokasyon testi arasında korelasyon saptanmıştır. Aynı şekilde ortam sıcaklığı ile de egzersiz testi sonuçları arasında korelasyon olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak egzersiz testi muhtemelen non-spesifik bronş duyarlılığını gösteren ve ortam şartlarından fazlasıyla etkilenen bir testtir. Non-spesifik duyarlılığı göstermekte metakolin kadar duyarlı değildir. Buna karşılık egzersizle oluşan astım hala patogenezi aydınlatılmamış bir antitedir. Üstelik sadece egzersizle akut bronko-konstriksiyon gelişen bir hasta grubu vardır. Bu tür hastaları ayırıcı tanıda karışıklık yaratacak kardiyak hastalardan ayırd etmekte egzersiz testi kullanılabilir. Bunun dışında astım bronşialenin patogenezinin aydınlatılmasında işe yarayabilecek ipuçları içerdiğinden özellikle araştırma amaçlı kullanılmasında dikkate alınmasını öneriyoruz.



KAYNAKLAR

1. Bayındır Ü. Bronş astması, İç Hastalıkları, 4. baskı, Güneş kitabevi, Bursa, 1990
2. Yıldırım N. Bronş astması. İ.Ü. Basımevi ve film merkezi. İstanbul. 1996
3. Umut S, Yıldırım Nurhayat. Bronş hiperreaktivitesi kavramı. Akciğer fonksiyon testleri. Dilek matbaası, İstanbul. Sayfa 71. 1996.
4. Çavdar T. Patogenez. Bronş astması. Ankara, 8, 1991.
5. Süerdem M., Astmada mediatörler ve nöropeptidler, Ankara, 25, 1991.
6. Chung KF., Role of inflammation in the hyperreactivity of the airways. Thorax 41 (9): 657, 1986.
7. Wardlaw AJ, Kay AB. The role of the eozinofil in the pathogenesis of asthma: Allergy 42 (5): 321, 1987.
8. Hargreave FE, Ramsdale EH, Kirby SG, O' Byrne PM. Asthma and the role of inflamattion. Eur J Resp Dis 69 (Suppl 147): 16, 1986.
9. Boushey HA, Haltzman MJ, Sheller JR, Nadel JA. Bronchial hyperreactivity. Am Rev Respir Dis. 121: 389, 1980.
10. Bhagat RG, Grunstein MM. Comparison of responsiveness of of methacholine, histamine and exercise in subgroups of asthmatic children. Am Rev Respir Dis 129: 221, 1984.
11. Bandovvalis J, Cartier R, Roberts G, Ryan G, Hargreave FE. The effect of ipratropium bromide and fenoterol on methacoline and histamin-induced bronchoconstriction. Br J Dis Chest 75: 295, 1981
12. Mattoli S, Faresi A, Carbo GM, Valente S, Patalano F, Ciappi G. Increase in bronchial responsiveness to methacoline and late asthmatic response after inhalation of ultrasonically nebulized distilled water. Chest 90: 726, 1986.

13. Umut S. Bronko-provokasyon testleri, Akciğer fonksiyon testleri, Dilek matbaası, İstanbul, Sayfa 78, 1996.
14. Wanger Jack, Pulmonary function testing. First Eddition. Williams and Wilkins, USA, 1992.
15. Juniper EF, Frith PA, Dunneth C, et al. Reproducibility and comparison of responses to inhaled histamine and metacoline. *Thorax* 33: 705, 1978.
16. Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJA, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine a method and clinical survey. *Clin Allergy* 7: 235, 1977.
17. Chai H, Farr RS, Froehlich LA. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J allergy Clin Immunol* 56: 323, 1975.
18. Weiss ME, Wheeler B, Eggleston P, Adkinson NF. A protocol for performing reproducible methacolin inhalation tests in children with moderate to severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 139: 67, 1989.
19. Spector S. Bronchial provocation tests. *Bronchial Asthma*. Weiss E, Segal M, Stein M(ed) Little, Brown and company, Boston 1985.
20. Morris HG. Review of ipratropium bromide in induced bronchospasm in patients with asthma. *Am J Med* 81 (suppl 5A): 36, 1986.
21. Van Noord JA, Clement J, Van De Woestigne KP, Demedts M. Total respiratory resistance and reactance as a measurement of response to bronchial challenge with histamine. *Am Rev Respir Dis* 139: 921, 1989.
22. Brown RH, Herold C, Hirschman CA, Mitzner W, Zerhouni E. High resolution CT of histamine-induced airway calibre changes. *Am Rev Respir Dis* 141: A478 (Abstr), 1990.
23. Filuk N, Serrette C, Anthonissen N. Comparison of responses to methacoline and cold air in patients suspected of having asthma. *Chest* 95: 948, 1989.
24. Kanner RE. The role of the pulmonary function laboratory for patients with bronchial asthma. *Asthma series* 9: 3. Sandoz Ltd, Basle, 1984.
25. Pepys J, Hutchcraft BJ. Bronchial provocation tests. *Am Rev Respir Dis* 112: 829, 1975.
26. Mc Fadden JR, *Asthma, Harrison's Principles of Internal Medicine*. Twelfth edition. Volume 2. USA, 1047, 1991.
27. Gibson GJ. *Airway diseases. Clinical Tests of respiratory function*. The Macmillan Press Ltd. London. 1984.

