

Alerjik Hastalıkların Tanısında Spesifik Alerjenlerle Yapılan Solunumsal Testler

The Respiratory Tests Performed by Specific Allergens in the Diagnosis of Allergic Disorders

Mehmet ÜNSEL^a

^aAlerji ve İmmünoloji BD,
İzmir Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İzmir

Yazışma Adresi/Correspondence:
Mehmet ÜNSEL
İzmir Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Alerji ve İmmünoloji BD,
İzmir, TÜRKİYE
unselmehmet@yahoo.com

ÖZET Solunum yolu alerjilerinin tanısında rutin uygulamada deri prik testi, intradermal test ve alerjen spesifik IgE analizine başvurulur. Bu testlerin kesin tanı koymada yeterli olmadığı durumlarda provokasyon testlerine başvurulabilir. Provokasyon testleri özellikle bilimsel araştırmalarda kullanılmaktadır. Spesifik provokasyon testlerinde solunum yolları alerjene maruz bırakılarak belirtiler uyarılmaya çalışılır. Seçilen hedef organa göre nazal provokasyon testi ve bronş provokasyon testi olarak adlandırılır. Provokasyon testleri, deri testi ve spesifik IgE analizine kıyasla zaman alıcı, uygulaması zor, pahalı, alerjik reaksiyon riski yüksek yöntemlerdir. Nazal provokasyon testi daha yaygın kullanılmaktadır ve alerjen sınırlı bir alana verildiği için bronş provokasyon testine göre daha güvenli bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Nazal provokasyon testleri; bronşiyal provokasyon testleri

ABSTRACT Skin prick test, intradermal test and allergen-specific IgE analysis are performed in the diagnosis of respiratory allergic diseases in routine practice. Sometimes provocation tests are needed when these tests are insufficient to make a definite diagnosis. They can especially be used in research studies. In these tests, respiratory mucosal system is exposed to a specific allergen and thereby the symptoms are provoked. These tests are designated as nasal provocation test (NPT) and bronchial provocation test (BPT) on the base of the the targeted mucosal system. They have several disadvantages in that they are laborious, time-consuming and expensive. Additionally, they have the potential of inducing an allergic reaction when compared with the skin tests and specific IgE analysis. NPT is more widely used and more reliable tool compared to the BPT since the allergen is applied to a more restricted area.

Key Words: Nasal provocation tests; bronchial provocation tests

Türkiye Klinikleri J Allergy-Special Topics 2012;5(2):30-5

Solunum yolu alerjilerinin tanısında deri prik testi, intradermal test ve alerjen spesifik IgE analizine başvurulur. Klinik uygulamada bu testler yeterlidir. Spesifik alerjenler ile yapılan solunumsal testler genellikle bilimsel araştırmalarda kullanılır. Bu yöntemde solunum yolları alerjene maruz bırakılarak oluşan belirti ve bulgular kaydedilir. Hedef organ nazal mukoza ve bronşlardır. Seçilen hedef organa göre nazal provokasyon testi ve bronş provokasyon testi olarak adlandırılır.

PROVOKASYON TESTLERİ

Provokasyon testleri, deri testi ve kan analizine kıyasla zaman alıcı, uygulaması zor, pahalı ve alerjik reaksiyon riski yüksek yöntemlerdir. Bu testler tanısında güçlü çeken küçük bir grup hastalıkta, alerjik hastalıkların etiopatogenezinin aydınlatıl-

masında, immünoterapi çalışmalarında ve daha birçok bilimsel araştırmada kullanılmaktadır. Provokasyon testinin temel prensibi, hedef organı kontrollü bir şekilde alerjene maruz bırakıp, oluşan şikayet ve belirtilerin kaydedilmesine dayanır. Bronş provokasyon testi spesifik ve spesifik olmayan alerjenlerle yapılır. Bu sayıda alerjen spesifik bronş provokasyon testi ve nazal provokasyon testi anlatılacaktır.

NAZAL PROVOKASYON TESTİ

Nazal provokasyon testi (NPT) 1970'li yıllardan beri kullanılmaktadır. Nazal provokasyon testinde alerjen daha sınırlı bir alana verildiği için nazal provokasyon testi bronş provokasyon testine göre daha kontrollü ve daha güvenli bir yöntemdir.

