

# Bronş Hiperreaktivitesi

Feyzullah Çetinkaya

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Doç.Dr.

Bronş hiperreaktivitesi (BHR) solunum yollarının çeşitli uyarıcılara karşı yanıtında bir artışı ifade eder ve hava yolunda obstrüksiyon ve kronik inflamasyon ile birlikte astımın temel özelliklerinden biridir.

Bronş hiperreaktivitesini ortaya çıkarmak için kullanılacak uyarıcıları direkt ve indirekt olarak ikiye ayırmak mümkündür. Direkt uyarıcılar solunum yolundaki düz kas hücreleri veya müküs üreten hücreler gibi efektör hücreler üzerinde doğrudan etki gösterirler. İndirekt uyarıcılar ise hava yolunun daralmasını efektör hücreler değil de diğer bazı hücreler (mast hücreleri ve nöronal hücreler gibi) üzerinden yaparlar.

Bronş hiperreaktivitesinde bir uyarıcıyı (stimulusu) takiben bronşlarda daralma olur. Uyarıcılar spesifik (allerjenler ve aspirin gibi) veya non-spesifik (histamin, soğuk hava gibi) olabilir. Antijenik özelliği olan maddelere özgü yanıtlar alerjik astımın bir özelliğidir. Özellikle ev tozu akarları, polenler, hayvan tüy ve deri döküntüleri sık rastlanan spesifik uyarıcılardır.

Bronş hiperreaktivitesini ölçmenin en iyi yolu bir uyarıcı kullanarak doz-cevap eğrisi elde etmektir. Bu amaçla çeşitli uyarıcılar kullanılabilir. Bunlara alınan yanıtlar arasında da farklar olabilir. Ancak genellikle bir uyarıcıya alınan yanıt o uyarıcı (örneğin metakolin) için spesifiktir.

**Tablo 1. Bronş hiperreaktivitesinin değerlendirilmesinde Kullanılabilecek spesifik olmayan uyarıcılar**

| Direkt   | İndirekt                      |
|--|-------------------------------|
| Histamin   | Adenozin                      |
| Metakolin  | Bradikinin                    |
| Karbakol   | So <sub>2</sub> /metabisülfid |
| Asetilkolin  | Egzersiz                      |
| KCL  | Hiper/hipotonik solüsyonlar   |
| PGD <sub>2</sub>                                     | Soğuk/kuru hava               |
| PGF <sub>2</sub> $\alpha$                            | Propranolol                   |
| LTC <sub>4</sub> ,LTD <sub>4</sub> ,TLE <sub>4</sub> | Nörokinin A                   |
|  | P maddesi                     |

Uyarıcılar insan vücuduna çeşitli yollarla verilebilir ise de en güvenli yol doğrudan solunum yoluyla vermektir. Elde edilecek yanıtların tekrarlanabilir ve ölçülebilir olması için kullanılacak nebulizerlerin standardize edilmiş olması gereklidir. Hava yolunun uyarıcılara yanıtını ölçmek için çeşitli parametreler kullanılabilir. Bunlar: FEV<sub>1</sub>, Hava yolu rezistansı (Raw), spesifik Raw, hava yolunun spesifik kondüktansı (sGaw) ve PEFr olabilir. Bunlar arasında FEV<sub>1</sub> en sık tekrarlanabilir parametre olmakla beraber sGaw' den ve akım-volüm eğrisindeki vital kapasitenin %30'una denk gelen akım hızından (Vp30) daha az sensitiftir.

BHR'nin kantitatif ölçümü için genellikle verilen uyarıcı ile bir doz-cevap çalışması yapılır ve ölçümü yapılan parametredeki değişime yol açan doz miktarı saptanır. Bunlar arasında en yaygın kullanılanlar FEV<sub>1</sub> değerindeki %20'lik azalmayı ifade eden PC20-FEV<sub>1</sub> ile dozu ifade eden PD20'dir. Klinik pratikte en yaygın kullanılan uyarıcılar histamin ve metakolindir. Aşağıda standart bir metakolin ile provokasyon test protokolü verilmiştir.

