

Astımda Direkt ve İndirekt Uyarılara Yanıt Farklılıkları

Güler Karaağaç¹, Nesrin Çelik², Şeyma Başlılar², Tülin Yılmaz²

¹Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, İstanbul

²PTT Sanatoryum ve Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

ÖZET

Artmış hava yolu yanıtılığı astımın temel fizyopatolojik özelliklerinden biridir. Klinikte direkt bir uyarı olan metakolin ile bronkoprovokasyon en sık kullanılan testtir. Ancak adenosin monofosfat (AMP) gibi indirekt uyarıların, astımın fizyopatolojisi ile daha yakın ilişkili olması nedeniyle daha duyarlı ve özgül olabilecekleri düşünülmektedir.

Astımda bir indirekt uyarı olan AMP ile bronkoprovokasyonun metakoline tanısız üstünlüğü araştırıldı. 19'u kadın, 3'ü erkek, yaş ortalamaları 34.77±15.38 yıl olan 22 astımlı ile 11'i sigara içmeyen 10'u sigara içen sağlıklı kontrolle re metakolin (0.0625-64 mg/mL) ve AMP (0.004-800 mg/mL) bronkoprovokasyonu uygulandı. Her provokasyon için özgülük ve duyarlılık eğrileri çakıştırılarak astımı sağlıklılardan ayıran "cut-off" değerleri belirlendi. Ortalama PC₂₀ metakolin astımlılarda 3.39±5.02 mg/mL, sigara içenlerde 39.17±22.23 mg/mL, sigara içmeyenlerde 57.66±15.28 mg/mL; PC₂₀ AMP ise astımlılarda 44.73±85.30 mg/mL, sigara içen ve içmeyenlerde 800±0 mg/mL olarak bulundu. Özgülük ve duyarlılık eğrileri çakıştırıldığında metakolin, astımlıları sigara içenlerden %94, sigara içmeyenlerden %96 özgülük ve duyarlılık ile sırasıyla 6.8 mg/mL ve 13 mg/mL konsantrasyonlarında ayırdı. AMP ise astımlıları hem sigara içen hem de içmeyen sağlıklılardan %100 özgülük ve duyarlılık ile 100 mg/mL'de ayırdı. AMP ile bronkoprovokasyonun inflamasyonun bir göstergesi olarak astımlıları sigara içen ve içmeyen sağlıklılardan ayırmada metakoline göre daha değerli olduğu düşünüldü.

Anahtar sözcükler: AMP, metakolin, "cut-off", BHR

Toraks Dergisi, 2003;4(2):161-167

ABSTRACT

Differences in Responsiveness of Asthmatic Airways to Direct and Indirect Stimuli

Increased bronchial hyperresponsiveness (BHR) is an essential feature of asthma. In clinical studies methacholine challenge is generally used to measure BHR. However, adenosine monophosphate (AMP) - an indirect stimulus - has been suggested to be a better marker for airway inflammation since it is more closely related with asthmatic inflammatory processes.

In order to assess the responsiveness of asthmatic airways to AMP and compare its diagnostic value with respect to methacholine challenge we performed methacholine and AMP bronchoprovocation tests in 22 asthmatics (19 women, 3 men; median age 34.77±15.38 yrs), 10 smoker and 11 nonsmoker healthy volunteers. For each type of challenge, sensitivity and specificity curves were constructed. Intersection points of these curves were used as cut-off points in differentiating asthmatics from controls. The median PC₂₀ values were as follows: asthmatics 3.39±5.02 mg/mL, smokers 39.17±22.23 mg/mL, nonsmokers 57.66±15.28 mg/mL for methacholine; asthmatics 44.73±85.30 mg/mL, smokers and nonsmokers 800±0 mg/mL for AMP. Methacholine distinguished asthmatics from smokers and nonsmokers with a sensitivity and specificity of 94%-96% at 6.8 mg/mL and 13 mg/mL concentrations, respectively. AMP distinguished asthmatics from both controls at 100 mg/mL concentration with 100% sensitivity and specificity. In our study population AMP bronchoprovocation was found to be a more appropriate screening test and inflammatory marker differentiating asthma from healthy controls.

Key words: AMP, methacholine, cut-off, BHR

Yazışma adresi: Dr. Tülin Yılmaz
PTT Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği
Bostancı, İstanbul
Tel: 0216 572 10 10
Faks: 0216 575 04 06
e-posta: gulerkar@hotmail.com

GİRİŞ VE AMAÇ

Bronş aşırı duyarlılığı ve hava yolu inflamasyonu astımın temel özelliklerindendir. Artmış hava yolu yanıtılığının varlığını ve derecesini belirlemede genellikle hava yolu düz ka-

sına direkt etki eden histamin ve metakolin gibi uyaranlar kullanılır. Astım tanısını doğrulamada direkt uyaranlarla yapılan provokasyon testlerinin duyarlılığı yüksek olmakla birlikte, özgülükleri tartışmalıdır. Bronş aşırı yanıtılığının klinik tanı ile bağlantısı da net değildir [1,2].