ENDİKASYONLARI

Nazal provokasyon testi klinik pratikte sık kullanılmaz. Hastanın deri prik testi ve alerjen spesifik IgE analizinin klinik açıdan yönlendirici olmadığı durumda tutarsız olması durumunda, hakem test olarak bu yöntem başvurulabilir. İmmünoterapi çalışmalarının hız kazandığı son yıllarda alerjen seçiminde ve tedavi sonrası klinik yanıtların değerlendirilmesinde, alerjik rinit tedavisinde kullanılmakta ve geliştirilmekte olan ilaçların etkinliğinin değerlendirilmesinde, mesleksel solunum yolu hastalıklarının tanısında ve bronş provokasyon testinin yapılamadığı durumlarda kullanılır.

ALERJEN KAYNAĞININ ÖZELLİKLERİ

Standardize alerjenler tercih edilmelidir. Ticari formlar liyofilize (yüksek vakum altında dondurularak elde edile kuru alerjen) veya sıvı formda olabilir. Liyofilize formdaki alerjenler test günü sulandırılır. Hazır ticari bir alerjenimiz yok ise gliserin içermeyen deri prik testi materyali de kullanılabilir, çünkü gliserin nazal iritasyona ve buna bağlı yalancı pozitifliğe yol açabilir. Eğer elimizde gliserin içermeyen bir alerjen yok ise alerjen serum fizyolojik ile sulandırılarak bu etki azaltılabilir. Liyofilize ekstratler sulandırıldıktan sonra raf ömrü ortalama 3-6 aydır. Bu alerjen kaynağından elde edilen dilüsyonların 1-60 gün içerisinde kullanılması önerilmekle birlikte,¹ güvenilir sonuçlar için dilüsyonlar günlük tüketilmelidir.

PROVOKASYON TESTİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Nazal provokasyon testi yapılacak odanın bazı özellikler taşıması gerekir. Oda sıcaklığı 20-22 derece, nem oranı ise %40-60 olmalıdır. 35 derece üzerindeki sıcaklık, %80'in üzerinde nem histamin salınımına, nöral ve vas-küler yanıtta azalmaya yol açabilir.¹ Oda alerjenlerden

arındırılmış ve dış ortam ile teması olmamalıdır. Örneğin polen ile nazal provokasyon yapıyorsak pencerele-rin kapalı olması gerekir, ev tozu akarı ile yapıyorsak oda tozdan arındırılmış olmalı, latex ile yapıyorsa ortamda latex eldiven bulunmamalıdır.

Provokasyon öncesi hastanın hazırlanması ve hasta seçimi diğer önemli bir konudur. Bu hastaların provokasyon öncesi burun muayenesi yapılır. Nazal polip, septum deviasyonu gibi mekanik darlık tespit edilen, astımı kontrol altına alınmamış, epinefrin kullanımının sakıncalı olduğu kardiyovasküler sistem hastalığı olan, aynı alerjen ile anafilaksi geçiren hastalarda ve hamilelerde nazal provokasyon testi yapılamaz. Bazı ilaçlar provokasyon testini etkiler. Bu yüzden hastanın kullandığı ilaçlar sorgulanmalı ve sonuçları etkileyen ilaçlar provokasyondan bir süre önce kesilmelidir. Oral antihistaminler 1-2 hafta önce fakat kromolinler (nedokromil sodyum, sodyum kromoglikat) 1-3 hafta önce, topikal antihistaminler 4-5 gün önce, nazal steroidler 48-72 saat önce, oral steroidler 2-3 hafta önce, nazal dekonjestanlar 2 gün önce, trisiklik antidepressanlar 2-3 hafta önce, steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar 1 hafta önce, antihipertansiflerden rezepin ve klonidin 3 hafta önce kesilmelidir. Alkol ve sigara içimi 24-48 saat önce kesilmelidir.¹ Üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren hastalarda 4 hafta, burun ameliyatı geçiren hastalarda 6-8 hafta ertelenmelidir.²

PROVOKASYON YÖNTEMİ

Provokasyonun sabah yapılması önerilir. Çünkü gün içerisinde alerjen, sigara, parfüm, kirli hava gibi çeşitli fiziksel uyaranlar rinit semptomlarını tetikleyebilir. Provokasyona başlamadan 20 veya 30 dakika önce hasta işlemin yapılacağı odaya alınır ve bu süre içerisinde nazal semptomlar kaydedilir. Eğer rinit semptomları olmaz ise teste geçilir. İlk önce bazal nazal fonksiyonlar değerlendirilir. Nazal fonksiyonları değerlendirmek için rinomanometriden veya nazal tepe akım ölçerden faydalanılır. Rinomanometri ile nazal hava akımı ve direncini ölçerken, tepe akım ölçer ise nazal tepe ekspiratuar ve inspiratuar akımı ölçer. Her ikisi de kullanılabilir. Tepe akım ölçer, rinomanometriye kıyasla uygulaması daha kolay ve ucuz bir yöntemdir fakat rinomanometri daha kesin sonuç verir. Rinomanometri anterior veya posterior, aktif veya pasif uygulanabilir fakat günümüzde aktif anterior rinomanometri önerilmektedir.¹ Rinomanometrinin yapılamadığı koşullarda tepe akım ölçer de kullanılabilir. Bazı araştırmacılar^{3,4} nazal tepe inspiratuar akımın burun tıkanıklığını göstermede aktif anterior rinomanometri kadar iyi bir yöntem olduğunu ve burun tıkanıklığı ile iyi bir korelasyon gösterdiğini ileri sürmüştür.⁵ Plasebo ve alerjen burun içersine aplikatör ile ve-

