

# TORAKS DERGİSİ

Toraks Derneği'nin Yayınıdır

## Astımda Tanıya Yönelik Pratik Uygulama Kılavuzu

Toraks Derneği 2001-2003 ve 2003-2004  
Dönemi Astım Çalışma Grubu Üyeleri



# TORAKS DERGİSİ

Toraks Derneği'nin Resmi Yayın Organıdır

## Editörler:

### **Prof. Dr. Lütfi Çöplü**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara  
Tel: (0312) 305 14 41, Faks: (0312) 310 08 09  
E-posta: lcoplu@hacettepe.edu.tr

### **Prof. Dr. Z. Toros Selçuk**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara  
Tel: (0312) 305 17 21, Faks: (0312) 310 08 09  
E-posta: tselcuk@hacettepe.edu.tr

### **Editör Yardımcıları: Doç. Dr. Füsun Öner Eyüboğlu, Doç. Dr. Adnan Yılmaz, Uzm. Dr. İ. Kıvılcım Oğuzülgen**

### **Yürütme Kurulu: Prof. Dr. Nurhayat Yıldırım, Prof. Dr. Mustafa Yüksel, Prof. Dr. Arzu Mirici, Prof. Dr. Özlem Özdemir Kumbasar, Doç. Dr. Mehmet Polatlı**

### **Toraks Dergisi Yazışma Adresi:**

Turan Güneş Bulvarı 175/19 Oran, Ankara  
Tel: (0312) 490 40 50, Faks: (0312) 490 41 42  
E-posta: toraksdergisi@toraks.org.tr

**Sahibi:** Toraks Derneği adına **Prof. Dr. Ali Kocabaş**

**Sorumlu Yazı İşleri Müdürü: Prof. Dr. Lütfi Çöplü**

### **© Toraks Derneği**

Turan Güneş Bulvarı 175/19 Oran, Ankara  
Tel: (0312) 490 40 50 Faks: (0312) 490 41 42  
E-posta: toraks@toraks.org.tr  
Web sitesi: www.toraks.org.tr

**Yayın ve Basım Hazırlığı:** Turgut Yayıncılık ve Tic. A.Ş.  
Bomonti Fırın Sok. No: 61/2 80260 Şişli, İstanbul;  
Tel: (0212) 233 02 23) / (0212) 246 25 25;  
Faks: (0212) 233 65 45  
E-posta: turyay@turyay.com.tr  
Web sitesi: www.turyay.com.tr

**Ofset Hazırlık:** Mavi (0212) 272 05 82

**Baskı ve Cilt:** Golden Print (0212) 629 00 24/25

Baskı Tarihi: Ocak 2004

ISSN: 1302-7808

**Toraks Dergisi**, Toraks Derneği'nin resmi yayın organıdır. Solunum hastalıkları ile ilgili klinik, deneysel, epidemiyolojik çalışmaları, derleme yazılarını, editöryal yazıları, olgu sunumlarını ve editöre mektupları yayımlar. Dergi yılda 3 sayı olarak Nisan, Ağustos, Aralık aylarında yayımlanır. Ulusal ve uluslararası uzlaşma raporları ile Toraks Derneği tarafından düzenlenen toplantılarda sunulan konuşma metinleri ek sayı şeklinde yayımlanır. Toraks Dergisi'nde yayımlanmak üzere hazırlanan yazıların, derginin her sayısında yayımlanan yazım kurallarına göre hazırlanması ve editörlerin adreslerine gönderilmesi gerekmektedir. Dergiye gönderilen yazıların, konularında uzman üç hakem tarafından değerlendirildikten sonra, yayın kurulunun kararıyla basımlarına karar verilmektedir.

Toraks Dergisi, TÜBİTAK/ULAKBİM tarafından oluşturulan Türk Tıp Dizini tarafından dizinlenen bir dergidir. Toraks Dergisi'nde yayımlanan tüm yazıların "yayın hakkı" Toraks Derneği'ne aittir. Bu dergiden kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz ve derginin hiçbir bölümü izinsiz çoğaltılamaz. Dergide yayımlanan yazılardaki görüşler, tümüyle yazarlarına aittir ve Toraks Derneği ile ilintisizdir.

Toraks Derneği, Toraks Dergisi'nin yayımlanması için koşulsuz eğitim desteği sağlayan **AstraZeneca İlaç Sanayi A.Ş.**'ne teşekkür eder.

**Toraks Dergisi**, is the official journal of the Turkish Thoracic Society and publishes clinical, experimental and epidemiological studies, reviews, editorials, case reports and letters to the editor dealing with all aspects of respiratory medicine. The journal is published as 3 issues per year. National and International Consensus Reports and the reports presented in the organizations of Turkish Thoracic Society are published as supplements. The Editors of the Journal are Lütfi Çöplü, MD; Z. Toros Selçuk, MD; and the manuscripts should conform with the instructions for authors and be sent to this address: "Toraks Dergisi, Turan Güneş Bulvarı 175/19 Oran, Ankara". Manuscripts are peer reviewed by 3 specialists and decided for publication by Editorial Board of the Journal.

Toraks Dergisi, is the journal which takes place in Türk Tıp Dizini formed by TÜBİTAK/ULAKBİM. Toraks Dergisi is distributed to the members of Turkish Thoracic Society free of charge.

Central Office of the Turkish Thoracic Society: Turan Güneş Bulvarı 175/19 Oran, Ankara, Turkey

Tel: (0312) 490 40 50 Fax: (0312) 490 41 42 e-mail: toraks@toraks.org.tr web site: www.toraks.org.tr

Toraks Dergisi is published with an unrestricted educational grant from **AstraZeneca İlaç Sanayi A.Ş.**



# Astımda Tanıya Yönelik Pratik Uygulama Kılavuzu

## Hazırlayanlar

Haluk TÜRKAŞ, A. Fuat KALYONCU, Bilun GEMİCİOĞLU, Arzu YORGANCIOĞLU,  
Münevver ERDİNÇ, Sevim BAVBEK, Dilşad MUNGAN, Hasan BAYRAM, Füsun YILDIZ,  
Emel HARMANCI, İ. Kıvılcım OĞUZÜLGEN

Toraks Derneği 2001-2003 ve 2003-2004  
Dönemi Astım Çalışma Grubu Üyeleri

# ASTIMDA TANIYA YÖNELİK PRATİK UYGULAMA KILAVUZU

Bronş astımı sık karşılaşılan bir sağlık sorunu olup günlük pratikte çoğunlukla sadece öyküyle tanı konulmaktadır. Ancak hastaların yaklaşık üçte birinde çeşitli tanı sorunları yaşanmaktadır. Bu nedenle bazı tanısal testler geliştirilmiştir. Bu testler sadece tanısal amaçla değil, akademik ve medikolegal amaçlarla da yapılmaktadır. Bu kılavuzda, kullanılan bazı tanısal testlerin pratik uygulaması ile ilgili ayrıntılı bilgi verilmektedir.