## Metakolin ile bronkoprovokasyon testi

### Endikasyonları:

- Astım tanısı koymak
- Astım tanısını teyid etmek
- Bronş hipereaktivitesinin şiddetini ortaya koymak
- Bronş hipereaktivitesindeki değişimleri izlemek

### Kontrendikasyonları

#### Mutlak kontrendikasyonları:

- Erişkinlerde FEV<sub>1</sub> in 1.5 L den, çocuklarda 1 L'den az olması
- Ağır astım atağı
- Son üç ayda miyokard infarktüsü veya serebrovasküler bir olay geçirmiş olmak

#### Göreceli kontrendikasyonları:

- Orta derecede hava yolu darlığı

- Spirometri ile oluşan bronkokonstriksiyon
- Üst solunum yolu enfeksiyonu
- Hipertansiyon
- Gebelik
- Epilepsi

#### Hastanın hazırlanması

Metakolin ile provokasyon testinden evvel aşağıdaki ilaçların yanlarındaki süreler kadar önce kesilmeleri gereklidir.

- Kısa etkili beta agonistler 6 saat
- Uzun etkili beta agonistler 36 saat
- Oral beta agonistler 24 saat
- Kısa etkili teofilinler 12 saat
- Uzun etkili teofilinler 48 saat
- Antikolinerjikler 6 saat
- Kromolin sodyum 24 saat
- Antihistaminikler 72 saat

#### Testin yapılışı

*Metakolinle uyarma (challenge) işlemi:* Temel ölçümler yapıldıktan sonra hasta beş kere serum solur, ardından aşağıdaki metakolin solüsyonlarının her birinden beş kere solur: 0.0625 mg/mL, 0.25 mg/mL, 1 mg/mL, 4 mg/mL, and 16 mg/mL.

Alternatif olabilecek başka konsantrasyonlar da önerilmiştir.

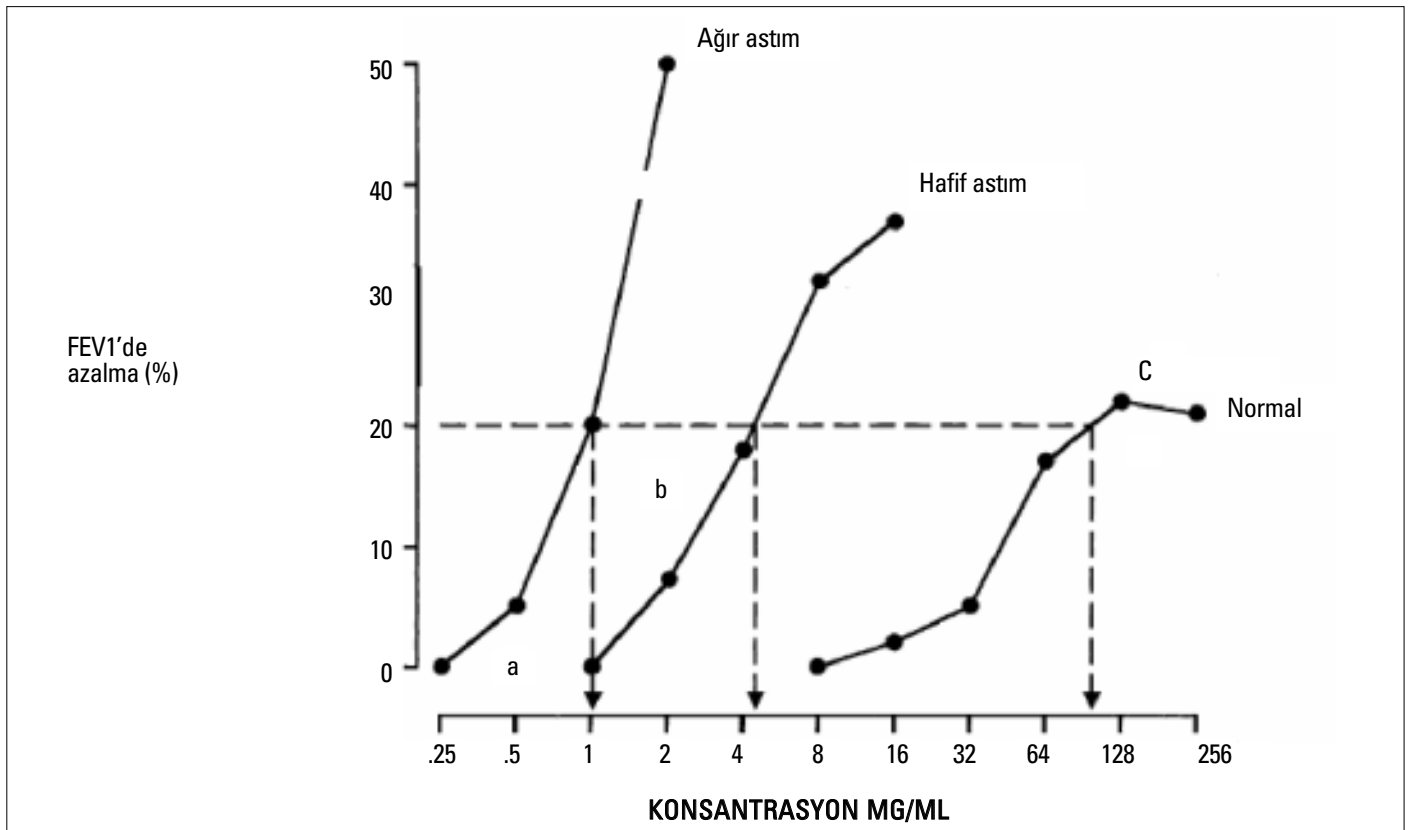
Hastaların her nefesi beş saniye tutmaları gerekir. Beşinci nefesten 30-90 saniye sonra spirometre yapılır. Gözlenen semptomlar kaydedilir. Karşı tutma işlemi FEV1 de %20'den fazla düşme olduğunda veya kümülatif doz 188.64 mg'a ulaştığında sonlandırılır. Son metakolinden hemen sonra bronkodilatör verilir hastanın rahatlatılması gereklidir.