Bronş aşırı duyarlılığı düz kas kasılmasının yanında, hava yolu inflamasyonuna da bağlanabilir. Etki mekanizmaları inflamatuvar hücreler üzerinden gerçekleşen indirekt uyaranlarla yapılan bronkoprovokasyon testleri inflamasyon hakkında ek bilgi sağlayabilir. Pauwels 1988 yılında indirekt uyaranlarla hava yolu yanıtılığının değerlendirilmesinin astım tanısı için daha özgül olduğunu öne sürmüş, bu testlerin hastalığın semptomları ve şiddeti yanında, hava yolu inflamasyonu ile de direkt uyaranlardan daha uyumlu bulunabileceğini bildirmiştir [3]. Son 10 yılda yapılan klinik çalışmalarda da Pauwels'in görüşünü destekleyen kanıtlar mevcuttur [4-8].

Bir indirekt uyaran olan adenozin 5' monofosfatın (AMP) bronkokonstriktör etkisini mast hücrelerinden histamin ve diğer hazır medyatörlerin salınımına yol açarak gerçekleştirdiği, düz kas üzerine direkt etkisinin ise önemsiz olduğu *in vitro* çalışmalarda gösterilmiştir [9,10]. Astımlı hastalarda AMP bronkoprovokasyon testinin hava yolu inflamasyonu ile ilişkisinin metakolinden daha iyi olduğu saptanmıştır [4-8,11-14].

Hava yolu yanıtılığını ölçmede en iyi uyaran hangisidir? Sorunun yanıtını bulmak için henüz yeterli bilgiye sahip değiliz.

Bronş aşırı duyarlılığını belirlemede yaygın olarak kullanılan ve "cut-off" değeri belli olan metakolin, halen astım tanısında en duyarlı testtir [15]. Ancak indirekt uyaranların astım tanısını doğrulamak için daha özgül olması, yakın gelecekte AMP'yi ön plana çıkaracaktır [14,16,17].

Bu düşüncelerle, astımlı olgularda AMP bronkoprovokasyonunun metakoline tanısız üstünlüğü olup olmadığı incelendi. Hava yollarının farklı etki mekanizmaları olan bu iki uyarana yanıtı irdelenirken en iyi özgülük ve duyarlılığa sahip "cut-off" değerleri araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

01/08/2000 ve 01/11/2000 tarihleri arasında PTT Sana-toryum ve Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğinde izlenen 22 astımlı hasta ile çoğu hastane çalışanı olan 10 sigara içen ve 11 sigara içmeyen sağlıklı gönüllülerden oluşan toplam 43 olgu çalışmaya alındı.

Astım hastaları, 1998 GINA Uzlaş Raporu ölçütlerine uygun olarak seçildi [18]:

Öykülerinde tekrarlayan öksürük, nefes darlığı, göğüste tıkanıklık hissi, hırıltı, hışıltı şikayetlerinden biri veya daha fazlası olan;

Şikayetleri gece veya sabaha karşı daha fazla olan;

Egzersiz, viral infeksiyon, hayvanlarla temas, toz, parfüm

kokusu, hava veya ısı değişimleri, mevsimsel değişimlerde şikayetleri artış gösteren;

Reversibilitesi tahmin edilen ve başlangıç değerine göre %12 veya daha fazla olan;

Sabah ve akşam izlenen PEF değerinde %20 veya üzerinde değişkenlik olan hastalar çalışmaya alındı.

Hastaların 19'u kadın, 3'ü erkekti. Olguların 2'si aktif, 9'u pasif sigara içicisi idi. Diğer hastalarda sigara öyküsü yoktu.

1998 GINA Uzlaş Raporuna göre hastalarda astımın şiddeti belirlendi.

Hastaların hiçbirisi son üç ay içerisinde oral kortikosteroid kullanımı ve atak tanımlamıyordu. İkisi hafif, 1'i orta astımlı inhale steroid alan olguların tedavileri kontrollü olarak kesildi. Diğer hastalar, gerektiğinde kısa etkili inhale β_2 agonist kullanan ve şikayetleri nedeniyle göğüs hastalıkları polikliniğine ilk defa başvuran hastalardı.

Hastaların hiçbirinde akciğer malignitesi, kalp yetmezliği, inaktif akciğer tüberkülozu, kor pulmonale, diabetes mellitus gibi kronik hastalık yoktu.

Kontrol grubundaki 11 sigara içmeyen sağlıklıların 4'ü erkek, 7'si kadın olup 6 olguda "prick" test pozitifliği ve bunların 2'sinde alerjik rinit mevcuttu. Sigara içen 10 sağlıklı kontrolün 4'ü erkek, 6'sı kadındı ve 2'sinde "prick" test pozitifliği mevcuttu. Hiçbirinde astım veya KOAH'ı düşündürecek semptom ve ek hastalık yoktu.

Olguların öyküleri alındıktan sonra solunum fonksiyon testleri (SFT) yapılarak akciğer hacim ve kapasiteleri, akım hızları, bronkodilatör yanıt, metakolin ve AMP'ye hava yolu yanıtları ölçüldü. Periferik kan eozinofilisi, serum total IgE ve ECP, deri "prick" testi sonuçları kaydedildi. Hastalar 20 gün süresince Doruk Akım Metre (Ferraris Medical Pocket peak™ Made in England Standart range model) ile günlük ölçümler yaparak (sabah-akşam) kaydetttiler.

Periferik kanda eozinofil sayısı lökosit formülünden hesaplandı.