rilir. Aplikatör seçimi işlemin amacına göre değişir. Her defasında 0.1 ml sıvı püskürten nazal spreyle sıklıkla kullanılır. Önceliğimiz nazal sekresyonları değerlendirmek ise alerjen emdirilmiş hazır küçük diskler tercih edilir. Bu diskler nazal sekresyonların toplanmasına ve hücre veya sitokin çalışılmasına olanak sağlar. Nebülizatör, şırınga veya damlalık ile alerjen uygulanması önerilmez.¹ Çünkü bu uygulamalarda alerjenin alt solunum yollarına gitmesi engellenemez ve buna bağlı istenmeyen etkiler ortaya çıkar. Bazal nazal fonksiyonlar (hava akımı ve direnci) ölçüldükten sonra plasebo (alerjenin dilüent olan kısmı) ile provokasyona başlanır. Önce hasta oturur pozisyondayken nefes almaması ve nefesini tutmasını istenir. Bu sırada plasebo tek veya her iki burun deliğine verilir ve hemen ardından hastanın nefesini burundan geri vermesi istenir. Bu manevra ile plasebo veya alerjenin alt solunum yoluna kaçması engellenebilir. İşlemden sonraki 15 dakika boyunca hasta izlenir ve burun, göze ve diğer sistemlere ait yakınmalar kaydedilir. Bu sürenin sonunda yeniden nazal akımlar ve/veya direnç ölçülür. Semptom yokluğunda ve nazal hava akımında %20'den fazla azalma olmaması durumunda alerjen ile provokasyona devam edilir. Hazır ticari formda alerjenimiz var ise onun 1/1000'lik dilüsyonu ile başlanır.⁶ Hazır ticari alerjenimiz yok ise başlangıç alerjen dozu pratik olarak deri prik testine göre belirlenir. Deri prik testinde 3 mm endurasyon oluşturan alerjen veya deri prik testi pozitifliğine yol açan alerjenin 1/100'lük dilüsyonu ile başlanır.⁷ Aynı işlemler alerjen miktarı 3 veya 10 kat artırılarak^{6,8} pozitiflik kriteri karşılanıncaya veya test sonuçlanıncaya kadar tekrarlanır. Provokasyonu pozitif saptanan hastalar, işlemde sonra 2 saat boyunca gözlem altında tutulur. Nefes darlığı gibi sistemik yakınması olanlar olası geç reaksiyon açısından 8 saat izlenmelidir ve bu sürede beta agonist inhalasyonu ile düzelmeyen hastalar hastaneye yatırılmalıdır. Özellikle astımı olan hastalarda bu tür sistemik etkileri izlemek açısından provokasyon öncesi ve sonrası solunum fonksiyon testi yapılmalıdır. Eğer birden fazla alerjenle provokasyon yapılması planlanıyor ise provokasyon farklı günlerde yapılmalıdır. Provokasyon testi pozitif ise, yeni provokasyon testi için en az 1 hafta ara verilir.¹

POZİTİFLİK KRİTERLERİ

Günümüze kadar farklı pozitiflik kriterleri kullanılmıştır. Bu kriterleri belirlemede nazal akım ve direnç ölçümü, semptom skoru kullanılır. Pozitiflik kriteri sadece semptom skoruna veya sadece nazal ölçümlere göre veya her ikisine göre belirlenir.

Kriter 1: Tablo 1⁹ ve 2'ye¹⁰ göre hesaplanan semptom skorunun 5 puan ve üzerinde olması.