28. Sandra D. Anderson and Alkis G. Taglas. Dry air and hyperosmolar challenge in asthma and rhinitis. *Asthma and rhinitis*. Blackwell Science, p 1178, Hong Kong, 1995.
29. Deal FC, McFadden ER, Ingram RH, Jaegger JJ. Hyperpnea and heat-flux: initial reaction sequence in exercise-induced asthma. *J Appl Physiol* 46: 476, 1979.
30. Phillips YY, Jaegger JJ, Loubé BL, Rosenthal RR. Eucapnic voluntary hyperventilation of compressed gas mixture. A simple system for bronchial challenge by respiratory heat loss. *Am Rev Respir Dis* 131: 31, 1985.
31. O' Byrne PM, Ryan G, Morris M et al. Asthma induced by cold air and its relation to nonspecific bronchial responsiveness to methacholine. *Am Rev Respir Dis* 125: 281, 1982.
32. Juniper EF, Kline PA, Morris MM, Hargreave FE. Airway contraction by isocapnic hyperventilation of cold, dry air: comparison of magnitude and duration of protection by nedocromil sodium and sodium cromoglycate. *Clin Allergy* 17: 523, 1987.
33. Smith CM, Anderson SD. A comparison between airway response to isocapnic hyperventilation and hypertonic saline in subjects with asthma. *Eur Respir J* 2: 36, 1989.
34. Smith CM, Anderson SD. Inhalation provocation tests using non-isotonic aerosols. *J Allergy Clin Immunol* 4: 781, 1989.
35. Anderson SD, Schoeffel RE, Finney M. Evaluation of ultrasonically nebulised solutions as a provocation in patients with asthma. *Thorax* 38: 284, 1983.
36. Smith CM, Anderson SD. Inhalation challenge using hypertonic saline in asthmatic subjects: a comparison with responses to hyperpnoea, methacholine and water. *Eur Respir J* 3: 144, 1990.
37. Boulet NG, Lee TH, Rees PJ. Airway responses to hypertonic saline, exercise and histamine challenges in bronchial asthma. *Eur Respir J* 2: 44, 1989.
38. Kivity S, Ganem R, Greif J, Topilsky M. The combined effect of nifedipine and sodium cromoglycate on the airway response to inhaled hypertonic saline in patients with bronchial asthma. *Eur Respir J* 2: 513, 1989.
39. Finney MJB, Anderson SD, Block J. Terfenadine modifies airways narrowing induced by the inhalation of non-isotonic aerosols in subjects with asthma. *Am Rev Respir Dis* 141: 1151, 1990.
40. Rodwell LT, Anderson SD, Seale J. Inhaled clemastine an H1 antihistamine inhibits airway narrowing caused by aerosols of non-isotonic saline. *Eur Respir J* 4: 1128, 1991.

