

BRONKOPROVOKASYON TESTLERİ VE KLİNİK TANIDAKİ YERİ

Oğuz KILINÇ*

Değişken, akut hava yolu obstrüksiyonu, çevresel uyarılara karşı bronşların artmış duyarlılığının göstergesidir. Havayolları artmış duyarlılığına yol açan mekanizmalar tümü ile açıklığa kavuşmamıştır. Patogenezde genetik ve çevresel faktörler birlikte rol oynarlar. Bu artmış hava yolu duyarlılığına bronşial hiperreaktivite (BHR) adı verilir. Bronşial hiperreaktivite astımda hastalığın önemli bir özelliğini oluşturur. Astımlı hastaların bronşlarının birçok provoke edici stimulusla kolayca daralabilme yeteneği vardır (1, 2, 3). Astım düşünüldüğü halde solunum fonksiyonları normal bulunan hastalarda BHR nin gösterilmesi tanıya yardımcı olurken, BHR yi nicel olarak ölçen yöntemler ile astımın şiddetini belirlemek ve tedavinin etkisini izlemek mümkün olmaktadır (2). BHR ortaya koyan bu testlere klinik uygulamada bronkoprovokasyon testleri adı verilir. Çok değişik yöntemler tanımlanmakla birlikte bu testlerden en iyi tanımlananı ve klinikte en sık tercih edileni metakolin provokasyon testidir (MPT) (3). Diğer testler fiziksel uyarılarla (nonizotonik aerosoller, soğuk/kuru hava, egzersiz), duyarılaştırıcı ajanlarla (allerjenler, mesleki duyarılaştırıcılar) uygulanır. Ancak klinik uygulamada nadiren kullanılırlar (1). Bu derlemede ağırlıklı olarak metakolin provokasyon (MPT) testinden söz edilecektir.

METAKOLİN PROVOKASYON TESTİ

MPT bronş hiperreaktivitesini değerlendirmek için kullanılan farmakolojik bir bronkoprovokasyon testidir. Aşağıdaki genel bilgiler MPT için verilmekle birlikte diğer bronkoprovokasyon testleri içinde geçerlidir.

Endikasyonları:

MPT astım tanısında, astım ile ilgili klinik araştırmalarda ve astım tedavisine yanıtı izlemek için kullanılabilir. Özellikle klinikte astım tanısını dışlamada yüksek duyarlılık (pozitif testli astımlıların sayısı/ astımlı

olguların toplam sayısı) ve yüksek negatif prediktif değerler (negatif testli nonastmatiklerin sayısı/ negatif testli olguların toplam sayısı) nedeniyle uygundur (1). Test astım tanısını doğrulamada özellikle de epidemiyolojik çalışmalarda daha az duyarlıdır. Bunun nedeni orta derecede özgülüğü (negatif testli nonastmatiklerin sayısı/ nonastmatik olguların toplam sayısı) ve göreceli olarak düşük pozitif prediktif (pozitif testli astımlıların sayısı/ pozitif testli bütün olguların sayısı) değerleridir.

Bu yüzden astıma yönelik tanısal yaklaşımlarda provokasyon testlerinin endikasyonu bu hastalarda tipik semptomların olması (wheezing, göğüste sıkışma hissi, öksürük, dispne vb.) ve başka türlü belgelenmiş değişken hava yolu obstrüksiyonunun olmaması ile sınırlanmış görünmektedir (1- 4).

BHR seri ölçümleri, duyarılaştırıcı ajanlarla karşılaştırmayı izleyerek duyarlılıkta herhangi bir artış olup olmadığının ortaya konması ve tedavisel yaklaşımlardan sonra gözlenen düzelmelerin belgelenmesi için klinik izlem boyunca yararlı olmaktadır (1- 4).

Kontrendikasyonları:

Bronkoprovokasyon testleri ancak klinisyenin uygun görmesi halinde yapılmalıdır. İnhalasyon bronkoprovokasyon testleri için mutlak kontrendikasyonu destekleyecek veri yoktur. Buna rağmen mutlak kontrendikasyonlar tanımlanmıştır (1,3,4).