Sonuçların her aşamada doz-yanıt eğrisi olacak şekilde kaydedilmesi gereklidir.

FEV1 deki % 20 lik düşme bronşial hiperreaktivite yönünden pozitif kabul edilir. Bu değer 0.03-0.124 konsantrasyonunda elde edilirse bu şiddetli, 0.125-1.99 ile alınır orta derecede şiddetli, 2.00-7.99 ile orta ve 8-25 ile elde edilirse hafif cevap olarak kabul edilir (Şekil 1).

#### Bronkoprovokasyon Testinin Tehlikeleri

- Bronkokonstriksiyon, aşırı havalanma, şiddetli öksürük
  - Baş dönmesi, göğüs ağrısı
  - Hipotansiyon, histamin kullanılıyorsa buna bağlı olarak kızarıklık
- Teknisyenlerin uyarıcılara yoğun olarak maruz kalması



Şekil 1. Çeşitli şiddetlerde astımı olan bireylerde ve normal bireylerde metakolinle uyarma testine alınan yanıtlar

## Kaynaklar

1. Pauwels R. Bronchial hyperresponsiveness. In: Kay AB (ed) Allergy and Allergic Diseases. Volume 1, 1997; pp:682-91
2. Van Schoor J, Joos GF, Pauwels RA. Indirect bronchial hyperresponsiveness in asthma: mechanisms, pharmacology, and implications for clinical research. *Eur Respir J* 2000; 16:514-533
3. Anderson SD, Brannan JD. Methods for indirect challenge tests, including exercise, eucapnic voluntary hyperpnea, and hypertonic aerosol. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24: 27-54
4. Joos GF, O'Connor B, Anderson SD, et al. Indirect airway challenges. *Eur Respir J* 2003; 21:1050-1068
5. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:309-329
6. European Society for Clinical Respiratory Physiology (SECPR), Working Group on Bronchial Hyperreactivity. Guidelines for standardization of bronchial challenge tests with (nonspecific) bronchoconstricting agents. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983;19:495-514.
7. Subcommittee on Bronchial Inhalation Challenge Tests. Guidelines for bronchial inhalation challenge tests with pharmacologic and antigenic agents. *ATS News* 1980;Spring:11-19.
8. Spector SL. Bronchial inhalation challenge tests with aerosolized bronchoconstrictive substances. In: Spector SL, ed. *Provocative challenge procedures*. Boca Raton FL: CRC Press, 1983:148.
9. Juniper EF, Frith PA, Dunnett C, Cockcroft DW, Hargreave FE. Reproducibility and comparison of responses to inhaled histamine and metakolin. *Thorax* 1978;33:705-710.
10. Chatham M, Bleeker ER, Norman P, et al. A screening test for airways reactivity: an abbreviated metakolin inhalation challenge test. *Chest* 1982;82:15-18.
11. Yan K, Salome C, Woolcock AJ. Rapid method for measurement of bronchial responsiveness. *Thorax* 1983; 38:760-765.
12. Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJA, et al. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977;7:235-243.
13. MacDonald NC, Whitmore CK, Makoid MC, Cobby J. Stability of metakolin chloride in bronchial provocation test solutions. *Am J Hosp Pharm* 1981;38:868-871