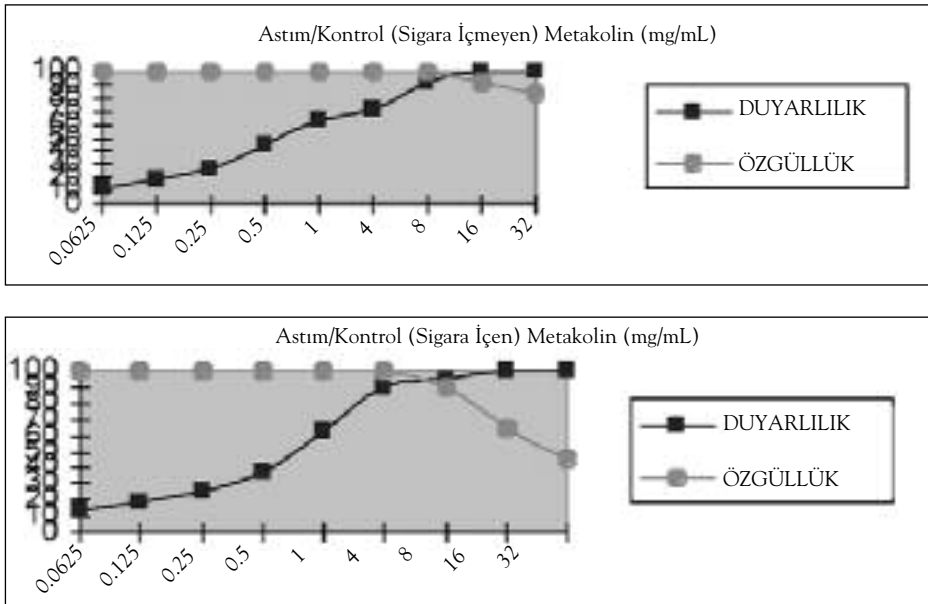
Total IgE değerleri, Abbot Diagnostik firmasının IMx sistem cihazında MEIA (Mikro partikular Enzyme Immunoassay) yöntemiyle; ECP düzeyleri ise immünokemiluminesans belirleme yöntemiyle Immulite (DPC) hormon analizöründe çalışılmıştır.

On yedi bilinen antijene karşı deri testleri "prick" yöntemiyle uygulandı.

Tüm olgularda "JAEGER Computerized Pulmonary Function" aletinde ATS ölçütlerine göre düzenlenmiş "Master LAB" bilgisayar sistemi aracılığıyla FVC (Forced Vital Capacity; Zorlu Vital Kapasite), FEV₁ (Forced Expiratory Volume in one second; 1. saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi), FEV₁/FVC, PEF (Peak Ekspiratoy Flow; Doruk akım hızı), FEF₅₀ (Forced Expiratory Flow 50%; Zorlu ekspiratuar akım hızı %50) parametreleri değerlendirildi. Ölçümlerden 12 saat ön-

Tablo I. Olguların klinik ve laboratuvar özellikleri

	Astım	Sigara İçmeyen Sağlıklı	Sigara İçen Sağlıklı	P Değeri
Yaş ort. (yıl)	34.77±15.38	30±8.25	36±13.23	
Cinsiyet K/E	19/3	7/4	6/4	
PK eozinofilisi (%)	4.45±2.95	2.90±2.80	3.40±1.83	
PK eozinofilisi (mutlak)	350.9±238.4*	201.8 ± 233.1*	276.1±158.1	<0.05
Serum IgE (IU/L)	459.7±657.9*	167.4±311*	194.4±218.9	<0.01
Serum ECP (ng/mL)	4.30±4.15	2.47±0.60	2.59±0.78	
FEV ₁ (L)	2.33±0.65*	3.41±0.72*	3.03±0.55	<0.05
FEV ₁ (%beklenen)	82.16±7.18*	97.94±8.27*	96.39±10.41	<0.05
FEV ₁ /FVC	76.43±10.44*	88.56±5.50*	84.83±7.66	<0.01
PEF (L)	5.28±2.05*	8.48±2.18*	6.42±1.50	<0.01
PEF (%beklenen)	77.39±25.98*	105.8±10.08*	85.94±14.28	<0.01



Şekil 1, 2. Astımlı, sigara içmeyen ve içen sağlıklı kontrol olgularının metakolin özgüllük ve duyarlılık eğrileri.

cesinde olguların tüm ilaçları kesildi. SFT ölçümleri bir gün arayla, aynı kişi tarafından sabah 9.00-10.00'da hasta oturur pozisyonunda iken yapıldı.

Metakolin ile provokasyon testi ATS'nin (American Thoracic Society) 1999 metakolin ve egzersiz provokasyon testleri kılavuzu esas alınarak tidal hacim yöntemi ile her bir konsantrasyon arasında 5 dakika bekleyip inhalasyondan 2 dakika sonra ölçümler yapılarak uygulandı [15]. AMP ile provokasyon testi Tan ve ekibinin uyguladığı konsantrasyonlar ile yapıldı [19].