Mutlak kontrendikasyonlar:

- Başlangıçta ciddi havayolu obstrüksiyonu (erişkinde $FEV_1 < \text{beklenenin } \%50$ veya $FEV_1 < 1.0 \text{ L}$)
- Son üç ay içerisinde geçirilmiş myokard infarktüsü veya serebrovasküler olay
- Kontrol edilemeyen hipertansiyon (Sistolik > 200 mmHg, diastolik > 100 mmHg)
- Bilinen arteriyel anevrizmalar
- Uygulamayı tam olarak anlayamama ve provokasyon testi hakkında net bilgiye sahip olmamadır.

Göreceli kontrendikasyonlar:

- Orta derecede havayolu obstrüksiyonu ($FEV_1 < \text{beklenenin } \%60$, veya $FEV_1 < 1.5 \text{ L}$)
- İşlem sırasında oluşan havayolu obstrüksiyonu
- Gebelik veya süt verme
- Kolinesteraz inhibitörü ilaç kullanma (Myastenia gravis tedavisi vb.)
- Testi yeterince uygulayamama
- 2 ay içerisinde geçirilmiş viral üst solunum yolu enfeksiyonudur (1-4).

* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İZMİR

TEKNİSYEN EĞİTİMİ VE ÖZELLİKLERİ

MPT uygulayacak teknisyenin eğitim ve yeterli özellikte olup olmadığından solunum fonksiyon laboratuvarı direktörü sorumludur. MPT uygulayacak teknisyen en azından şu özelliklere sahip olmalıdır.

- Yapacağı test hakkında detaylı bilgi sahibi olmalıdır.
- Spirometri cihazını çok iyi şekilde kullanmalıdır.
- MPT kontrendikasyonlarını bilmelidir.
- Acil durumlarda yapacakları konusunda eğitilmiş olmalıdır.
- Teste ne zaman son vereceğini bilmelidir.
- Bronkodilatör tedavi uygulanması konusunda ve bronkodilatör inhalasyonuna cevap değerlendirmesi konusunda deneyimli olmalıdır (3).

GÜVENLİK

İnhale metakolin bronkokonstrüksiyona yolaçar. Hastanın ve teknisyenin güvenliği açısından test odasının ve test prosedürünün gözden geçirilmesi önemlidir.

HASTA GÜVENLİĞİ İÇİN UYARILAR

- Akut bronkospazm ve resüstasyon konusunda deneyimli bir klinisyen laboratuara acil durumda müdahale edebilecek bir uzaklıkta bulunmalıdır.
- Hasta işlem esnasında gözlem altında bulundurulmalıdır.
- Test odasında ciddi bronkospazmı tedavi edebilecek ilaçlar (inhale veya nebül formunda beta 2 agonist, antikolinergik, parenteral adrenalin, atropin, kortikosteroid bulundurulmalıdır.
- Küçük volümlü bir nebülizör bronkodilatör uygulaması için hazır bulunmalıdır.
- Tansiyon aleti, stetoskop ve pulse oksimetre odada bulunmalıdır.

MPT ciddi yan etki oluşturmadığını bildiren birçok yayın vardır(5-10). Yan etki olarak nadiren geçici wheezing, öksürük, hafif dispne ve göğüste sıkışma hissi görülebilir (3). Metakoline karşı uzamış veya gecikmiş cevap nadirdir(11).

TEKNİSYENİN GÜVENLİĞİ İÇİN UYARILAR

- Teknisyenin ilaca maruz kalmaması için kapalı sistemli inhalatörler kullanılmalıdır.

- Oda havalandırması iyi olmalıdır (saatte 2 kez oda havası değişmelidir) (3).

HASTANIN HAZIRLANMASI

- Hastaya testten önce kaçınması gereken noktalar liste halinde verilmelidir (Tablo I)(12-16).