<b>1- PEF DEĞİŞKENLİĞİ ÖLÇÜMÜ</b> .....	<b>3</b>
<b>2- REVERSİBİLİTE TESTLERİ</b> .....	<b>4</b>
a) Erken Reversibilite Testi	
b) Geç Reversibilite Testi	
<b>3- BRONŞ PROVOKASYON TESTLERİ</b> .....	<b>4</b>
Egzersiz Provokasyon Testi	
Metakolin Provokasyon Testi	
AMP Provokasyon Testi	
<b>4- KAPSAİSİN ÖKSÜRÜK TESTİ</b> .....	<b>7</b>
<b>5- İNDÜKTE BALGAM TESTİ</b> .....	<b>8</b>

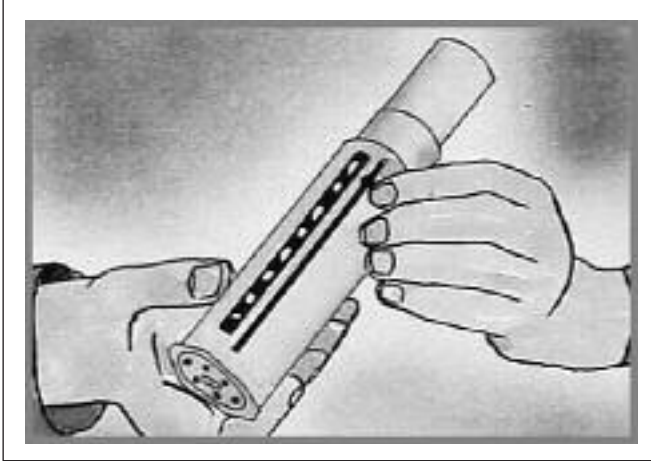
# Astımda Tanıya Yönelik Pratik Uygulama Kılavuzu

## 1- PEF DEĞİŞKENLİĞİ ÖLÇÜMÜ

Hastaya işlemin amacı ayrıntılı olarak anlatılmalı ve doğru kaydın önemi vurgulanmalıdır.

Bu ölçümün yapılacağı iki hafta süresinde pefmetre, her gün hastanın yatağının baş ucunda bulundurulmalıdır.

1- Sabah bronkodilatör ilacı kullanmadan önce (ayakta veya oturur durumda ama her zaman aynı pozisyonda) art arda 3 kez PEF ölçümü yapılır. En iyi değer, çizelgeye sabah en iyi değeri olarak kaydedilir. (Şekil 1,2,3)



Şekil 1. Pefmetre ibresi sıfıra getirilir.



Şekil 2. Eller ibreyi engellemeyecek şekilde tutulur. Derin bir nefes alınır.

2- Akşam (sabah ölçümünden on iki saat sonra) bronkodilatör ilacı **kullandıktan sonra**, sabah uygulananla aynı pozisyonda 3 kez PEF ölçümü yapılır ve yine en iyi değer kaydedilir.

3- On beş gün süre ile kaydedilen bu değerlerden (Şekil 4) PEF farklılığını hesaplayabilmek için 3 yöntem vardır:

A)

$$\% \text{Amplitüd Ortalama} = \frac{\text{En yüksek PEF değeri} - \text{En düşük PEF değeri}}{(\text{en yüksek PEF} + \text{en düşük PEF})/2} \times 100$$

B)

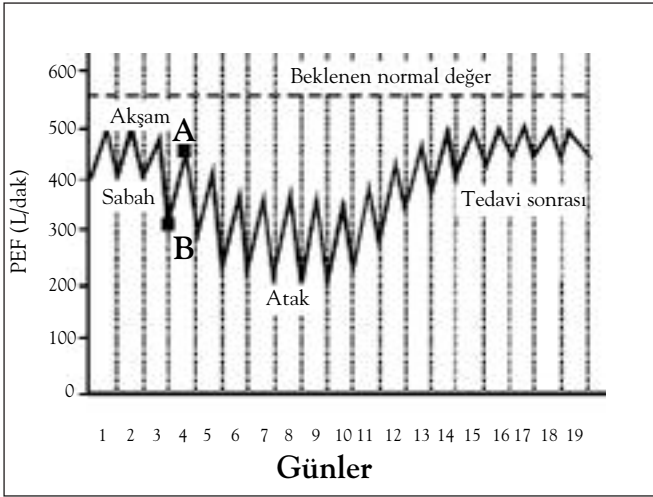
$$\% \text{Amplitüd Maksimum} = \frac{\text{En yüksek PEF} - \text{En düşük PEF}}{\text{En yüksek PEF}} \times 100$$

C) En son klavuzlarda daha pratik bir yöntem olarak aşağıdaki formül önerilmektedir

$$\frac{(1 \text{ haftalık izlemdeki}) \text{ En düşük sabah prebronkodilatör PEF}}{\text{Yakın dönemdeki en yüksek PEF}} \times 100$$



Şekil 3. Pefmetre ağza alınıp hızla üflenir. Aynı işlem 3 kez tekrarlanarak en yüksek değer kaydedilir.



Şekil 4. Pefmetre trasesi.

Değerler formüle yerleştirildikten sonra elde edilen yüzdelere yorumlanır.

Farklılık yüzdesi; en az 4 gün süre ile  $\geq\%15$ , en az 3 gün süre ile  $\geq\%20$  veya tüm günlerin ortalaması olarak  $\%10$ 'un üzerinde ise astım lehinde kabul edilir.