Kriter 2: Nazal tepe inspiratuar akımda %40 ve üzerinde düşme olması.¹¹

Kriter 3: Rinomanometride hava yolu direncinde %100 artış olması.¹

Kriter 4: Tablo 1'e göre semptom skoru 4'e ulaştığında ve nazal hava akımında %40 ve üzerinde azalma olması.¹²

Provokasyon testi yapılırken yalancı pozitiflik veya negatiflik yapan durumlar unutulmamalıdır. Son 2-4 hafta içerisinde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu, yüksek alerjen konsantrasyonu, alerjen ekstrelerinin PH'sı, sıcaklığı ve osmolaritesi, fenol, gliserol gibi katkı maddeleri yalancı pozitifliğe yol açarken, son 8 hafta içinde geçirilen burun ameliyatları, test öncesi kesilmesi gereken ilaçların kullanımı, atrofik rinit, immünoterpi yalancı negatifliğe neden olabilir.

İNFLAMATUVAR YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Provokasyon testi sırasında alerjik inflamasyona katılan mediyatörlerin ve hücrelerin analizi yapılabilir. Bu analizler pozitiflik kriterlerine dahil edilmez fakat provokasyon sonuçlarını destekleyebilir. Hedef sadece alerjenin klinik etkinliğini araştırmaksa mediyatör ve hücre analizine gerek yoktur. Bunun aksini savunan yazarlar olsa da, mediyatör ve sitokin analiz sonuçları provokasyon testinin pozitifliğini veya negatifliğini red ettiremez. Alerjik inflamasyonun değerlendirilmesinde nazal yıkama, nazal fırçalama ve nazal biyopsiden faydalanılır.

TABLO 1: Nazal provokasyon testinde kullanılan semptom skorlaması (13 puan).

Semptomlar	Şiddeti	Puan
Hapşırık	0-2 kez	0
	3-4 kez	1
	5 ve üzeri	3
Kaşıntı (Burun veya damak veya kulak)	Yok	0
	Var	1 (her biri için ayrı puan, en çok 3 puan)
Burun akıntısı	Yok	0
	Hafif	1
	Orta	2
	Ağır	3
Burun tıkanıklığı	Yok	0
	Hafif	1
	Orta	2
	Ağır	3
Göz yakınması (sulanma, kaşıntı, kızarıklık gibi)	Yok	0
	Var	1
		Totam:13 puan

TABLO 2: Nazal provokasyon testinde kullanılan semptom skorlaması (15 puan).

Semptomlar	Şiddeti	Puan
Hapşırık	0-2 kez	0
	3-4 kez	1
	5 ve üzeri	3
Kaşıntı (Burun veya damak veya kulak)	Yok	0
	Burun	1
	Kulak veya damak	1
Burun akıntısı	Yok	0
	Ön	1
	Arka	1
Burun tıkanıklığı	Yok	0
	Nefes almakta güçlük	1
	Tek taraflı tıkanıklık	2
	İki taraflı tıkanıklık	3
Göz yakınması (sulama, kaşıntı, kızarıklık gibi)	Yok	0
	Var	1
		Toplam:15 puan

Nazal yıkama basit bir tekniktir ve sıklıkla araştırmalarda kullanılmaktadır. Bu yöntem nazal mukozaya lümenindeki değişiklikler hakkında bilgi sağlar. Hasta sırt üstü 30-45 derece yatırılır, 37 derece ısıtılmış 2.5-5ml serum fizyolojik buruna damlatılır, bu sırada hastanın nefes almaması ve yutkunmaması istenir. 10 saniye sonra sıvı toplanır. Aynı işlem diğer nazal kaviteye uygulanır.¹³ Nazal yıkama sıvısında hücre (eozinofil, bazofil, monosit, nötrofil) ve mediyatörler (histamin, triptaz, eozinofil katyonik protein, lökotrien C4 ve B4, miyeloperoksidaz, IL 5, prostaglandin D2) ve lokal Ig E ölçülebilir.¹³⁻¹⁵ Nazal fırçalama genellikle alt konkanın orta 1/3 kısmına uygulanır. Bu yöntemin avantajları; anestezi gerektirmez ve travma yok denecek kadar azdır, iyi bir örnekleme yöntemi olmakla birlikte spesifitesi yüksektir. Mukozadaki yüzeysel hücresel değişiklikler hakkında bilgi verir fakat submukozal doku hakkında fazla bilgi sağlamaz.

Nazal biyopsi genellikle alt konkanın daha alt kısmından yapılır. Hafif travmatik bir işlemdir fakat epitel, bazal membran ve submukozanın değerlendirilmesine olanak sağlar.