41. Anderson SD. Bronchial challenge by ultrasonically nebulized aerosols. *Clin Rev Allergy* 3: 427, 1985.
42. Rubinstein I, Levison H, Slutsky AS, et al. Immediate and delayed bronchoconstriction after exercise in patients with asthma. *N Engl J Med* 317: 482, 1987.
43. Fraser SR, Pare P, Fraser RG, Pare PD. *Synopsis of Diseases of the Chest*, WB Saunders Company. USA, 1994.
44. Hahn AG, Nagrody SG, Tumulty DM, Lawrence SR, Morton AR. Histamine reactivity during the refractory period after exercise induced asthma. *Thorax* 39: 919, 1984.
45. Boulet LP, Legris C, Turcotte H. Bronchial responsiveness to histamine after repeated exercise induced bronchospasm. *Respiration* 52: 37, 1987.
46. Carpentiere G, Castello F. Airway responsiveness to histamine in patients refractory to repeated exercise. *Chest* 93: 933, 1988.
47. Magnussen H, Reuss G, Jarres R. Airway response to methacoline during exercise induced refractoriness in asthma. *Thorax* 41: 667, 1986.
48. Malo SC, Cartiere A. Bronchoconstriction due to isocapnic cold air inhalation minimally influences bronchial hyperresponsiveness to methacoline in asthmatic subjects *Bull Eur Physiopathol Respir* 22: 473, 1986.
49. Stearns DR, Mc Fadden ER. Reanalysis of the refractory period in exertional asthma. *J Appl Physiol*. 50: 503, 1981.
50. Dosani R, Van Llon GR. The relation between exercise induced asthma and plasma catecholamines. *Am Rev Respir Dis* 136: 973, 1987.
51. O' Byrne PM, Jones GM. The effect of indomethacin on exercise-induced bronchoconstriction and refractoriness after exercise. *Am Rev Respir Dis* 134: 69, 1986.
52. Mattoli S, Faroli A, Corbo GM. The effect of indomethacin on the refractory period occurring after the inhalation of ultrasonically nebulised distilled water. *J Allergy Immunol* 79: 678, 1987.
53. Margolski DJ, Bigby BC. Indomethacin blocks airway tolerance to repetitive exercise but not to eucapnic hyperpnea in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 137: 842, 1988.
54. Chen WY, Horton DJ. Heat and water loss from the airways and exercise-induced asthma. *Respiration* 34: 305, 1977.
55. Strauss RH, McFadden ER, Ingram RH. Enhancement of exercise-induced asthma by cold air. *N Engl J Med* 297: 743, 1977.

56. Anderson SD. Is there a unifying hypothesis for exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 73: 660, 1984.
57. Schaeffel RE, Anderson SD, Altounyan RE. Bronchial hyperreactivity in response to inhalation of ultrasonically nebulised solutions of distilled water and saline. *Br Med J* 283: 1285, 1981.
58. Freed AN, Kelly LJ, Menkes HA. Airflow-induced bronchospasm. Imbalance between airway cooling and airway drying. *Am Rev Respir Dis* 136: 595, 1987.
59. Griffin MP, McFadden ER, Ingram RH. Airway cooling in asthmatic and nonasthmatic subjects during nasal and oral breathing. *J Allergy Clin Immunol* 69: 354, 1982.
60. Shuturman-Ellstein R, Zeballos RJ, Buckley JM. The beneficial effect of nasal breathing on exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 118: 65, 1978.
61. Mann SFP, Adams GK, Practor DF. Effects of temperature, relative humidity and mode of breathing on canine airway secretions. *J Appl Physiol* 46: 205, 1979.
62. Deal EC, McFadden ER, Ingram RH Jr et al. Esophageal temperature during exercise in asthmatic and nonasthmatic subjects. *J Appl Physiol* 46: 484, 1979.
63. Lee TH, Nagakura T, Cromwell O, et al. Neutrophil chemotactic activity and histamine in atopic and nonatopic subject after exercise induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 129: 409, 1988.
64. Findlay SR, Dvorak AM, Kagey-Sobotka A et al. Hyperosmolar triggering of histamine release from human basophils. *S Clin Invest* 67: 1604, 1981.
65. Rimmer J, Bryant DH. Effect of hypo- and hyper-osmolarity on basophil histamine release. *Clin Allergy* 16: 221, 1986.
66. Smith CM, Christie PE, Lee TH. Leukotriene E4 levels after allergen and exercise in bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 144: 1411, 1991.
67. Taylor IK, Wellings R, Taylor GW. Urinary leukotriene E4 excretion in exercise induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 145: A15, 1992.
68. Kikawa Y, Miyanomae T et al. Urinary leukotriene E4 challenge in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 89: 1111, 1992.
69. Pliss LB, Ingenito EP et al. Assessment of bronchoalveolar cell and mediator response to isocapnic hyperpnea in asthma. *Am Rev Respir Dis* 142: 73, 1990.