Tablo I: MPT den önce sakınılması gereken durumlar:

İlaçlar ve gıdalar	Çalışmadan önce kesilme zamanı
Kısa etkili inhale. bronkodilatörler (isoproterenol, terbutalin, salbutamol, isoetharine, metoproterenol)	8 saat
Orta etkili bronkodilatörler (ipratropium)	24 saat
Uzun etkili bronkodilatörler (salmeterol,formoterol vb)	48 saat
Oral Bronkodilatörler	
Parenteral teofilin	12 saat
Orta etkili teofilin	24 saat
Uzun etkili teofilin	48 saat
Standart beta 2 agonist	12 saat
Uzun etkili beta 2 agonist	24 saat
Cromolin sodium	8 saat
Nedokromil	48 saat
İnhaler veya oral kortikosteroid*	
Hydoxazine, cetirizine	3 gün
Lökotrien antagonistleri	24 saat
Yiyecekler	
Çay, kahve, kolalı içecekler, çikolata	Çalışma günü

*Oral veya inhaler kortikosteroidin rutin kesilmesi önerilmemektedir. Antienflamatuar etkileri BHR azaltabilir (15,16)

- BHR artıran faktörlerin varlığı araştırılmalıdır (Tablo II) (3).

Tablo II: BHR artıran faktörler

Faktör	Etki Süresi
Çevresel antijenlere maruz kalma	1-3 hafta
Mesleksi duyarılaştırıcılar	Aylar
Solunumsal infeksiyonlar	3-6 hafta
Hava kirliliği	1 hafta
Sigara içimi*	Kesin değil
Kimyasal iritanlar	günler-aylar

* Sigara içiminin BHR ve MPT akut etkisi kesin değildir.

METAKOLİN SEÇİMİ VE HAZIRLANMASI

Metakolin (acetyl - methylcholine chloride), kuru toz kristal şeklinde bulunur. FDA onaylı metakolin "provocholine" adı ile 100 mg vialler şeklinde bulunmaktadır (17). Vial açılmadığı sürece nemdem etkilenmez, derin dondurucuda saklanması yeterlidir. Sulandırmak için %0,9 NaCl ve/ veya %0,4 phenol kullanılabilir. Genellikle phenolsüz normal serum fizyolojik ile sulandırma önerilmektedir (1,3). Phenol eklenmesinin avantajı bakteriyel kontaminasyonu azaltmaktır. Metakolin solüsyonları steriliteye dikkat edilerek hazırlanmalı ve + 4°C' de buzdolabında saklanmalıdır. 0.125 mg/ mL ve yüksek konsantrasyondaki solüsyonlar bu koşullarda saklanırsa 3 ay stabilitesini koruyabilir (18- 20). Hazırlanan solüsyonların etiketine "içeriği", son kullanma tarihi yazılmalıdır. %0,4 phenolle sulandırılan metakolin solüsyonlarının 2 haftadan fazla saklanmaması önerilir. 0.025 mg/ mL konsantrasyondaki solüsyonlar test günü yapılmalıdır. Testte kullanmadan önce solüsyon oda ısısına getirilmeli ve nebulizörde önceden kalan metakolin solüsyonu varsa iyice temizlenmelidir (3).

DOZ PROTOKOLLERİ

Pratikte birçok değişik doz protokolü kullanılmaktadır. Ancak bugün için kabul gören 2 yöntem önerilmektedir. Bunlar: a) Tidal volümde 2 dak inhalasyon yöntemi b) Dozimetre ile 5 nefes yöntemidir. Her iki yöntemde göre solüsyonların hazırlanması Tablo III de gösterilmiştir (3). Hazırlanan solüsyon 4 değişik şekilde nebulize edilebilir.

- 1- Y tüpü parmakla kapatılarak derin bir inhalasyon yapılması(21- 23).
- 2- Sabit bir zamanda dozimetreden derin inhalasyonla 5 nefes alınması (21- 23)
- 3- İnhalasyon sırasında el puarı ile nebulizasyon (24)
- 4- 2 dak süresinde tidal volümde sürekli nebulizasyon (25)

Bu dört yöntemde benzer sonuçlar vermekle beraber aşağıdaki 2 yöntem sık kullanılmaktadır (23, 26).