Genellikle bu ölçümlerin sabah 06.00-09.00, akşam 18.00-21.00 arasında yapılması önerilmektedir.

## 2- REVERSİBİLİTE TESTİ

Öykü ve fizik muayene bulguları astımı düşündüren ve solunum fonksiyon testlerinde hava yolu obstrüksiyonu saptanan olguların, tanı ve tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesinde kullanılır. Bu test iki türlü yapılabilir:

### a) Erken Reversibilite Testi

- 1- Testten 24 saat önce astımla ilişkili tüm ilaçlar kesilir.
- 2- Spirometre veya pefmetre ile bazal değerler ( $FEV_1$ , PEF) alınır. Üç kez yapılan ölçümün, en yüksek değeri kaydedilir.
- 3- Hastaya 100  $\mu$ g salbutamoldan 2 puf (200  $\mu$ g) veya 250  $\mu$ g terbutalinden 2 puf (500  $\mu$ g) inhale ettirilir.
- 4- 15-20 dakika sonra aynı ölçüm (3 kez) tekrarlanır ve yine en yüksek değer alınır.
- 5- Dördüncü basamaktaki değer bronkodilatatör sonrası  $FEV_1$  değeri olarak, ikinci basamaktaki değer ise bazal  $FEV_1$  olarak aşağıdaki formüle yerleştirilir:

$$\text{FEV}_1 \text{ \% Değişimi} = \frac{\text{Bronkodilatatör sonrası FEV}_1 \text{ (lt)} - \text{Bazal FEV}_1 \text{ (lt)}}{\text{Bazal FEV}_1 \text{ (lt)}} \times 100$$

*Testin yorumlanması:* Eğer  $FEV_1$  değişimi bazal değere göre  $\%15$  (bazı ülkelerde  $\%12$ ), mutlak değere göre 200 ml artış göstermiş veya PEF değişimi  $\%15$  ve üzerinde artmış ise erken reversibilite testi **pozitif** kabul edilir.

### b) Geç Reversibilite Testi

Öykü ve fizik muayene bulguları astımı düşündüren ve/veya solunum fonksiyon testlerinde obstrüksiyon saptanan, ancak erken reversibilite gösterilemeyen olgularda uygulanır.

- 1- Bazal değer alınmadan 24 saat önce astımla ilişkili tüm ilaçlar kesilir.
- 2- Spirometre ile bazal değerler ( $FEV_1$ ) alınır.
- 3- İki hafta süreyle 30 mg/gün prednizolon veya eşdeğeri tedricen azaltılarak veya azaltılmadan verilir. Ancak bu süre bazı durumlarda altı haftaya kadar uzatılabilir.
- 4- Süre sonunda ölçüm tekrarlanır.

*Testin Yorumlanması:* Süre sonunda ölçülen  $FEV_1$  değerinde  $\%15$  ve üzerinde artış var ise geç reversibilite testi **pozitif** kabul edilir.

## 3- BRONŞ PROVOKASYON TESTLERİ

Öykü ile astım düşünülen, ancak solunum fonksiyon testlerinde hava yolu obstrüksiyonu gösterilemeyen olgularda, laboratuvar ortamında hava yolu aşırı duyarlılığını saptamak amacıyla uygulanan testlerdir. Akademik amaçla veya medikolegal durumlarda da kullanılabilir. Testlerde kullanılan maddelere karşı yanıt kişisel değişiklikler gösterebilir. Örneğin metakolin testi ile bronş aşırı duyarlılığı saptanamayan bir kişide, egzersiz ile duyarlılık gözlemlenebilir. Burada özgül olmayan testlerden en sık kullanılan egzersiz ve metakolin provokasyon testinden ayrıntılı söz edilecektir.

### Kontrendikasyonlar

#### 1) Mutlak kontrendikasyonlar

- 1) Ciddi hava yolu darlığı ( $FEV_1 <$  beklenenin  $\%50$  ya da  $<1000$  ml)
- 2) Son 3 ay içinde geçirilmiş kalp krizi ya da beyin-damar hastalığı
- 3) Kontrolsüz tansiyon yüksekliği (sistolik basınç  $>200$  veya diastolik basınç  $>100$  mmHg)
- 4) Bilinen arteriyel anevrizmalar
- 5) Teste uyumu bozabilecek her türlü ortopedik özür.

#### 2) Görece kontrendikasyonlar

- 1) Orta derecede hava yolu darlığı ( $FEV_1 <$  beklenenin  $\%60$  ya da  $<1500$  ml)
- 2) Test yapılırken hasta uyumunun sağlanamaması
- 3) Test yapılırken bronkospazmın ortaya çıkması
- 4) Gebelik ve emzirme
- 5) Bazı kas hastalıklarının tedavisinde kullanılan kolineraj inhibitörü grubundan bir ilacı alınması

- 6) Son iki ay içinde geçirilmiş üst solunum yolu infeksiyonu öyküsü
- 7) İlaç tedavisi gerektiren epilepsi varlığı.

Altmış yaşın üzerindeki hastalarda, son bir yıl içinde çekilmiş bir EKG gereklidir.

### Egzersiz Provokasyon Testi

Egzersiz sırasında veya sonrasında nefes darlığı öyküsü olan kişilerde tanı amacıyla uygulanır.

- 1- Testten 24 saat önce alınan tüm tedaviler kesilir.
- 2- Test günü çay, kahve ve çikolata türü yiyecekler yenilip içilmemelidir.
- 3- Test, 20-24°C oda ısısı ve %40 nem oranı olan bir ortamda yapılır.
- 4- Egzersizden hemen önce FEV<sub>1</sub> değeri ölçülür.
- 5- Test öncesi ısınma egzersizleri yaptırılmaz.
- 6- Altı dakikalık koşu bandı, bisiklet ergometrisi, basamak çıkma ve serbest koşu (özellikle çocuklarda) en sık kullanılan egzersiz testleridir.