70. Finnerty JP, Wood-Baker R, Thomson H. Role of leukotrienes in exercise-induced asthma. Inhibitory effect of ICI 204219 a potent leukotriene D4 receptor antagonist. *Am Rev Respir Dis* 145: 746, 1992.
71. Israel E, Demorkanian R, Rosenberg M et al. The effects of 5-lipoxygenase inhibition on asthma induced by cold, dry air. *N Engl J Med* 323: 1740, 1990.
72. Anderson SD, Seale JP, Ferris L. An evaluation of pharmacotherapy for exercise induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 64: 612, 1979.
73. Finnerty JP, Holgate ST. Evidence for the roles of histamine and prostaglandins as mediators in exercise induced asthma: the inhibitory effect of terfenadine and flurbiprofen alone and in combination. *Eur Respir J* 3: 540, 1990.
74. Lee Th, Nagakura T, Papageorgeu N. Mediators in exercise induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 23: 634, 1984.
75. Belcher NG, Murdock RD. A comparison of mediator and catecholamine release between exercise and hypertonic saline-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 137: 1026, 1988.
76. Anderson SD, Schoeffel RF. Evaluation of ultrasonically nebulised solutions as a provocation in patients with asthma. *Thorax* 38: 284, 1983.
77. Comis A, Valetta EA, Sette L. Comparison of nedocromil sodium and sodium cromoglycate administered by pressurized aerosol, with and without a spacer device in exercise induced asthma in children. *Eur Respir J* 6: 523, 1993.
78. Latimer KM, O'Byrne PM, Morris MM, Roberts R, Hargreave FE. Bronchoconstriction stimulated by airway cooling. Better protection with combined inhalation of terbutaline sulphate and cromolyn sodium than with either alone. *Am Rev Respir Dis* 128: 440-3, 1983.
79. Enright PC, McNally JF, Souhrade JF. Effect of lidocaine on the ventilatory and airway responses to exercise in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 122:823, 1983.
80. O'Byrne PM, Thomson NC, Morris M et al. The protective effect of inhaled chlorpheniramine and atropine on bronchoconstriction stimulated by airway cooling. *Am Rev Respir Dis* 128: 611, 1983.
81. Griffin MP, McFadden ER, Ingram RH et al. Controlled analysis of the effects of inhaled lignocaine in exercise-induced asthma. *Thorax* 37: 741, 1982.
82. Black JL, Armover CL, Show J. The effect of alteration in temperature on contractile responses in human airways in vitro. *Respir Physiol* 57: 269, 1984.

83. Kiviloog J. The correlation between exercise-induced bronchoconstriction and bronchial methacoline sensitivity in asthma. *Pediatrics* 56 (suppl): 908, 1975.
84. Ohtsuka A, Yoshizawa T, Kikuchi H, Ohkuma A, Horie T, Okayasu M. Role of plasma histamine and neutrophil chemotactic factor in exercise-induced asthma. *Alerugil* 38 (1): 16, 1989.
85. Ou Yang. Exercise provocation test in the diagnosis of bronchial asthma and detection of airway responsiveness. *Chung Hua Chieh Ho Ho Hu Hsi Tsa Chih* 14 (5): 260, 1991.
86. Eliasson AH, Phillips YY, Rajagopal KR, Howard RS. Sensitivity and specificity of bronchial provocation testing. An evaluation of four techniques in exercise-induced bronchospasm. *Chest* 102 (2): 347, 1992.
87. Chatham M, Bleecker ER, Philip LS, Rosenthal RR, Mason P, Norman PS. A comparison of histamine, methacoline and exercise airway reactivity in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 126: 235, 1982.
88. Mellis CM, Kattan M, Keens TG, Levison H. Comparative study of histamine and exercise challenges in asthmatic children. *Am Rev Respir Dis* 117: 911, 1978.
89. Burr ML, Eldridge BA, Borysiewicz LK. Peak expiratory flow rates before and after exercise in school children. *Arch Dis Child* 49: 923, 1974.
90. Backer V, Dirksen A, Bch-Mortensen N, Hansen KK. The distribution of bronchial responsiveness to histamine and exercise in 527 children and adolescent. *J Allergy Clin Immunol* 88: 68, 1991.
91. Godfrey S, Springer C, Noviski N, Maayan Ch, Avital A. Exercise but not methacoline differentiates asthma from chronic lung disease in children. *Thorax* 46: 488, 1991.
92. Bundgaard A, Ingemann-Hansen T, Schmidt A, Halkjaer-Kristensen J. Exercise-induced asthma after walking, running and cycling. *Scand J Clin Lab Invest* 42 (1): 15, 1982.
93. Jain AK, Walia V, Khanna SP, Surange SG, Singh SH, Chakrabarty AS. Effect of exercise on pulmonary function tests in normal first degree relations of asthmatic subjects. *Indian J Chest Dis Allied Scil* 33 (2): 73, 1991.