Bronkoprovokasyon testi için başlangıç FEV₁ değeri belirlendikten sonra tidal hacimde iki dakika serum fizyolojik in-

hale ettirildi. Ölçülen FEV₁ değeri başlangıca göre %20 ve üzerinde düşüş olmayan olgular çalışmaya alınarak, bu değer başlangıç değeri olarak kabul edildi, düşüş olan olgular ise çalışmaya alınmadı. Katlanan konsantrasyonlarda 0.0625-64 mg/mL metakolin ve 0.04-800 mg/mL AMP, ikişer dakika tidal solunumda inhale ettirildi. Başlangıç FEV₁ değerine göre %20 ve daha fazla düşüş olan konsantrasyonda test sonlandırıldı.

İstatistiksel Analiz: Çoklu grup karşılaştırmalarında Bağımsız Gruplarda ANNOVA'nın nonparametrik Kruskal Wallis testi kullanıldı. Altgrup karşılaştırmaları çoklu Dunn's testi ile değerlendirildi. Spearman r korelasyon testi kullanılarak PC₂₀ metakolin ve PC₂₀

AMP değerleri ile bağlantılar arandı. Astım ve sağlıklıları ayırt eden özgüllük ve duyarlılık eğrileri Avital ve ekibinin daha önce uyguladığı yöntem esas alınarak, kullanılan her bir metakolin ve AMP konsantrasyonu için hesaplandı [11]. Astımlı ile sağlıklıyı karşılaştıran bir provokasyonun duyarlılığı "seçilen konsantrasyonda pozitif test elde edilen astımlıların sayısının toplam astımlı sayısına oranı", özgüllüğü ise "seçilen konsantrasyonda negatif test sonucu elde edilen sağlıklı sayısının toplam sağlıklı olgu sayısına oranı" olarak tanımlandı. Provokasyonların her basamağı için özgüllük ve duyarlılık eğrileri Şekil 1 ve 2'deki gibi çizildi. Uyarın konsantrasyonu arttıkça duyarlılık artmakta, özgüllük ise düşmekte ve en iyi özgüllük

Tablo II. Astımlı, sigara içmeyen ve içen sağlıklı bireylerin ortalama PC ₂₀ metakolin ve PC ₂₀ AMP değerleri			
	Astımlı	Sigara İçmeyen Sağlıklı	Sigara İçen Sağlıklı
PC ₂₀ Met. (mg/mL) ort.±SS	3.39±5.02*† {1.17-5.61}	57.66±15.28* {47.39-67.92}	39.17±22.23† {23.27-55.07}
	*p<0.001 †p<0.001		
PC ₂₀ AMP (mg/mL) ort.±SS	44.73±85.30*† {6.91-82.55}	800±0* {800-800}	800±0† {800-800}
	*p<0.001 †p<0.001		
{ } : CI %95.			

Tablo III. AMP ve metakolin provokasyonlarının özgüllük ve duyarlılık eğrilerinin çakışma noktaları		
	Çakışma noktasındaki özgüllük ve duyarlılık	Çakışma noktasındaki test değeri
Metakolin		
Astımlı-Sağlıklı	%96	13 mg/mL
Astımlı-Sİ Sağlıklı	%94	6.8 mg/mL
AMP		
Astımlı-Sağlıklı	%100	100 mg/mL
Astımlı-Sİ Sağlıklı	%100	100 mg/mL

ve duyarlılık kombinasyonu, eğrilerin çakıştığı noktada elde edilmektedir.

BULGULAR

Hastaların özellikleri Tablo I'de verilmiştir.

Astımlı hastaların 19'u (%86) kadın, 3'ü (%14) erkek; yaş ortalaması 34.77±15.38 yıl idi. Yirmi olguda fizik muayene ile alerjik rinit ve konka hipertrofisi saptandı. KBB muayenesi normal olan iki hastadan biri mevsimsel rinit ve hapsirink nöbetleri tanımlıyordu, diğerinin nazal yakınması yoktu. On dokuz hastada en az bir alerjene karşı deri testi pozitifliği saptandı (%86). Diğer hastaların 2'sinde öykü ve fizik muayene ile alerjik rinit tanısı konuldu; bu olguların total IgE ve periferik kan eozinofil sayımları yüksekti. Erken reversibilite 20 olguda pozitif (%91). Geri kalan 2 olgunun PEF izleminde %20'nin üzerinde değişkenlik olup, birinde geç reverzibilite

pozitif. Sigara içicisi olan 2 hastada reversibilite ve PEF değişkenliği ile astım tanısı mevcuttu. Olguların 12'si (%54.5) hafif, 7'si (%31.8) orta, 3'ü (%13.7) ağır astımlı olarak değerlendirildi.