Bu tür egzersizde kişinin kalp hızını belirtilen sürede, yaşla tahmin edilen maksimum kalp hızının %75-80'ine veya oksijen tüketimini 30-35 ml/kg'a kadar yükseltecek bir efor yapması önerilmektedir. Hatta egzersiz ağırlığının bu düzeyin %95 oranında tutulmasını sağlayacak derecede olması önerilir. Bunun için "220-yaş formülü" uygulanabilir. İki-üç dakika içinde bu kalp hızına ulaştıracak hıza erişilmeli ve test, bu hızda en az 4 dakika sürdürülmelidir.

- 7- Egzersiz sonrası 1, 3, 6, 10, 15, veya 20. dakikada FEV<sub>1</sub> ölçümleri yapılır.
- 8- Dördüncü basamaktaki değer egzersiz öncesi FEV<sub>1</sub> değeri olarak, yedinci basamaktaki değer ise egzersiz FEV<sub>1</sub> olarak aşağıdaki formüle yerleştirilir:

$$\% \text{ Değişim} = \frac{\text{Egzersiz öncesi FEV}_1 - \text{Egzersiz sonrası FEV}_1}{\text{Egzersiz öncesi FEV}_1} \times 100$$

- 9- Testin tekrarı gerekirse, iki test arasında en az 4 saat ara olmalıdır.

Testin yorumlanması: FEV<sub>1</sub>'de %10 (bazı yazarlara göre %15 düzeyinde) azalma varsa egzersiz testi **pozitif** olarak kabul edilir.

### Metakolin Provokasyon Testi

#### Teknisyenin Özellikleri

- 1) Yapacağı test hakkında detaylı bilgi sahibi olmalıdır.
- 2) Spirometre cihazını kullanyor olmalıdır.

- 3) Bu testin kontrendikasyonlarını öğrenmelidir.
- 4) Acil durumlarda ne yapılacağını bilmelidir.
- 5) Teste ne zaman son vermesi gerektiğini bilmelidir.
- 6) Bronkodilatatör ilaç uygulaması ve bronkodilatör tedaviye yanıtı değerlendirme konusunda eğitilmiş olmalıdır.

*Güvenlik uyarısı:* İnhale metakolinin bronkospazma yol açabileceği unutulmamalıdır.

#### Hasta güvenliği için

- 1) Test, ani gelişebilecek bronkospazm durumunda acil müdahale yapılabilecek uzaklıktaki bir laboratuvar ortamında uygulanmalıdır.
- 2) Test esnasında hasta gözlem altında olmalıdır.
- 3) Testin yapıldığı laboratuvarında bronkospazmı tedavi edebilecek ilaçlar (inhaler, nebulizatör, parenteral bronkodilatörler, adrenalin, atropin ve steroid) bulundurulmalıdır.
- 4) Bronkodilatörlerin uygulanabilmesi için nebulizatör cihaz hazır bulunmalıdır.
- 5) Tansiyon aleti, steteskop ve pulse oksimetre bulunmalıdır. Yan etki olarak nadiren hırıltılı solunum, öksürük, hafif dispne ve göğüste sıkışma hissi görülebilir, ancak geçicidir.

#### Teknisyen güvenliği için

- 1) Teknisyenin ilaca maruz kalmaması için kapalı sistemli inhalatörler kullanılmalıdır.
- 2) Testin yapıldığı laboratuvar ortamı iyi havalandırılabilen bir yer olmalıdır.

#### Hastanın hazırlanması

- 1) Hasta, testten önce yapmaması gerekenler konusunda bilgilendirilmelidir (Tablo 1)
- 2) Bronş hiperreaktivitesini artıran faktörler araştırılmalıdır (Tablo 2).

*Metakolin solüsyonunun hazırlanması:* Metakolin (acetyl-β-methylcholine chloride), kuru toz şeklinde bulunur. Özel kabı açılmadığı sürece nemden etkilenmez ve derin dondurucuda saklanması yeterlidir. Sulandırmak için %0.9 NaCl kullanılır. Metakolin solüsyonu, steriliteye dikkat edilerek hazırlanmalı ve +4°C'de buzdolabında saklanmalıdır. 0.3 mg/ml'den yüksek konsantrasyonlar, +4°C'de en az 3 ay stabilitesini korur. Hazırlanan solüsyonların etiketine "içeriği ve son kullanma tarihi" mutlaka kaydedilmelidir. Test solüsyonları, oda sıcaklığına getirilmeli ve nebulizatörde daha önceden kalan metakolin solüsyonu varsa unutulmadan temizlenmelidir.

*Doz protokolleri:* 2 protokol tercih edilmektedir:

- 1) Tidal volümde (normal solunumla alınan ve verilen hava volümü) 2 dakika inhalasyon tekniği protokolü
- 2) Dozimetre ile 5 nefes tekniği protokolü (nebulizatörden inhalasyon sırasında belli bir sürede aerosol veren otomatik ya da manuel çalışan elektrikli valf sistemi)



<b>Tablo 1. Bronş yanıtını azaltan faktörler</b>	
Faktörler	Testten önce kesilmesi önerilen süre
<b>İlaçlar</b>	
Kısa etkili inhale bronkodilatörler ( <i>terbutalin, salbutamol</i> )	8 saat
Uzun etkili inhale bronkodilatörler ( <i>salmeterol, formeterol</i> )	48 saat
Antikolinerjikler	24 saat
Oral bronkodilatatörler	
Orta etkili teofilin	24 saat
Uzun etkili teofilin	48 saat
Standart $\beta_2$ agonist tb	12 saat
Uzun etkili $\beta_2$ agonist	24 saat
Nedokromil sodyum	48 saat
Kromolin sodyum	8 saat
Lökotrien antagonistleri	24 saat
<b>Yiyecekler</b>	
Kahve, çay, kola, çikolata	Test günü
Not: Oral ya da inhale steroidlerin rutin olarak kesilmesi önerilmemektedir.	

Bu protokoller için önerilen dilüsyonlar Tablo 3'te verilmiştir.