- A- 2 dak süresinde tidal volümde nefes alma tekniği protokolü (3).
- a- Tablo 3 deki konsantrasyonlara uygun olarak solüsyonlar hazırlanır ve buzdolabında saklanır. Diluent ile (%0.9 NaCl) ilk inhalasyonu yaptırma isteğe bağlıdır. Astım anamnezi olmayan, astım tedavisi görmeyen, normal solunum fonksiyon testi olan ve diluente cevabı olmayan hastalarda 1 mg/ mL konsantrasyondan başlamak güvenlidir. Ayrıca

metakolinin herhangi bir dozuna FEV₁ cevabı %5 den az ise bir sonraki doz atlanarak 4 kat daha konsantre dozla teste devam edilebilir. Ancak çocuklarda havayolu duyarlılığı erişkinlere göre daha fazla olduğundan konsantrasyon artışları kiloya göre yapılmalıdır. Ani konsantrasyon artışlarından kaçınılmalıdır (27)

Tablo III. Metakolin doz protokolleri için önerilen dilüsyon şemaları (3)

Metakolin dozu	Eklene NaCl	Elde edilen solüsyon
a- 2 dak İnhalasyon metodu		
100ng	6.25 mL	A: 16 mg/mL
3mL A solüsyonu	3 mL	B: 8 mg/mL
3mL B solüsyonu	3 mL	C: 4 mg/mL
3mL C solüsyonu	3 mL	D: 2 mg/mL
3mL D solüsyonu	3 mL	E: 1 mg/mL
3mL E solüsyonu	3 mL	F: 0.5 mg/mL
3mL F solüsyonu	3 mL	G: 0.25 mg/mL
3mL G solüsyonu	3 mL	H: 0.125 mg/mL
3mL H solüsyonu	3 mL	I: 0.0625 mg/mL
3mL I solüsyonu	3 mL	J: 0.031 mg/mL
b- 5 nefes dozimetre yöntemi		
100 mg	6.25 mL	A: 16 mg/mL
3mL A solüsyonu	9 mL	B: 4 mg/mL
3mL B solüsyonu	9 mL	C: 1 mg/mL
3mL C solüsyonu	9 mL	D: 0.25 mg/mL
3mL D solüsyonu	9 mL	E: 0.0625 mg/mL

- b- Solüsyon içeren şişeler testten 30 dak önce buzdolabından çıkarılarak oda ısısına gelmesi sağlanır. Steril enjektör kullanılarak diluent veya en düşük konsantrasyondaki solüsyon nebulizöre konur.
- c- Başlangıç FEV₁ değeri spirometre ile tesbit edilir. Hedef FEV₁ değeri (FEV₁ x 0.8) hesaplanır (FEV₁ de % 20 azalmaya göre)
- d- Nebulizörde kuru basınçlı hava kullanılır. Nebulizör basıncı 50 lb/ in² ayarlanır. Flowmetre akımı rotametre ile kontrol edilmelidir. Flowmetrenin 0.13 mL/ dak % 10 hızda solüsyon vermesi sağlanır. Nebulizörlerin ürettiği partikül çapının (mass median diameter, MMD) 1.3- 3.6 µm arasında olmasına dikkat edilir (3).
- e- Hastaya 2dak süre ile tidal volümde soluk alıp vermesi söylenir. Timer 2 dakika ayarlanır. Burun mandalla kapatılır. Bazı hastalarda burun mandallı