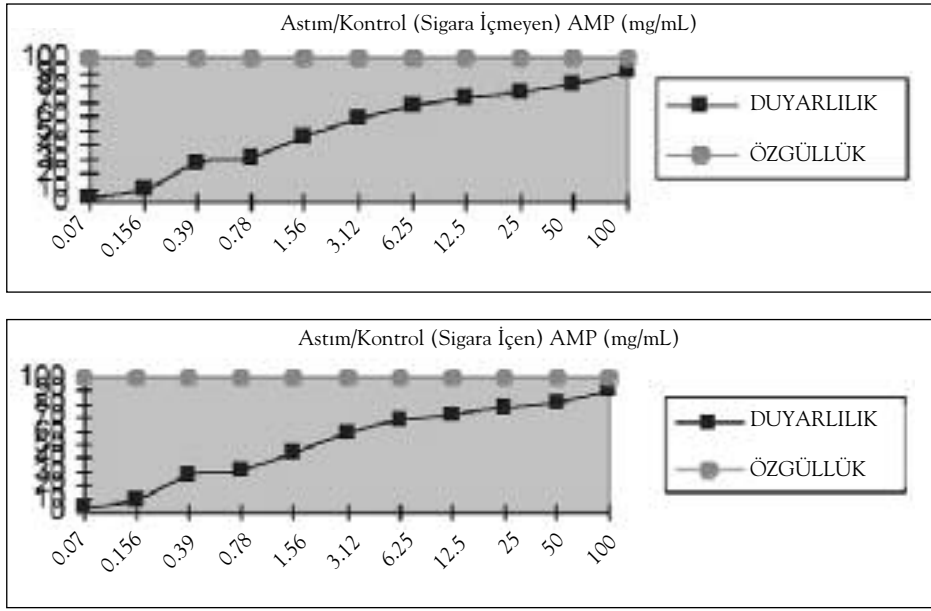
Astımlılarda sigara içmeyen kontrollere göre ortalama FEV₁(L) ve beklenene göre % FEV₁ azalmıştı (p<0.05). Ortalama FEV₁/FVC, PEF (L) ve PEF (beklenenin %'si) değerlerindeki azalma ise daha anlamlıydı (p<0.01). Ancak sigara içenlerle astımlılar arasında hiçbir parametrede anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Ortalama serum ECP düzeyleri ve periferik kan % eozinofil gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi. Astımlı hastaların ortalama serum total IgE değerleri sigara içmeyen sağlıklılarından yüksek bulundu (p<0.01). Periferik kan mutlak eozinofilisi de astımlılarda, sigara içmeyen kontrollerden yüksekti (p<0.05).

PC₂₀ metakolin ve PC₂₀ AMP değerlerinin gruplararası karşılaştırmaları Tablo II'de verilmiştir.

Ortalama PC₂₀ metakolin ve PC₂₀ AMP değerleri astımlılarda sigara içmeyen ve içen sağlıklılarından belirgin olarak düştü (p<0.001).

AMP bronkoprovokasyonunun astım ve sağlıklıları ayırt etmede değerliliğini belirlemek amacıyla, hem metakolin hem AMP provokasyonu için, astımlılar ile sigara içen ve içmeyen kontrolleri ayırt eden özgüllük ve duyarlılık eğrileri Avital ve ekibinin yöntemi esas alınarak çizildi [11]. Kullanılan her metakolin ve AMP konsantrasyonu için astımlılara karşı sağlıklıların verileri kullanılarak özgüllük ve duyarlılık değerleri hesaplandı; provokasyonların her basamağı için özgüllük ve duyarlılık eğrileri çizildi. Duyarlılık, artan güçlü uyaranlar ile artarken, özgüllük düşmekte ve en iyi özgüllük



Şekil 3, 4. Astımlı, sigara içmeyen ve içen sağlıklı kontrol olgularının AMP özgüllük ve duyarlılık eğrileri.

ve duyarlılık kombinasyonu bunların çakıştığı noktada elde edilmektedir. Bu kesişme noktaları Tablo III'te verilmiştir.

Astımlıların sağlıklı kontroller ile çizilen metakolin özgüllük ve duyarlılık eğrilerinde (Şekil 1 ve 2) sigara içmeyen sağlıklılarından astımlıların ayıran en yüksek özgüllük ve duyarlılıktaki (%96) çakışma noktasına karşılık gelen konsantrasyon, 13 mg/mL olarak bulundu. Sigara içenlerde ise %94 özgüllük ve duyarlılık ile bu konsantrasyon 6.8 mg/mL idi. Astımlıların hem sigara içen hem de içmeyen sağlıklı kontroller ile çizilen AMP eğrilerinde, özgüllük ve duyarlılığın en yüksek olduğu çakışma noktası %100 ve bu noktadaki AMP konsantrasyonu 100 mg/mL olarak bulundu (Şekil 3 ve 4). AMP'nin metakoline göre astımlıların sigara içen ve içmeyen sağlıklılarından ayırmada daha üstün olduğu görüldü.

TARTIŞMA

Astım çeşitli derecelerde hava akımı obstrüksiyonu ve bronş aşırı yanıtılığı ile karakterize, hava yollarının inflamatuvar bir hastalığı olarak tanımlanır. Hastalığın patogenezinde çok sayıda inflamatuvar hücre ve otokoid medyatörler rol oynar. Esas olarak inflamasyona bağlı gelişen BHR'nin, fizyopatolojisi karmaşıktır ve birçok bağımsız faktörü içerir. Hümorale ve nöral değişiklikler, hava yolu düz kası anormalliklerinin yanında artmış hava yolu duvar kalınlığı, azalmış hava yolu çapı, artmış hava yolu geçirgenliği ve damarlanma bu faktörler arasındadır [1,2,16]. Atopinin varlığı bir risk faktörü olmakla birlikte BHR gelişimini tam olarak açıklamaz [17]. Astımda özgül olmayan agonistlere karşı BHR sıklıkla semptomlardan önce gelişir ve hastalığın seyrini belirler [18].