**1) Tidal volümde 2 dakika inhalasyon tekniği protokolü:**

- Tablo 3'teki konsantrasyonlara uygun olarak hazırlanan solüsyonlar buzdolabında saklanır. Astım öyküsü olmayan, astım tedavisi almayan, solunum testi normal bulunan ve dilüente yanıtı olmayan hastalarda 1 mg/ml konsantrasyondan başlanabilir. Yine herhangi bir dozda FEV<sub>1</sub>'deki düşme %5'ten az ise bir sonraki doz atlanarak 4 kat daha konsantre dozla teste devam edilebilir.
- Solüsyon içeren şişeler testten 30 dk önce buzdolabından çıkarılarak oda ısısına gelmesi sağlanmalıdır. Steril enjektör kullanılarak dilüent veya en düşük konsantrasyondaki solüsyon nebulizatöre konur.
- Başlangıç FEV<sub>1</sub> değeri spirometre ile saptılır. FEV<sub>1</sub>'deki %20 azalmaya göre hedef FEV<sub>1</sub> değeri (FEV<sub>1</sub> x 0.8) hesaplanır.
- Nebülizatörde kuru basınçlı hava kullanılır. Flowmetrenin 0.13 ml/dk %10 hızda solüsyon vermesi sağlanır. Nebülizatörlerin ürettiği partikül çapı 1.3- 3.6 µm arasında olmalıdır.
- Hastaya 2 dk süreyle tidal volümde soluk aldırılıp verdirilir, zaman ayarlayıcı 2 dakikaya ayarlanır, burun mandalla kapatılır.
- Hastanın nebulizatörü dik olarak tutması istenir, zamanlayıcı ile eş zamanlı nebulizasyon başlatılır.
- 2 dakikalık rahat ve sakin solunumdan sonra flowmetre kapatılır, nebulizatör alınır.

<b>Tablo 2. Bronş hiperreaktivitesini artıran durumlar</b>	
Faktör	Etki süresi
Çevresel antijenlere maruz kalma	1-3 hafta
Mesleksi duyarlılaştırıcılar	Aylar
Solunum yolu enfeksiyonları	3-6 hafta
Hava kirliliği	1 hafta
Sigara içimi*	Kesin değil
Kimyasal iritanlar	Günler, aylar
*Sigara içiminin BHR ve provokasyon testi üzerine akut etkisi kesin değildir.	

<b>Tablo 3. Metakolin doz protokolleri için önerilen dilüsyon şemaları</b>		
Metakolin dozu	Eklene NaCl (%0.9)	Elde edilen solüsyon
<b>A. 2 dk inhalasyon yöntemi</b>		
100 mg	6.25 ml	A: 16 mg/ml
3 ml A solüsyonu	3 ml	B: 8 mg/ml
3 ml B solüsyonu	3 ml	C: 4 mg/ml
3 ml C solüsyonu	3 ml	D: 2 mg/ml
3 ml D solüsyonu	3 ml	E: 1 mg/ml
3 ml E solüsyonu	3 ml	F: 0.5 mg/ml
3 ml F solüsyonu	3 ml	G: 0.25 mg/ml
3 ml G solüsyonu	3 ml	H: 0.125 mg/ml
3 ml H solüsyonu	3 ml	I: 0.0625 mg/ml
3 ml I solüsyonu	3 ml	J: 0.031 mg/ml
<b>B. 5 nefes dozimetre yöntemi</b>		
100 mg	6.25 ml	A: 16 mg/ml
3 ml A solüsyonu	9 ml	B: 4 mg/ml
3 ml B solüsyonu	9 ml	C: 1 mg/ml
3 ml C solüsyonu	9 ml	D: 0.25 mg/ml
3 ml D solüsyonu	9 ml	E: 0.0625 mg/ml

- Nebülizasyondan 30-90 s sonra FEV<sub>1</sub> ölçülür, ölçüm gerekirse 3-4 kez tekrarlanabilir ancak en fazla 3 dakikalık sürede tekrarlanmalıdır. 2 konsantrasyon arasında 5 dk beklenmelidir.
- Her dozda kabul edilebilir FEV<sub>1</sub> ölçümlerinden en yükseği kriter alınır.
- Eğer FEV<sub>1</sub>'deki düşüş %20'den az ise nebulizatör boşaltılarak bir sonraki yüksek konsantrasyondaki solüsyondan 3 ml konur ve e-h basamakları tekrarlanır.
- Başlangıç FEV<sub>1</sub> değerinin %20'sinden fazla bir düşme elde edildiğinde test sonlandırılır, kısa etkili bronkodilatatör inhale ettirilir, 10 dk beklenir, spirometrik ölçüm tekrarlanır.

**2) 5 nefes dozimetre tekniği protokolü**

- Dozimetre açılır ve kontrol edilir.
- Dozimetrenin kalibrasyonu 20 ölçümde bir tekrarlanmalıdır.
- 0.0625, 0.25, 1, 4, 6 mg/ml konsantrasyonlarda meta-



kolin steril olarak şişelere hazırlanır, buzdolabında saklanır.

- d) Testten 30 dk önce şişeler buzdolabından çıkarılır ve oda ısısına gelmesi sağlanır. Steril enjektörle en düşük konsantrasyondaki solüsyondan 2 ml nebulizatöre konur.
- e) Hasta rahat bir şekilde oturtulur.
- f) Başlangıç FEV<sub>1</sub> değeri elde edilir.
- g) Dozimetre nin çalışıp çalışmadığı kontrol edilir.
- h) Hastanın nebulizatörü dik tutması istenir, yeterli ve doğru nefes aldığı, nefesini tutabildiği, nebulizatörün tıkalı olup olmadığı kontrol edilir.
- i) Tidal solunumda ekspiryum sonunda hastanın nebulizatörden yavaş ve derin nefes alması sağlanır. Dozimetre nefes almaya başlayınca tetiklenir. Hastanın inhalasyonu tamamlaması sağlanır ve bu durumda 5 sn kadar nefesini tutması istenir.
- j) h basamağı 5 inhalasyon basamağı tamamlanıncaya kadar sürdürülür. Bu 5 inhalasyon manevrası toplam 2 dakikadan uzun sürmemelidir.
- k) 5. inhalasyondan 30- 90 s sonra FEV<sub>1</sub> ölçümü yapılmalıdır. Ölçüm en kaliteli sonucu alınmaya kadar 3-4 kez tekrarlanabilir. 2 doz arasında 5 dakikalık süre korunmalıdır.
- l) Her dozda hastanın yapabildiği en iyi FEV<sub>1</sub> değeri dikate alınmalıdır.
- m) Eğer FEV<sub>1</sub> değeri başlangıç değerine göre %20'den az düştü ise nebulizatör boşaltılır, kuruması için sallanır. Dozimetre haznesinin kuruması için bir kez tetiklenir ve bir sonraki yüksek konsantrasyondan 2 ml nebulizatöre konarak g ve j basamakları tekrarlanır.
- n) Başlangıç FEV<sub>1</sub> değerine göre %20'den fazla düşme olduysa test sonlandırılır, kısa etkili bronkodilatatör inhale ettirilir, 15 dk beklenir, spirometrik ölçüm tekrarlanır.