O KILINÇ

- yüz maskelerinin kullanılması kolaylık sağlayabilir.
- f- Hastanın nebulizörü dik tutması söylenir. Zamanlayıcı ile eş zamanlı olarak nebulizasyon başlatılır.
- g- Hastanın 2 dak boyunca rahat ve dsakin nefes alıp verdiği gözlenir. 2 dak sonunda flowmetre kapatılır ve nebulizör hastadan alınır.
- h- Nebulizasyondan 30 ve 90 s sonra FEV₁ ölçülür. Ölçümün kabul edilebilir kalitede olmasına dikkat edilir. Bunun için birkaç ölçüm yapılması gerekebilir. Her dozdan sonra 3 veya 4 den fazla FEV₁ ölçüm manevrası yapılmamalıdır. Bu 3-4 manevra 3 dak dan fazla süre almamalıdır. Metakolinin kümülatif etkisini korumak için 2 konsantrasyon arasında 5 dak süre korunmalıdır.
- i- Her dozda kabul edilebilir FEV₁ ölçümlerinden en yüksek kriter alınır.
- j- Eğer FEV₁ değerindeki düşüş %20 den az ise nebulizör boşaltılır. Bir sonraki yüksek konsantrasyondaki solüsyondan 3 mL konur ve e-h basamakları tekrarlanır.
- k- Başlangıç FEV₁ değerinin % 20 sinden fazla bir düşüş elde edildi ise daha fazla metakolin verilmez. Semptom ve bulgular not edilir. İnhale kısa etkili beta 2 agonist inhale ettirilir. 10 dak beklenir. Spirometrik ölçüm tekrarlanır. Eğer kord vokal disfonksiyonundan şüphelenilirse ve hastanın semptomları buna uyuyorsa tüm inspiratuar ve ekspiratuar akım volüm eğrileri bronkodilatör verilmeden önce elde edilmelidir.
- B- 5 nefes dozimetre tekniği protokolü
Bu yöntem ilk kez National Institute of Health (NIH) ın Allerji ve İnfeksiyon hastalıkları birimince 1975 yılında standardize edilmiştir (21). European Respiratory Society (ERS) tarafından alternatif bir yöntem olarak sunulmuştur (28). Araştırmalarda sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. American Thoracic Society bu yöntemi dozları 4' e katlayarak modifiye etmiştir (3). Yöntemin basamakları:
- a- Dozimetre açılır ve kontrol edilir.
- b- 0.0625, 0.25, 1, 4, 6 mg/ mL konsantrasyonlarda metakolin steril olarak şişelere hazırlanır. Buzdolabında saklanır. Diluentle inhalasyon isteğe bağlıdır. 32 mg/ mL konsantrasyondaki solüsyon genellikle araştırma ve epidemiyolojik çalışmalarda kullanılır.
- c- Testten 30 dak önce şişeler buzdolabından çıkarılarak oda ısısına gelmesi sağlanır. Steril enjektörle en düşük konsantrasyondaki solüsyondan 2 mL nebulizöre konur. Bazı nebulizörler 2 mL den fazla solüsyonla çalışabilir.
- d- Hasta rahat bir şekilde oturtulur.
- e- Başlangıç FEV₁ değeri elde edilir.
- f- Dozimetrenin selonoidi kısa süre açılarak çalışıp çalışmadığı kontrol edilir.
- g- Hastaya nebulizör ağzında iken dik tutması söylenir. Hastanın yeterli ve doğru nefes aldığı, nefesini tutabildiği, nebulizörün tıkalı olmadığı kontrol edilir.
- h- Tidal solunumda ekspiryum sonunda (FRC) hastanın nebulizörden yavaş ve derin nefes alması sağlanır. Dozimetre inhalasyon başlayınca tetiklenir. Hasta inhalasyonu tamamlaması için sözle teşvik edilir. Daha sonra 5 s kadar TLC de nefesini tutması sağlanır.
- i- h basamağı 5 inhalasyon basamağı tamamlanıncaya kadar sürdürülür. Bu 5 inhalasyon manevrası toplam 2dak dan fazla süre almamalıdır.
- j- 5. Inhalasyondan 30 ve 90 s sonra FEV₁ ölçümü yapılmalıdır. Kaliteli FEV₁ elde edilebilmesi için manevra tekrarı gerekebilir ancak 3- 4 manevradan fazla tekrar edilmemelidir. Metakolini kümülatif etkisinin korunması için 2 doz arasında 5 dak lık süre korunmalıdır.
- k- Her dozda hastanın yapabildiği en iyi FEV₁ değeri dikkate alınmalıdır.
- l- Eğer FEV₁ değeri başlangıç değerine göre %20 den az düştü ise nebulizör boşaltılır. Kuruması için sallanır. Dozimetre haznesinin kuruması için 1 kez tetiklenir. Ve bir sonraki yüksek konsantrasyondan 2 mL nebulizöre konur. g ve j basamakları tekrarlanır.
- m- Başlangıç FEV₁ değerine göre %20 den fazla bir düşüş varsa, daha yüksek konsantrasyonda metakolin verilmez. Semptom ve bulgular not edilir. İnhale kısa etkili beta 2 agonist inhale ettirilir. 10 dak beklenir. Spirometre tekrarlanır. Eğer kord vokal disfonksiyonundan şüphelenilirse ve hastanın semptomları buna uyuyorsa tüm inspiratuar ve ekspiratuar akım volüm eğrileri bronkodilatör verilmeden önce elde edilmelidir.