BHR hava yolundaki hem akut hem de kronik inflamasyonun "fizyolojik göstergesi"dir ve astımın temel özelliklerinden biri olarak kabul edilir, ancak klinik tanı ile bağlantısı net değildir.

Metakolin ve histamin gibi direkt uyarınlara, hava yolu düz kası kasılmasına yol açarak etki ederler. İndirekt uyarınlara olan adenosin ise mast hücreleri ya da aferent sinir sonlanmaları üzerindeki özgül reseptörleri aktive ederek, indirekt yoldan etkisini gösterir. Adenosin alerjik inflamatuvar olaylarda çeşitli uyarımlar sonucu üretilen bir pürin nükleoziddir. Hücre, yüzey pürinoreseptörleri ile etkileşerek önceden sentezlenmiş histamin ve betahekzaminidaz gibi medyatörlerin, pre-aktif mast hücrelerinden PGD₂,

TXA₂ ve LTC₄ gibi kontraktıl prostaglandin ve lökotrienlerin salınımını artırır [7,12].

Normallerle karşılaştırıldığında, astımlıların BAL sıvısında adenosin miktarının artmış olduğu gösterilmiştir [16]. Adenosin bir kez üretildiğinde, hava yollarında astım ile uyumlu çok çeşitli yanıtları başlatma kapasitesine sahiptir. Bronkokonstriksiyonun medyatörü olmasının yanı sıra, inflamatuvar yanıtın çeşitli yönlerine eşlik eden parakrin bir medyatör olarak da fonksiyon görebilir. Adenosin plazma eksudasyonuna ve artmış bronşiyal kan akışına neden olur. Nötrofil kemotaksisini başlatarak inflamasyonu modüle edebilir [9]. A₂B reseptörlerini aktive ederek IL-8 (potent lökosit kemotaktan) salgılanmasını sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca AMP'nin, kesin olarak kanıtlanmamış vagal yolak aracılı bronkokonstriksiyon mekanizmasının da var olduğu düşünülmektedir [9]. İnhalatör antikolinergik ilaç ipratropium bromür stabil astımlılarda adenosine yanıtı anlamlı derecede azaltmıştır [19].

Phillips ve arkadaşları, hava yolu yanıtılılığında hafif artış olan astmatik olmayan atopik olgularda alerjen, AMP ve metakolin provokasyonlarına plazma histamin yanıtını değerlendirmişlerdir. Alerjen ve AMP'nin hızla bronkokonstriksiyona yol açtığını ve plazma histamin düzeyinin en yüksek olduğu anda FEV₁'de en fazla düşüş olduğunu izlemişlerdir. Ancak aynı düşüşü sağlayan metakolin konsantrasyonunda plazma histamininde artış gözlenmemiştir. Bu çalışmada AMP, alerjenle benzer şekilde, hava yollarındaki inflamasyonun indirekt belirleyicisi olarak değerlendirilmiştir [7]. FEV₁'de %20'lik düşme oluşturan PC₂₀ AMP değeri, antihistaminik-

lerle tedavi sonrası %80 oranında iyileştirilebilmiştir [20]. Benckhuijsen ve arkadaşlarının astmatik çocuklarda alerjenden arındırılmış ortamın hava yolu yanıtılılığına etkilerini metakolin, egzersiz ve AMP provokasyonları ile değerlendirdikleri çalışmada, AMP'nin metakolinden daha iyi bir hava yolu inflamasyonu göstergesi olduğunu bulmuşlardır [4]. Van Velzen ve arkadaşlarının çalışmasında, hipoalerjenik çevrede 1 ay kalan astımlılarda PC₂₀ metakolinde değişiklik olmazken PC₂₀ AMP'de belirgin iyileşme saptanmıştır [12]. DeMeer ve arkadaşlarının 292 olguyu içeren çalışmalarında, alerjik hava yolu hastalığı semptom ve bulguları ile AMP provokasyonu arasında metakolinden daha yakın bir ilişki olduğunu bulmuşlardır [8]. Astımda inhale kortikosteroid tedavisi ile PC₂₀ AMP'de PC₂₀ metakolinden daha fazla düzelme olduğu saptanmıştır [21,22].

Son zamanlarda elde edilen verilerle, inhale adenozin ile yapılan bronş provokasyonunun histamin, metakolin gibi konvansiyonel bronkoprovokasyon testlerinden daha kesin bir hastalık aktivitesi göstergesi olabileceği gösterilmiştir [13]. Çalışmalar, bir indirekt uyaran olan adenozinin, alerjen uyarısına erken inflamatuvar yanıtı veya alerjiden kaçınmada altta yatan inflamatuvar olayı metakolinden daha iyi gösterdiğini belirlemiş ve astım tanısında daha duyarlı olduğunu düşündürmüştür. Etki mekanizmasının inflamatuvar olaylarla daha yakın ilişkili olması AMP'yi, astımı diğer hava yolu hastalıklarından ayırmada "fizyolojik bir gösterge" olarak öne çıkarmıştır [4-6,10-12].