**Testin Yorumlanması:** Sonuçlar başlangıç FEV<sub>1</sub> değerinden “%” azalma olarak kaydedilir. Her basamak için ayrı ayrı kaydedilmelidir. Bu, postbronkodilatör testini de içermelidir. “PC20” (FEV<sub>1</sub>'de %20 düşmeye neden olan provokasyon konsantrasyonu) değeri tüm yöntemler için kullanılabilir. Eğer en yüksek konsantrasyona rağmen FEV<sub>1</sub> değerinde %20'den fazla düşme olmadıysa PC20: “16 mg/ml” olarak kaydedilir. Dilüent inhalasyonu yaptırılır ve FEV<sub>1</sub>'de %20'den fazla düşüş olursa PC20 bildirmek yerine, “dilüent inhalasyonundan sonra hastanın solunum fonksiyonlarında anlamlı azalma saptanmıştır. Metakolin verilmiştir” şeklinde bildirilmelidir.

Bronş duyarlılığının kategorize edilmesi Tablo 4'te verilmiştir:

**\* Yorumdan önce şu noktalara dikkat edilmelidir:**

1. Başlangıçta hava yolu obstrüksiyonu olmamalıdır.
2. Spirometre ölçüm kalitesi iyi olmalıdır.

**Tablo 4. Bronş duyarlılığının kategorize edilmesi**

PC20 (mg/ml)	Yorum*
>16	Normal
4.0-16	Sınırdaki BHR
1.0-4.0	Hafif BHR (pozitif test)
<1	Orta-ağır BHR

3. Bronkodilatatör sonrası FEV<sub>1</sub>'de düzelme olmalıdır.

**Bronş hiperreaktivitesi ve astım ilişkisi:**

- a. PC20 >16 mg/ml ise büyük olasılıkla hasta astım değildir
- b. Aynı hastada PC20 <1mg/ml ise astım tanısı kuvvetle düşünülür.
- c. Hastada semptom yok ve PC20=1-16mg/ml ise birkaç olasılık vardır:
  - 1) Hafif dirençli astım söz konusudur, hasta semptomlarını tanımlayamamıştır.
  - 2) Egzersiz ya da test sırasında göğüste sıkışma hissi oluşur, ancak hasta bunun normal olduğunu düşünür ve tanımlamaz.
  - 3) Hasta bronkospazma yol açan çevresel tetikleyiciler ile hiç karşılaşmamıştır.
  - 4) Hafif BHR, astım dışı viral üst solunum yolu enfeksiyonu veya sigara içimi gibi faktörlere bağlı olarak ortaya çıkmıştır.
  - 5) Astım subklinik, ilerleyen zamanda klinik astıma dönüşecektir (belirtisiz, ancak BHR (+) olan kişilerin %15- 45'inde 2-3 yıl içinde astım gelişebilir).

**AMP Provokasyon Testi**

Normal SF solüsyonu ile 0.04, 0.08, 0.156, 0.33, 0.78, 1.56, 3.125, 6.25, 12.5, 25, 50, 100, 200, 400, 800 mg/ml'lik konsantrasyonlarda dilüe edilen AMP (adenozin mono fosfat-Sigma, A 1752), tidal volümde ikişer dakika inhale ettirilir.

Kişiler, normal salin kontrol solüsyonundan 5 nefes inhale ederler, daha sonra 3'er dakikalık aralarla AMP ikiye katlanan dozlarda inhale ettirilir.

FEV<sub>1</sub>, her saline ve AMP verilisinden 1 dk sonra ölçülür. FEV<sub>1</sub>'de salin sonrası değerinden %20'lik bir düşüş olduğunda işlem sonlandırılır.

**4- KAPSAİSİN ÖKSÜRÜK TESTİ**

Kapsaisin acı biberin keskinliğini veren ajandır ve inhale ettirildiği zaman taşiflaksiye neden olmadan öksürük doğurur. Obstrüktif hava yolu hastalıklarında özellikle öksürükle seyreden astımlılarda kapsaisine artmış bir duyarlılık söz konudur.

Kapsaisin öksürük testi öksürük refleksinin aferent kolunu test eder ki bu da hava yollarındaki hızlı adapte olan reseptörler aracılığıyla olur.

Kişilere test sırasında beklenen semptomdan söz edilme-  
mesi, ayrıca çalışmanın amacı konusunda bilgi sahibi olma-  
yan bir kişinin gözlemci olarak alınması uygun olabilir.