Provokasyon testinden sonra nazal mukozada nötrofil, bazofil, eozinofil gibi birçok hücre sayısında ve histamin düzeyinde değişiklikler gözlenir. Histamin provokasyondan 10 dakika sonra pik yapar ve 5-10 dakika içinde normal düzeye döner. Eozinofiller 30-60 dakika içinde artmaya başlar, 6-10 saat içinde zirve yapar ve 24 saat sürebilir. Eozinofil sayısında değişikliğin önemi vardır. Eozinofil sayısı pozitif ve negatif provo-

kasyon ayırımında kullanılabilir.¹⁶⁻¹⁹ Mesleksi rinit tanısında eozinofildeki %4 veya 5 artış pozitif baraj değeri olarak kabul edilmiştir.^{20,21} Alerjen provokasyonundan görülen hücre tipi ile, doğal maruziyet sonrası görülen hücre tipi farklılık gösterir. CD 25+ ve CD 4+ lenfositlerde ve nötrofillerde lokal artış provokasyon sonrası görülürken, mast hücrelerinin nazal epitele göçü doğal maruziyet sırasında görülür.²²

Nitrik oksit endotelde sentez edilen vazodilatatördür. Ekspiryum havasında mevcuttur. Nazal kavitede akciğere kıyasla daha yoğun miktarda bulunur.^{23,24} Esas kaynağı paranazal sinüslerdir ve düzeyi 200 ppb-2000 ppb arasında değişir.²⁵ Nitrik oksit düzeyi bazı hastalıkların tanısında yol gösterici olabilir. Primer biliyer diskinezi ve kistik fibrozis'te nitrik oksit düzeyi düşer.²⁶ Alerjik rinitli hastalarda ise nitrik oksit düzeyi yüksektir ve bu artıştan nitrik oksit sentaz enziminin uyarılması sorumlu olabilir.^{27,28} Provokasyon sonrası ölçülen nitrik oksit düzeyinde başlangıçta bir azalma, daha sonra normale dönüş veya artma izlenebilir.^{28,29} Başlangıçtaki azalmadan, mukazal ödem nedeniyle paranazal sinüslerden nitrik oksit'in difüzyonunun bozulması sorumlu olabilir.

BRONŞ PROVOKASYON TESTİ

Spesifik bronş provokasyon testi solunum yolu alerjenleri, mesleki alerjenler, gıdalar ve ilaçlar ile yapılabilir. Nazal provokasyon testi ve spesifik olmayan alerjenlerle yapılan bronş provokasyon testinde standart bir yöntem uygulanır. Fakat spesifik bronş provokasyon testinde kullanılacak yöntem alerjen kaynağına göre farklılık gösterir. Bu nedenle burada daha yaygın olarak kullanılan solunum yolu alerjenleri ile yapılan spesifik bronş provokasyon testine değinilecektir.

ENDİKASYONLARI

Astım patogenezinin anlaşılmasında yoğun bir şekilde kullanılmıştır. Tanısal amaçlı solunum yolu alerjisi tanısında kullanılmaz, çünkü deri prik testi çoğu zaman yeterli olmaktadır. Tanısı kuşkulu mesleki astım ve hipersensivite pnömonisinde kullanılır.

ALERJEN KAYNAĞININ ÖZELLİKLERİ

Alt solunum yoluna ulaşabilen alerjenler kullanılabilir. Genel olarak 10 µm'den küçük alerjen partikülleri alt solunum yoluna ulaşabilir.³⁰ Kullanılan alerjen deri prik testi için de kullanılabilir olmalıdır çünkü provokasyon testi için kullanılan alerjen miktarı deri prik testinde kullanılan alerjen miktarına göre belirlenir. Aköz alerjenler bu yüzden idealdir. Bunlar deri prik testinde kullanılabilirliği gibi nebulizatör vasıtası ile alt solunum

yollarına geçebilen küçük aeresol partiküllere dönüştürülebilir. Alerjen saf ve standardize edilmiş olmalıdır. Standart hazır alerjenler liyofilize (yüksek vakum altında dondurularak elde edilen kuru alerjen) veya sıvı formda olabilir. Alerjenin etkisi yani potensi insan serum albumini gibi stabilizatörler kullanarak ve +4 ile -20 derece aralığında saklanarak korunabilir. Bu alerjenler üretici firmanın önerdiği koşullarda bir süre saklanabilir fakat sulandırıldıktan sonra kısa süre içinde alerjenik etkisini kaybedebilir. Bu yüzden alerjen taze sulandırılmalı veya önerilen süre içerisinde kullanılmalıdır. %0.5 sodyum klorür, %0.275 sodyum bikarbonat, %0.4 fenol içeren çözücüler ile farklı konsantrasyonlarda alerjen hazırlanabilir. 1/20 ağırlık (w) / sıvı (v) üzerindeki dilüsyonlar 7 gün içinde kullanılmalıdır.³¹