Bu çalışmada ortalama PC₂₀ metakolin, astımlılarda 3.39±5.02 mg/mL, sigara içen sağlıklılarda 39.17±22.23 mg/mL, sigara içmeyen sağlıklılarda 57.66±15.28 mg/mL, ortalama PC₂₀ AMP değerleri ise astımlılarda 44.73±85.30 mg/mL olarak bulundu. Her iki sağlıklı grupta da AMP bronkoprovokasyonuna yanıt alınmadı. Olguların metakolin ve AMP bronkoprovokasyonuna yanıtları bireysel olarak değerlendirildiğinde, astımlıların tümünün metakolin ve AMP'ye yanıt verdiği görüldü. Sağlıklı grupta ise sigara içmeyen 2 olgu ile sigara içen 6 olguda metakolin provokasyonuna yanıt alınırken AMP'ye yanıt alınamadı (Şekil 1). Bu bulgular astımı belirlemede AMP ile bronkoprovokasyonun metakolinden daha değerli olabileceğini düşündürdü.

Godfrey ve arkadaşları bronkoprovokasyon testlerinin astımı belirlemedeki özgüllük ve duyarlılıklarını araştırmış; çalışma topluluğu ve rastlantısal "cut-off" seçimine bağlı olarak bu testlerin (+) tahmin gücünün zayıf olduğunu saptamışlardır. Bronkoprovokasyon testlerinin değerlendirilmesinde rastlantısal "cut-off" değerleri yerine en iyi özgüllük ve duyarlılığa sahip "cut-off" noktalarının belirlenmesi ve kullanılmasının, karar vermede daha anlamlı olduğunu belirtmişlerdir [23].

"1999 ATS Metakolin ve Egzersiz Bronkoprovokasyon

Testleri Uzlaş Raporu"nda astım kuşkusu olan olgularda, PC₂₀ metakolinin tanımı 1 mg/mL'nin altındaki konsantrasyonlarda kuvvetle desteklediği, 16 mg/mL'nin üzerinde ise güçlü bir şekilde dışladığı bildirilmiştir. Ancak 1-16 mg/mL arasındaki konsantrasyonlarda aynı tanı değerine sahip olmadığı da bilinmektedir. Bazı astımlılarda 8-25 mg/mL'den yüksek değerlerde bile negatiflik saptanabilir (yanlış negatiflik). Astımda metakolin bronkoprovokasyonu için klinik uygulamada genellikle 8 mg/mL konsantrasyonu "cut-off" değeri olarak alınmaktadır [24]. Bu çalışmada PC₂₀ metakolin değeri astımlıların 2'sinde (%9) 8 mg/mL'nin üzerinde ve sigara içen bir olguda 9.51 mg/mL olarak bulundu.

Çalışmalarda AMP bronkoprovokasyonu daha çok ilaçların bronkoprotektif etkilerini değerlendirmede kullanılmış ve henüz standartlaştırılmamıştır [5,14]. Bu çalışmada genellikle tercih edilen 400 mg/mL konsantrasyonu "cut-off" değeri olarak alındığında, astımlı hastaların hiçbirinde 400 mg/mL'nin üstünde pozitiflik saptanmazken, sağlıklı olguların tümü en yüksek konsantrasyonda (800 mg/mL) AMP bronkoprovokasyonuna yanıtızsızdı. Astımlılar ile sigara içen ve içmeyen sağlıklıların AMP bronkoprovokasyon testinde duyarlılık ve özgüllük eğrilerinin karşılaştırılmasıyla astımlıları en yüksek duyarlılık ve özgüllük ile (%100) her iki gruptan ayıran AMP "cut-off" değeri 100 mg/mL konsantrasyonu olarak bulundu. Metakolin bronkoprovokasyonu için ise astımlılar ile sigara içmeyen sağlıklıları %96 duyarlılık ve özgüllükle ayıran "cut-off" değeri 13 mg/mL; astımlılar ile sigara içenleri %94 duyarlılık ve özgüllükle ayıran "cut-off" değeri ise 6.8 mg/mL idi. Hem metakolin hem AMP astımlıları sağlıklılardan ayırabilmekteydi, ancak AMP, metakolinden daha üstündü. Astım ve sigara içenleri ayıran metakolin konsantrasyonu, sigara içmeyenlerden belirgin olarak düşük bulunurken AMP'de her iki grup için ayırt edici konsantrasyonların farklılık göstermesi ve sigara içen olgularda metakoline hava yolu yanıtılılığı bulunurken AMP'de görülmemesi, sigara içiminin metakolin bronkoprovokasyonunu etkilediğini, adenozine hava yolu yanıtılılığının ise sigara içiminden bağımsız olduğunu düşündürdü. AMP bronkoprovokasyonunun astım tanısı koymada ve diğer hava yolu hastalıklarından ayırt etmede bir "fizyolojik gösterge" olarak kullanılabileceği görüşü desteklendi.