- 1- 30.5 mg kapsaisin (Sigma Chemical Co) 1ml Tween 80 ve 1 ml etanol'de çözülür. Daha sonra 8 ml serum fizyolojik içinde çözülür ve 10 ml  $1 \times 10^{-2}$  M'lük bir konsantrasyonda solusyon elde olunur ve  $-20^{\circ}\text{C}$  saklanır.
  - 2- Bu solusyonun 1 ml'si 1 ml serum fizyolojik ile karıştırılır-  
sa 1000  $\mu\text{M}$ 'lük bir konsantrasyon elde edilir ve bu doz daha sonra iki kat dilüsyonlarla seyreltilir ve 500, 250, 125, 62.5, 31.2, 15.6, 7.8, 3.9, 1.95, 0.98, 0.49  $\mu\text{M}$  gibi konsantrasyonlar elde edilir.
  - 3- Nebülizör 0.21 ml dakika<sup>-1</sup> çıkışlı, 3.60  $\mu\text{M}$  partikül çapında nebülizasyon sağlamalıdır. Yavaş bir inhalasyon yapılır.
  - 4- Burun klipslenir, ağızdan 15 saniyelik soluklarla nebülizasyon yapılır.
  - 5- Her olguda serum fizyolojik kontrolü ile başlanır.
  - 6- Daha sonra en düşük konsantrasyonda başlanır ve giderek artırılır.
  - 7- Uygulanan her dozdan sonra ilk 30 saniyedeki öksürük sayısı sayılır. Beş öksürük (C5) doğuran doz kaydedilir.
  - 8- Tekrarlanabilirlik özelliği açısından aynı konsantrasyon bir kez daha yinelenir.
  - 9- Öksürük görülmezse maksimum doza dek ilerlenir.
- \* Normalde ortalama eşik değer genç kadınlarda 8.22  $\mu\text{M}$ , genç erkeklerde 45.0  $\mu\text{M}$ , Orta yaş kadınlarda 10.9  $\mu\text{M}$ , erkeklerde 31.8  $\mu\text{M}$ .
- \* Küçük partikül çapında (3.2  $\mu\text{M}$ ) aerosol ile yavaş inhalasyonda eşik 5.5  $\mu\text{M}$ , büyük partikül çaplı (5.2  $\mu\text{M}$ ) aerosol ve hızlı inhalasyonda 29.5  $\mu\text{M}$  olarak bildirilmektedir.
- \* Sigara içenlerin kapsaisin duyarlılığı daha düşüktür. Nikotin C liflerin reseptörlerini inhibe eder ve nöropeptid salımını azaltır.

## 5- İNDÜKTE BALGAM TESTİ

Hava yolu inflamasyonunun varlığını ve derecesini belirlemek, astım ataklarının nedenlerini araştırmak (enfeksiyon, alerjen), uygulanan antiinflamatuvar tedavinin monitörizasyonunu sağlamak, meslek astımı tanısı koymak amacıyla kullanılmaktadır.

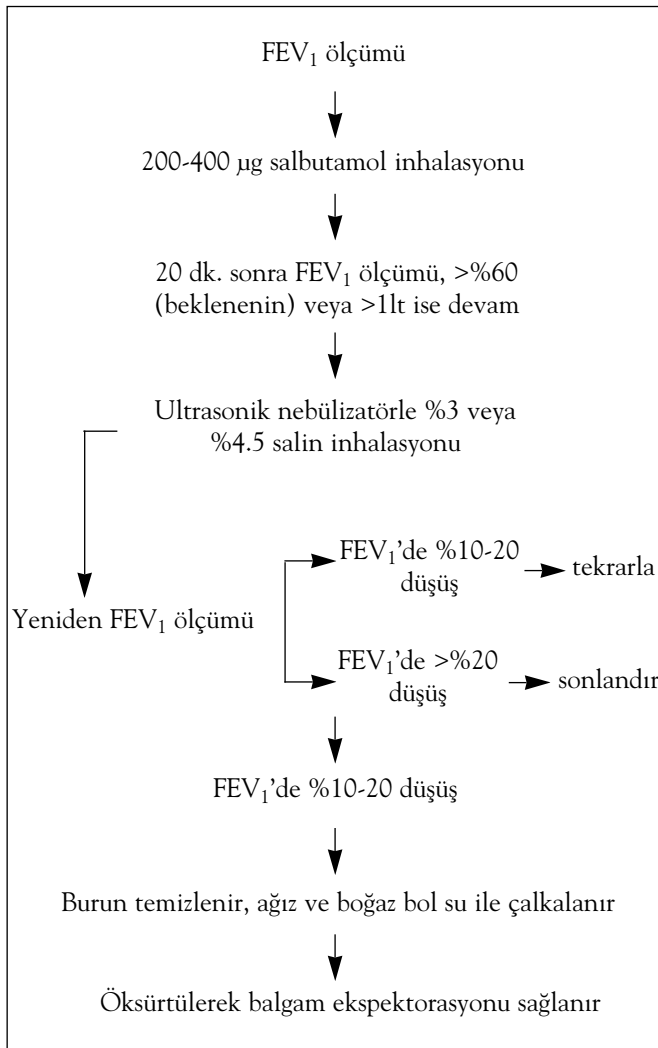
### Balgam indüksiyon yöntemi

1. Belli bir inhalasyon süresinde, sabit ya da artan konsantrasyonlarda salinin ultrasonik nebülizatör aracılığı ile inhalasyonu yapılır. Bunun için üç kez 7 dakikalık sürelerle, aynı (%3 veya %4.5) veya artan (%3-%4-%5) konsantrasyonda hipertonic tuzlu su inhale ettirilir.
2. Sabit konsantrasyondaki (%4.5) hipertonic tuzlu suyun 30 sn'den 8 dk'ya kadar giderek artan sürelerle inhale ettirilir.

- ◆ Hücre diferansiyasyonu, kullanılan ultrasonik nebülizatör ya da hipertonic salin solüsyonlarından etkilenmemektedir.
- ◆ Hipertonic salin inhalasyonu sonrası FEV<sub>1</sub>'deki düşmeleri hesaplamak için betamimetik sonrası ölçülen FEV<sub>1</sub> değerleri dikkate alınır. Bronkodilatatör sonrası FEV<sub>1</sub><1000 ml ya da FEV<sub>1</sub><%60 (beklenenin) ise, balgam indüksiyonu yapılmamalıdır.
- ◆ İndüksiyon işlemi öncesi salbutamol inhalasyonu, indükte balgamın hücre diferansiyasyonunu etkilememektedir.
- ◆ Hipertonic salin, tidal solunum sırasında inhale edilir. Yeterli miktarda balgam elde edilinceye kadar (en az 1ml olmalı, 2 ml olursa mükemmel sonuç) ya da toplam inhalasyon süresi 20-30 dk oluncaya kadar işlem devam etmelidir.
- ◆ Balgam ekspektasyonundan önce tükürük ve postnazal akıntı kontaminasyonunu azaltmak için su ile ağız ve boğaz çalkalanır. Her inhalasyon periyodundan sonra hastalar derin öksürtülerek balgam çıkartılmaya çalışılır.
- ◆ İndüksiyonun güvenli olabilmesi için, her inhalasyon periyodu sonrası FEV<sub>1</sub> ölçümlerinin yapılması gereklidir. FEV<sub>1</sub>'deki düşme <%10 ise, bir sonraki inhalasyon periyoduna devam edilir. Düşme %10 ile %20 arasında ise, aynı konsantrasyon ya da zaman periyodu tekrarlanır. FEV<sub>1</sub>'deki düşme, >%20 ise, ya da göğüste sıkışma hissi, öksürük, hışıltı gibi semptomlar gelişirse, indüksiyon işlemi sonlandırılmalıdır. İşlemin algoritması Şekil 5'te görülmektedir.