SONUÇLARIN RAPOR EDİLMESİ

Sonuçlar başlangıç FEV₁ değerinden “%” azalma olarak rapor edilir. Protokoldeki her basamak için ayrı ayrı rapor edilmelidir. Bu postbronkodilatör testide içermelidir. “ PC₂₀” değeri tüm yöntemler için kullanılabilir. PC₂₀ değeri FEV₁ değişikliğinden hesaplanır. Eğer en yüksek konsantrasyona rağmen FEV₁ değerinde % 20 den fazla düşüş olmadı ise PC₂₀ “ 16 mg/ mL” olarak rapor edilir. Diluent inhalasyonundan

sonra FEV₁ de % 20 den fazla düşüş olursa PC₂₀ rapor etmek yerine “ Diluent inhalasyonundan sonra solunum fonksiyonlarında anlamlı azalma saptanmıştır. Metakolin verilmemiştir” şeklinde rapor edilmelidir. PC 20 hesaplanması için şu denklem kullanılabilir (29).

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

C₁: Son konsantrasyondan önceki metakolin konsantrasyonu

C₂: FEV₁ de % 20 üzerinde azalmaya yolaçan metakolin konsantrasyonu

R₁: C₁ den sonra FEV₁ deki düşüşün yüzdesi

R₂: C₂ den sonra FEV₁ deki düşüşün yüzdesi

PC₂₀ hesaplanması kolay olduğu için PD₂₀ ye tercih edilir.

Bronş duyarlılığının katgorize edilmesi tablo IV de gösterilmiştir.

Tablo IV: Bronş duyarlılığının katgorize edilmesi

PC ₂₀ (mg/mL)	Yorum*
>16	Normal
4.0-16	Sınırdan BHR
1.0-4.0	Hafif BHR (Pozitif test)
<1	Orta-ağır BHR

- * Yorumdan önce şu noktalara dikkat edilmelidir:
- 1- Başlangıçta havayolu obstrüksiyonu olmamalıdır.
 - 2- Spirometri ölçüm kalitesi iyi olmalıdır.
 - 3- Bronkodilatör sonrası FEV₁ de düzelme olmalıdır.

BHR - ASTIM İLİŞKİSİ

BHR gösterilmesi her zaman astımla eş anlamlı değildir. Test öncesi klinik olarak astım olasılığı %30- 70 ise PC₂₀ > 16 mg/ mL olarak bulunursa hastanın büyük olasılıkla astım olmadığı söylenebilir. Aynı hastada PC₂₀ < 1 mg/ mL bulunursa astım tanısı kuvvetle düşünlür (3).

“1- 16 mg/ mL” arasında PC₂₀ bulunursa ve hastada astım semptomu yoksa birkaç olasılık sözkonusudur.

- a- Hafif persistan astım sözkonusudur. Ancak hasta astım semptomlarını tanımlayamamaktadır.
- b- Egzersiz veya test sırasında göğüste sıkışma hissi oluşur. Ancak hasta bunu normal olarak kabul eder ve tanımlamaz.

- c- Hasta bronkospazma yolaçan çevresel tetikleyiciler ile hiç karşılaşmamıştır.
- d- Hafif BHR, astım dışı viral üst solunum yolu infeksiyonu veya sigara içimi gibi faktörlere bağlı oluşmuştur.
- e- Astım subklinikdir. İlerleyen zamanda klinik astıma dönecektir (Asemptomatik BHR (+) kişilerin % 15- 45 inde 2-3 yıl içinde klinik astım gelişebilir (30, 31).