Hava yolu aşırı yanıtılılığının, bir indirekt uyaran olan AMP ile değerlendirilmesinin sigara içiminden etkilenmediği ve klinikte astım tanısını koymada metakolinden daha doğru sonuç verdiği hükmüne varıldı. Bir medyatör olarak adenozinin hava yolu inflamasyonundaki rolü, adenozin aracılı bronkokonstriksiyon mekanizmaları, astım için değerli bir tanı testi olması ve antiinflamatuvar tedavi etkinliğinin izlenmesi açısından adenozin bronkoprovokasyonunun önemi, günümüz araştırma konuları arasında yer almıştır. Ancak bu konuda daha fazla ve çeşitli ağırlık derecelerindeki olguyu

içeren topluluk çalışmalarına gereksinim olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Weis EB, Stein M. Bronchial Asthma. Mechanisms and Therapeutics. 3rded. Boston : Little& Brown; 1993. 32-43.
2. Hughes JMB and Pride NB. Lung Function Tests. Physiological Principles and Clinical Applications. 1st ed. London: WB Saunders;1999. 219-33.
3. Pauwels R, Joos G, Van Der Straeten M. Bronchial hyperresponsiveness is not bronchial hyperresponsiveness is not bronchial asthma. Clin Allergy.1988;18:317-21.
4. Benckhuijsen J, van den Bos JW, van Velzen E, et al. Differences in the effect of allergen avoidance on bronchial hyperresponsiveness as measured by methacholine, adenosine 5' monophosphate and exercise in asthmatic children. Pediatr Pulmonol. 1996; 22: 147-53.
5. Prosenini G, Rey J-P, Rajakulasingam K et al. Effect of budesonide on AMP and methacholine airway responsiveness and sputum cellularity:a time-course study(abstract). Eur Respir J. 2001;163(S).
6. Fowler S,Lipworth BJ.Association between atopic status and airway reactivity to methacholine and adenosine monophosphate(abstract). Eur Respir J.2001;102(S).
7. Van Der Toorn L M, Overbeek SE, Prince J-B et al.Subjects in clinical remission of atopic asthma show normal dyspnea perception during methacholine and adenosine induced bronchoconstriction (abstract). Eur Respir J. 2001;46(S).
8. DeMeer G, Heederik DJJ, Postma DS. Bronchial hyperresponsiveness to adenosine 5' monophosphate (AMP) is more strongly predicted by allergic airway disease than methacholine (abstract). Eur Respir J. 2000; 471(s).
9. Phillips GD, NG WH, Church MK, Holgate ST. The response of plasma histamine to bronchoprovocation with methacholine, adenosine 5' monophosphate and allergen in atopic nonasthmatic subjects. Am Rev Respir Dis. 1990; 141:9-13.
10. Okayama M., Ma J-Y, Matakoo I., et al. Role of vagal nerve activity on adenosine-induced bronchoconstriction in asthma. (abstract). Am Rev Respir Dis. 1986;133(Suppl): A93 .
11. Avital A, Springer C, Bar-Yishay E, Godfrey S. Adenosine, methacholine, and exercise challenges in children with asthma or pediatric chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 1995; 50:511-16.
12. van Velzen E, van den Bos JW, Benckhuijsen JA, et al. Effect of allergen avoidance at high altitude on direct and indirect bronchial hyperresponsiveness and markers of inflammation in children with allergic asthma. Thorax. 1996; 51: 582-4.
13. Van Der Berge M, Neijer R, Kerstjens HAM et al. PC₂₀ adenosine 5' monophosphate is more closely associated with airway inflammation in asthma than PC₂₀ methacholine. Am J Respir Crit Care Med.2001;163:1546-50.
14. Polosa R, Holgate ST. Adenosine bronchoprovocation: a promising marker of allergic inflammation in asthma? Thorax. 1997; 52: 919-23.
15. American Thoracic Society. Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing-1999. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161pp: 309-29.
16. Van Schoor J, Joos GF, Pauwels RA. Indirect bronchial hyperresponsiveness in asthma: mechanisms, pharmacology and implications for clinical research. Eur Respir J. 2000; 16: 514-33.
17. Rogers DF, O'Connor BJ. Airway hyperresponsiveness: relation to asthma and inflammation? Thorax. 1993; 48: 1095-96.
18. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO workshop report. National Institute of Health Publication Number. 97-4053, October 1997.(GINA Pocket guide for asthma management and prevention. 1998)
19. Tan SK, McFarlane LC, Lipworth BJ. Loss of normal cyclical β_2 adrenoceptor regulation and increased premenstrual responsiveness to adenosine monophosphate in stable female asthmatic patients. Thorax. 1997; 52: 608-611.
20. Phillips GD, Rafferty P, Beasley R, Holgate ST. Effect of oral terfenadine on the bronchoconstrictor response to inhaled histamine and adenosine 5' monophosphate in non-atopic asthma. Thorax. 1987;42:939-45.
21. Taylor DA, Jensen MW, Kanabar V et al. A dose dependent effect of the novel inhaled corticosteroid ciclesonide on airway responsiveness to adenosine 5' monophosphate in asthmatic patients. Am J Respir Crit Care Med.1999;160:237-43.
22. Van Den Berge M, Kerstjens HAM, Meijer RJ. Corticosteroid induced improvement in the PC₂₀ of adenosine monophosphate is more closely associated with reduction in airway inflammation than improvement in the PC₂₀ of methacholine. Am J Respir Crit Care Med.2001; 164:1127-1132.
23. Godfrey S, Springer C, Bar-Yishay E, et al. Cut-off points defining normal and asthmatic bronchial reactivity to exercise and inhalation challenges in children and young adults. Eur Respir J.1999;14:659-88.
24. Heagreve FE, Ryan G, Thomson NC et al. Bronchial hyperresponsiveness to histamine or methacholine in asthma: Measurement and clinical significance. J Allergy Clin Immunol.1981;68:347-55.