BRONŞ PROVOKASYON TESTİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Birçok faktör provokasyon sonucunu etkileyebilir. Bazı viral solunum yolu enfeksiyonları spesifik olmayan provokasyon testi pozitifliğine yol açabilir. İnfluenza A enfeksiyonu geçiren hastalarda bu durum açıkça ortaya konmuştur.^{32,33} Viral enfeksiyon sonrası spesifik olmayan hava yolu duyarlılığı 7 hafta sürebilir.³²

İlaçlar provokasyon sonuçlarını etkileyebilen diğer önemli faktördür. Sık kullandığımız antihistaminler, azatadin, imipiramin, amitriptilin gibi trisiklik anti depresanlar erken reaksiyonu etkileyebilir. Antihistaminler bu etkisini histamin 1 reseptörü üzerinden yaparken, söz konusu antidepressanlar ise histamin 1 reseptörü ve bazaofil üzerinden yapar. Trisiklik antidepressanlar histamin 1 reseptörünü bloke etme ve bazofilden mediyatör salınımını azaltma potansiyeline sahiptir. Kısa etkili ve uzun etkili beta agonistler erken reaksiyonu baskılayan en etkin ilaçlardır. Geçmişte metilksantinler hakkında çelişkili raporlar bulunmakla birlikte, bronşiyal yanıtları baskılayabileceğine dair çalışmalar daha çoğunluktadır. Mast hücre stabilizatörleri erken ve geç reaksiyonu baskılayabilir. Kortikosteroidlerin erken yanıt üzerine etkisi açık değildir. Tek doz oral ve inhaler kortikosteroidin erken yanıt üzerine bir etkisi yoktur fakat süreli oral kortikosteroid alımı pozitifliğe neden olan alerjen dozunda artışa neden olabilir. Hem inhaler hem de oral kortikosteroidler geç yanıtı baskılayabilir. Antikolinergik ilaçlar bazı hastalarda erken yanıtı hafif düzeyde azaltabilir. Lökotrien reseptör antagonistleri erken yanıtı baskılayarak, geç yanıt üzerine etkileri tartışmalıdır.³¹ Provokasyon öncesi kesilmesi gereken ilaçlar ve süreleri Tablo 3'te verilmiştir. Antihistamin çeşitliğinden dolayı her biri için net bir süre yoktur. Bu durumda alerjen spesifik nazal provokasyon testinde olduğu gibi 1-3 hafta önce kesilebilir.

TABLO 3: Spesifik bronş provokasyonu öncesi kesilmesi gereken ilaçlar ve süreleri.

İlaçlar	Test öncesi kesilmesi gereken süre	Kaynaklar
Kısa etkili beta agonist	8 saat	34
Orta etkili beta agonist	24 saat	34
Uzun etkili beta agonist	48 saat	34
Antikolinergikler		34
İpratropium	24 saat	
Tiotropium	1 hafta?	
Teofilinler	24 saat	34
Antilökotrienler	24 saat	34
Antihistaminler	1-3 hafta	

Çikolata, kahve ve kola gibi kafein içeren gıdalar test günü tüketilmemelidir.³⁴

PROVOKASYON YÖNTEMİ

Provokasyon testi öncesi hastaların akciğer fonksiyonları stabil olmalıdır ve FEV1 (1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm) en az %70 veya 2 litre üzerinde olmalıdır. Provokasyonda kullanılacak alerjenin başlangıç dozunu belirlemek çok önemli bir konudur. Başlangıç dozu ciddi alerjik reaksiyona yol açabileceği gibi, çok düşük alerjen konsantrasyonu ile başlamak işlemi çok uzatabilir. Başlangıç dozunu belirleyen standart bir protokol yoktur. Genel olarak deri prik testinde pozitifliğe yol açan alerjen dozu başlangıç alerjen konsantrasyonu olarak belirlenir.³⁵ Fakat bu dozdan daha düşük düzeylerde bile pulmoner yanıt ortaya çıkabilir. İdeal doz 2 kat artışlarla en çok 5 kata kadar olan doz dahilinde FEV1'de %20-30 düşüşe neden olan dozdur. Provokasyon öncesi hastanın FEV1'i ölçülür ve plasebo ile teste başlanır. Plasebo alerjen kaynağının dilüent içeriği ile aynı olmalıdır. Plasebo ve alerjen nebulizatör yardımıyla uygulanır. Uygun bir nebulizatör ortalama partikül çapı 1-5 µ olan aerosoller üretmelidir. Bu değerlerin altındaki partiküller ekspiryum havası ile akciğer dışına çıkarken, bu değerlerin üstündeki partiküller kullandığımız maske, orofarinks ve üst solunum yolunda birikebilir. Nebulizatörler aralıklı veya devamlı bir şekilde aeresol üretebilir. Nebulizatörün haznesine yerleştirilen sıvı miktarı aerosol miktarını etkiler. Genelde hazneye 3 ml alerjen konur. Plasebo verildikten 10-15 dakika sonra ölçülen FEV1'de %10'dan daha fazla düşüş olmaz ise teste devam edilir. Alerjenler 2 kat artan dozlarda, 10-12 dakika ara ile verilmeye devam edilir ve 10-15 dakika sonra FEV1 ölçülmeye devam edilir. FEV1'de %20'den fazla düşme olduğunda test sonlandırılır.³¹