BHR şiddeti ile astım şiddeti birbiri ile ilişkili görünmektedir. Ancak bireylerde astımın şiddetini katgorize etmek için yeterince güçlü veriler yoktur. (32- 34).

TESTİN TEKRARLANABİLİRLİĞİ

Testin tekrarlanabilir olması değişiklikleri değerlendirme açısından önemlidir. Kısa sürede tekrarlandığı (1- 8 hafta) çalışmalarda %95 güven aralığında PC₂₀ değeri 1.5 kat “doubling dose” arasında değişmektedir. Örneğin PC₂₀ ilk vizitte 4 mg/ mL ölçüldü ise, 2 hafta sonra test tekrarlandığında olguların %95’ inde 1.5- 12 mg/ mL arasında sonuç elde edilecektir (35,36).

Teste tolerans gelişmesi astımlı kişilerde sözkonusu değildir. Astımlı olmayanlarda tolerans gelişmesi yüksek kümülatif dozda metakolin verilmesi ile ilişkili gibi görünmektedir (37, 38).

KAYNAKLAR

- 1- Çımrın AH. Bronşial hiperreaktivite ve metakolin provokasyon testi, In: Özhan MH, eds Klinikte uygulamaları solunum fonksiyon testleri. 1. Baskı. İzmir: Ege Üniversitesi Matbaası 1995: 36- 46.
- 2- Şekerel BE, Tuncer A. Bronşial hiperreaktivite. Allerji ve Immunoloji Bülteni 1995; 15-16: 7.
- 3- American Thoracic Society. Guidelines for metacholine and exercise challenge testing 1999. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 309- 329.
- 4- Umut S. Astımda solunum fonksiyon testleri. Klinik Gelişim 1996; 9: 4277- 4279.
- 5- Shapiro GG, Simon RA. For the American Academy of Allergy and Immunology Bronchoprovocation Committee. Bronchoprovocation committee report. J Allergy Clin Immunol 1992; 89: 775- 778.
- 6- Martin RJ, Wanger JS, Irvin CG, Bartelson BB, Cherniack RM, Asthma Clinical Research Network. Methacholine challenge testing: safety or low starting FEV₁. Chest 1997;112:53-56.
- 7- Tashkin DP, Altose MD, Bleeker ER, Connett JE,