### Balgamın işlenmesi

- ◆ Balgam, mümkün olan en kısa sürede işleme alınmalıdır. Mutlaka 2 saat içinde işlenmelidir.
- ◆ Bir yöntem ekspektore edilen materyalin daha koyu, visköz olan bölümlerinin seçilmesidir ki seçilmiş balgam incelemesi olarak adlandırılır. Diğer yöntem ise ekspektore edilen materyalin tümünün kullanılmasıdır (balgam+tükürük). Astımda her ikisinin tanısal değeri benzerdir.
- ◆ Mukusun disülfid bağlarını açarak mukoliz sağlayan %0.1'lik dithiothreitol (DTT), balgama eklenmelidir. %0.1'lik DTT karışımı, Hank'sın dengeli tuz solüsyonu (HBSS) kullanılarak elde edilir. Balgam ve DTT karışımı oda ısısında kap içinde çalkalanarak homojenizasyonu sağlanır.
- ◆ Karışımın daha fazla dilüsyonunun sağlanması için; karışım 10 ml oluncaya dek saf HBSS ekleyerek ya da balgam ve DTT karışımı miktarı kadar "phosphate buffered saline" (PBS) ekleyerek işlem sürdürülür.
- ◆ Elde edilen karışımın santrifüjü, oda ısısında 1000 g 10dk. ya da yine oda ısısında 300 g-400 g 10 dk ya da  $+4^{\circ}\text{C}$ 'ta 300 g 10 dk olacak şekilde yapılır, çöken kısım ve süpernatant ayrılır.



Şekil 5. İndüksiyon algoritması.

#### Balgam ayrılır

- Tartılır ve 4x volüm %0.1 DTT ile enkübe edilir
- Pipet ile yavaşça aspire edilir ve 15 sn vortekslenir
- 15 dk karıştırılır
- DTT'ye eşit volümde PBS ile karıştırılır
- 5 dk çalkalanır
- 48 mm naylon gazlı bezden filtre edilir
- 10 dk 790g santrifüj edilir
- Süpernatant saklanır
- Kalan sediment PBS ile karıştırılır

- Sıvı faz komponentleri ölçülür
- Hemositokrometre ile total hücre sayısı
- Hücre canlılığı değerlendirilir
- Hücre süspansiyonu 1x10 hücre/ml olacak şekilde hazırlanır.
- Santrifüj kabına hücre süspansiyonu konulmasının ardından 6 dk 450 rpm'de santrifüj ettikten sonra sitospin hazırlanır.
- Hücre dağılımı yapılır, metakromatik hücreler sayılır.

#### KAYNAKLAR

1. National Heart Lung and Blood Institute/WHO Workshop Report Global Initiative For Asthma (GINA). Revised 2002 Publication Number 02-3659.
2. Toraks derneği Bronş Astımı Grubu Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi Toraks Dergisi 2000;1 :S 1.
3. Reddel HK, Cheryl M S, Peat JK, Woolcock AJ. Which index of peak expiratory flow is most useful in the management of stable asthma. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:1320-5.
4. Reddel H, Jenkins C, Woolcock A. Diurnal variability-time to change asthma guidelines? BMJ,1999;319:45-7.
5. Reddel H, Ware S, Marks G, Saloma C, Jenkins C, Woolcock A. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. Lancet 1999;353:364-69.
6. SAPALDIA team. Peak flow variability in the SAPALDIA study and its validity in screening for asthma-related conditions. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:427-34.
7. Britton J. Measurement of peak flow variability in community populations: methodology. Eur Respir J 1997 ;10 (supp24):42s-44s.
8. BTS Guidelines Thorax 2003;58 (supp 1):s5.
9. ATS Guidelines. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:309-29.
10. Doherty MJ, Mister R, Pearson MG, Calverley PMA. Capsaicin responsiveness and cough in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2000;55:643-9.
11. Fujimura M, Kasahara K, Kamio Y et al. Female gender as a determinant of cough threshold to inhaled capsaicin. Eur Respir J 1996;9:1624-6.
12. Millqvist E, Bende M. Capsaicin cough sensitivity is decreased in smokers. Respir med 2001;95:19-21.
13. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing. AJRCCM 2000; 161: 309-329.
14. Djukanović R, Sterk PJ, Fahy JV, Hargreave FE. Standardised methodology of sputum induction and processing. Eur Respir J 2002; 20:Suppl.37,1s-2s.
15. Paggiaro PL, Chanez P, Holz O, Ind PW, Djukanović R, Maestrelli P, Sterk PJ. Sputum induction. Eur Respir J 2002; 20: Supl.37, 3s-8s.
16. Holz O, Kips J, Magnussen H. Update on sputum methodology. Eur Respir J 2000;16:355-59.
17. Magnussen H, Holz o; Sterk PJ, Hargreave FE. Noninvasive methods to measure airway inflammation: future considerations. Eur Respir J 2000;16: 1175-79.
18. Efthimiadis A, Spanevello A, Hamid Q, Kelly MM, et al. Methods of sputum processing for cell counts, immunocytochemistry and in situ hybridisation. Eur Respir J 2002; 20: Suppl 37, 19s-23s.
19. Pizzichini E, Pizzichini MMM, Leigh R, Djukanović R, Sterk PJ. Safety of sputum induction. Eur Respir J 2002; 20:Supl.37,9s-18s.