Pozitif provokasyon testinde erken veya erken ve geç reaksiyon birlikte gelişebilir. Erken reaksiyon genellikle 10-12 dakika sonra, geç reaksiyon ise 3-8 saat sonra gelişir. Erken reaksiyon bronş daralmasının bir sonucudur ve gelişen yakınmalar akut astım atağına benzer. Bu tablo genellikle 1.5-3 saat içerisinde kendiliğinden düzelir. Reaksiyon beta agonist inhalasyonu ile daha hızlı kontrol altına alınır. FEV₁'deki %20-30 arasındaki düşüşler iyi tolere edilir. Geç reaksiyon hava yolunun inflamasyonu sonucu gelişir ve daha uzun sürer,

beta agonist inhalasyonuna dirençlidir ve bazen haftalarca sürebilir. Bu nedenle özelleşmiş merkezlerde ve uzman kişiler tarafından yapılmalıdır. Provokasyonu pozitif olan hastalar işlemten sonra geç reaksiyon açısından 8 saat izlem altında tutulmalıdır. Beta agonist inhalasyonu ile FEV₁'i %90'a ulaşan hastalar evde gelişebilecek geç reaksiyon belirtileri ve bronkodilatör tedavi eğitimi verilerek eve gönderilebilir. Bronkodilatöre yanıt alamayan veya geç reaksiyon gelişen hastalar yatırılarak tedavi edilir.³¹