- Kanner RE, Lee WW, Wise R, Lung Health Research Group. The Lung Health Study: Airway hyperresponsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 301-310.
- 8- Scoot GC, Braun SR. A survey of the current use and methods of analysis of bronchoprovocational challenges. *Chest* 1991; 100: 322-328.
- 9- Weiss ST, Tager IB, Weiss JW, Munoz A, Speizer FE, Ingram RH. Airway responsiveness in a population sample of adults and children. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 898- 902.
- 10- Peat JK, Salome CM, Xuan W. On adjusting measurements of airway responsiveness for lung size and airway caliber. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 870- 875.
- 11- Thompson NC, O'Byrne P, Hargreave. Prolonged asthmatic responses to inhaled methacholine. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 357- 362.
- 12- Ahrens RC, Bonham AC, Maxwell GA, Weinberger MM. A method for comparing the peak intensity and duration of action of aerosolized bronchodilators using bronchoprovocation with methacholine. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 903-906
- 13- Greenspoon LW, Morrissey WL. Factors that contribute to inhalation of methacholine- induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 735- 739
- 14- Derom EY, Pauwels RA, Van Der Straeten EF. The effect of inhaled salmeterol on methacholine responsiveness in subjects with asthma up to 12 hours. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 811-815
- 15- Juniper EF, Kline MA, Vanzieleghem MA, Ramsdale EH, O'Byrne PM, Hargreave FE. Effect of long term treatment with inhaled corticosteroid(budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid- dependent asthmatics. *Am. Rev Respir Dis* 1990; 142: 832- 836.
- 16- Freezer NJ, Croasdell IJ, Doull M, Holgate ST. Effect of regular inhaled beclomethasone on exercise and methacholine airway responses in school children with recurrent wheeze. *Eur Respir J* 1995; 8: 1488- 1493.
- 17- Sherman CB, Kern DG, Corwin RW, Andrus B. A clinical and structural comparison of industrial methacholine and provochole. *Chest* 1994; 105: 1095- 1097
- 18- Hayes RD, Beach JR, Rutherford DM, Sim MR. Stability of methacholine chloride solutions under different storage conditions over a 9 month period. *Eur Respir J* 1998; 11: 946- 948
- 19- Watson BL, Cormier RA, Harbeck RJ. Effect of pH on the stability of methacholine chloride in solution. *Respir Med* 1998; 92: 588- 592.
- 20- Pratter MR, Woodman TF, Irwin RS, Johnson B. Stability of stored methacholine chloride solutions: clinically useful information. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 717- 719.
- 21- Chai H, Farr RS, Froehlich LA, Mathison DA, Maclean JA, Rosenthal RR, Sheffer AL, Spector SL, Townley RG. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 56: 323-357.
- 22- Rosenthal RR. Approved methodology for methacholine challenge. *Allergy Proc* 1989; 10: 301- 310.
- 23- Ryan G, Dolovich MB, Roberts RS, Frith PA, Juniper EF, Hargreave FE, Newhouse MT. Standardization of inhalation provocation tests: two techniques of aerosol generation and inhalation compared. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 195- 199.
- 24- Yan K, Salome C, Woolcock AJ. Rapid method for measurement of bronchial responsiveness. *Thorax* 1983; 38: 760- 765.
- 25- Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJ, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977; 7: 235- 243.
- 26- Toelle BG, Peat JK, Salome CM, Crane J, Mcmillan D, Dermand J, D'souza W, Woolcock AJ. Comparison of two epidemiological protocols for measuring airway responsiveness and allergic sensitivity in adults. *Eur Respir J* 1994; 7: 1798- 1804.
- 27- Lesouef PN, Sears MR, Sherril D. The effect of size and age of subjects on airway responsiveness in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 576- 579.
- 28- Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O' byrne PM, Anderson SD, Juniper EF, Malo JL. Airway responsiveness: standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6: 53- 83.
- 29- Eiser NM, Kerrebijn KF, Qunjer PH, et all. Guidelines for standardization of bronchial challenges with (nonspecific) bronchoconstriction agents. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983; 19: 495- 514.
- 30- Zhong NS, Chen RC, Yang MO, Wu ZY, Zheng JP, Li YF. Is asymptomatic bronchial hyperresponsiveness an indication of potential

- asthma? A two year follow up of young students with bronchial hyperresponsiveness. *Chest* 1992; 102: 1104- 1109
- 31- Laprise C, Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness a three year follow up. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 403- 409.
- 32- Wolcock AJ, Peat JK, Salome CM, Yan K, Anderson SD, Schoeffel RE, McCowage, Killalea T. Prevalence of bronchial hyperresponsiveness and asthma in a rural adult population. *Thorax* 1987; 42: 361- 368.
- 33- Josephs LK, Gregg I, Mullee MA, Holgate ST. Nonspecific bronchial reactivity and its relationship to the clinical expression of asthma: a longitudinal study . *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 350- 357.
- 34- Chabra SK, Gaur SN, Khanna AK. Clinical significance of nonspecific bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Chest* 1989; 96: 596- 600.
- 35- Dehaut P, Rachiele A, Martin RR, Malo JL. Histamine dose response curves in asthma: reproducibility and sensitivity of different indices to assess response. *Thorax* 1983; 38: 516- 512.
- 36- Weeke B, Madsen F, Frolund Reproducibility of challenge tests at different times. *Chest* 1987; 91: 83- 89.
- 37- Stewens WH, Manning PJ, Watson RM, O' byrne PM. Tachyphlaxis to inhaled methacholine in normal but not asthmatic subjects . *J Appl Physiol* 1990; 69: 875- 879.
- 38- Beckett WS, Marenberg ME, Pace PE. Repeated methacholine challenge produces tolerance in normal but not asthmatic subjects. *Chest* 1992; 102: 775- 779.