KAYNAKLAR

- Dordal MT, Lluich-Bernal M, Sánchez MC, Rondón C, Navarro A, Montoro J, et al. Allergen-specific nasal provocation testing: review by the rhinoconjunctivitis committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21(1):1-12.
- Yuta A, Doyle WJ, Gaumont E, Ali M, Tamarkin L, Baraniuk JN, et al. Rhinovirus infection induces mucus hypersecretion. *Am J Physiol* 1998;274(6 Pt 1):L1017-23.
- Holmström M, Scadding GK, Lund VJ, Darby YC. Assessment of nasal obstruction. A comparison between rhinomanometry and nasal inspiratory peak flow. *Rhinology* 1990;28(3): 191-6.
- Jones AS, Viani L, Phillips DE, Charters P. The objective assessment of nasal patency. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1991;16(2):206-11.
- Fairley JW, Durham LH, Eil SR. Correlation of subjective sensation of nasal patency with nasal inspiratory peak flow rate. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1993;18(1):19-22.
- Solomon WR. Nasal provocation testing. In: *Specator SL, ed. Provocation testing in clinical practice. vol 5. New York: Marcel Dekker; 1995. p.647-92.*
- Melillo G, Bonini S, Cocco G, Davies RJ, de Monchy JG, Frølund L, et al. EAACI provocation tests with allergens. Report prepared by the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee on provocation tests with allergens. *Allergy* 1997;52(35 Suppl):1-35.
- Lityyakova LI, Baraniuk JN. Nasal provocation testing: a review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86(4):355-64.
- Linder A. Symptom scores as measures of the severity of rhinitis. *Clin Allergy* 1988;18(1):29-37.
- Lebel B, Bousquet J, Morel A, Chanal I, Godard P, Michel FB. Correlation between symptoms and the threshold for release of mediators in nasal secretions during nasal challenge with grass-pollen grains. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82(5 Pt 1):869-77.
- Terrien MH, Rahm F, Fellrath JM, Spertini F. Comparison of the effects of terfenadine with fexofenadine on nasal provocation tests with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(6): 1025-30.
- Bachert C, Berdel D, Enzmann H, Fuchs E, Gonsior E, Hofmann D, et al. Richtlinien für die Durchführung von nasalen Provokationstests mit Allergenen Bei Erkrankungen der oberen Luftwege. *Allergologie* 1990;13:53-5.
- Naclerio RM, Meier HL, Kagey-Sobotka A, Adkinson NF Jr, Meyers DA, Norman PS, et al. Mediator release after nasal airway challenge with allergen. *Am Rev Respir Dis* 1983;128(4): 597-602.
- Kochetova Iul, Mokronosova MA, Liaporova TV. [Changes in the cytological analysis of nasal secretions during a nasal secretion]. *Klin Lab Diagn* 2002;(11):12-4.
- Rondón C, Romero JJ, López S, Antúnez C, Martín-Casañez E, Torres MJ, et al. Local IgE production and positive nasal provocation test in patients with persistent nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(4):899-905.
- Pelikan Z, Pelikan-Filipek M. Cytologic changes in the nasal secretions during the immediate nasal response. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82(6):1103-12.
- Pelikan Z, Pelikan-Filipek M. Cytologic changes in the nasal secretions during the late nasal response. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83(6):1068-79.
- Bascom R, Wachs M, Naclerio RM, Pipkorn U, Galli SJ, Lichtenstein LM. Basophil influx occurs after nasal antigen challenge: effects of topical corticosteroid pretreatment. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81(3):580-9.
- Lim MC, Taylor RM, Naclerio RM. The histology of allergic rhinitis and its comparison to cellular changes in nasal lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(1):136-44.
- Górski P, Krakowiak A, Pazdrak K, Palczynski C, Ruta U, Walusiak J. Nasal challenge test in the diagnosis of allergic respiratory diseases in subjects occupationally exposed to a high molecular allergen (flour). *Occup Med (Lond)* 1998;48(2):91-7.
- Castano R, Thériault G, Maghni K, Ghezzi H, Malo JL, Gautrin D. Reproducibility of nasal lavage in the context of the inhalation challenge investigation of occupational rhinitis. *Am J Rhinol* 2008;22(3):271-5.
- Howarth PH, Persson CGA, Metzger EO, Jacobson MR, Durham SR, Silkoff PE. Objective monitoring of nasal airway inflammation in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(3 Suppl 1):S414-41.
- Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amounts of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993;6(9):1368-70.
- Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG, Wiklund NP, Moncada S. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;181(2):852-7.
- Lundberg JO, Rinder J, Weitzberg E, Lundberg JM, Alving K. Nasally exhaled nitric oxide in humans originates mainly in the paranasal sinuses. *Acta Physiol Scand* 1994;152(4):431-2.
- Lundberg JO, Weitzberg E, Nordvall SL, Kuylenstierna R, Lundberg JM, Alving K. Primarily nasal origin of exhaled nitric oxide and absence in Kartagener's syndrome. *Eur Respir J* 1994;7(8):1501-4.
- Ragab SM, Lund VJ, Saleh HA, Scadding G. Nasal nitric oxide in objective evaluation of chronic rhinosinusitis therapy. *Allergy* 2006; 61(6):717-24.
- Kharitonov SA, Rajakulasingam K, O'Connor B, Durham SR, Barnes PJ. Nasal nitric oxide is increased in patients with asthma and allergic rhinitis and may be modulated by nasal glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99(1 Pt 1):58-64.
- Boot JD, de Kam ML, Mascelli MA, Miller B, van Wijk RG, de Groot H, et al. Nasal nitric oxide: longitudinal reproducibility and the effects of a nasal allergen challenge in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 2007;62(4):378-84.
- Brain JD, Valberg PA. Deposition of aerosol in the respiratory tract. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120(6):1325-73.
- Fish JE, Peters SP. Bronchial Challenge Testing. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER, eds. *Middleton's Allergy Principles and Practice. 6th ed. Philadelphia: Mosby; 2003. p.657-70.*
- Little JW, Hall WJ, Douglas RG Jr, Mudholkar GS, Speers DM, Patel K. Airway hyperreactivity and peripheral airway dysfunction in influenza A infection. *Am Rev Respir Dis* 1978;118(2):295-303.
- Utell MJ, Aquilina AT, Hall WJ, Speers DM, Douglas RG Jr, Gibb FR, et al. Development of airway reactivity to nitrates in subjects with influenza. *Am Rev Respir Dis* 1980;121(2): 233-41.
- Borges Mde C, Ferraz E, Vianna EO. Bronchial provocation tests in clinical practice. *Sao Paulo Med J* 2011;129(4):243-9.
- Chai H, Farr RS, Froehlich LA, Mathison DA, McLean JA, Rosenthal RR, et al. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 1975;56(4): 323-7.