

Nazal Provokasyon Testleri

Rauf TAHAMİLER¹, Gkioukxel SARITZALI¹, Salih ÇANAKÇIOĞLU¹

¹ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kulak - Burun - Boğaz Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Nazal provokasyon testleri nazal patofizyolojilerin tespitinde, farmakolojik ve klinik araştırmalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Spesifik (allerjenler) ve nonspesifik (histamin ya da metakolin) maddeler ile yapılan nazal provokasyonlar, klinik araştırmalarda kullanılmasının yanında allerjik rinitin klinik hikaye, deri testleri ve spesifik IgE ile tam olarak tanısının konulamadığı durumlarda tanının kesinleştirilmesinde, yapılan tedavinin etkinliğini ve tedaviyi sonlandırma kararı almada da kullanılır. Peak nazal inspiratuar flow (PNİF), rinomanometri (RMM), rinostereometri (RSM) ve akustik rinometri (AR) yöntemleri provokasyon sonucu oluşan burun tıkanıklığının değerlendirilmesinde kullanılan ölçüm yöntemleridir. NP cevabının değerlendirilmesinde bugüne kadar birçok farklı metod denenmiş olup standart bir teknik yoktur.

Anahtar Kelimeler: Nazal provokasyon testi, nazal patofizyoloji, nazal farmakoloji

Cerrahpaşa Tıp Derg 2006; 37: 76 - 80

Nasal Provocation Tests

Abstract

Nasal provocation tests have been used frequently in the study of nasal pathophysiology, and for the pharmacologic and clinical investigations. Apart from their relevance to clinical research trials, nasal provocation with specific (allergens) and nonspecific (histamine or methacholine) materials are often decisive in the diagnosis of allergic rhinitis when clinical history, skin prick tests and specific IgE may not completely establish the diagnosis and also used for determining the efficiency of the treatment and for taking a decision to terminate the therapy. Peak nasal inspiratory flow (PNIF), rhinomanometry (RMM), rhinostereometry (RSM) and acoustic rhinometry (AR) are the measuring methods for the assessment of the nasal obstruction after the nasal provocation. Several different methods have been applied for assessment of responses to nasal challenge but there has been no standardization of techniques.

Key Words: Nasal provocation test, nasal pathophysiology, nasal pharmacology

Cerrahpaşa J Med 2006; 37: 76 - 80

Nazal provokasyon (NP) testleri, nazal patofizyoloji ve farmakoloji çalışmalarında ve klinik araştırmalarda sıklıkla kullanılmaktadır [1,2]. Burun tıkanıklığı allerjik rinosinüzitin önemli bir semptomu olduğundan dolayı burun tıkanıklığının objektif ve subjektif ölçümleri allerjene karşı oluşan kantitatif nazal cevabın (reaktivite düzeyinin) değerlendirilmesinde temel öğelerdendir. Allerjenler (spesifik) ve histamin ya da metakolin gibi maddeler (nonspesifik) ile yapılan bu nazal provokasyonlar, klinik araştırmalarda kullanılmasının yanında allerjik rinitin klinik hikaye, deri testleri ve spesifik IgE ile tam olarak tanısının konulamadığı durumlarda tanının kesinleştirilmesinde de kullanılır. Rinit teşhisinin yanı sıra allerjik rinitlerde hiposensitizasyon kararı almada, immünoterapi gidişatını izlemekte, hiposensitizasyonu sonlandırma kararı vermekte, kullanılan allerji ilaçlarının ister steroid, ister antihistamik veya diğer ilaçların burun şikayetlerinde gösterdikleri etkilerin değerlendirilmesi ve derecelendirilmesinde nazal provokasyonun önemli bir

yeri mevcuttur [3]. Yüz yılı aşkın bir süre önce allerjik rinitli hastaların burunlarına çimen polenleri ile ilk NP denemeleri başlamıştır [4]. Morrow Brown [5], 2000 olguda prick test ve NP sonuçları arasında ilişki ve korelasyonu araştırmıştır. Ev tozları keneleri ekstraktlarını diğer allerjenler ile beraber kullandığından, güçlü bir korelasyon bulamamıştır. Pelikan ve De Vries [6], 1972'de 28 olgu testinde DP ekstraktı ile yapılan nazal provokasyon ve prick test arasında güçlü korelasyon bulmuştur. Ahsan ve ark. 1958'de, Connell 1967'de ve 68'de polen ekstraktları ile nazal provokasyon yapmışlardır [5]. Nonspesifik provokatörlerden histamin ve metakolin, 1978'de Britton ve ark., 1983'de Okuda ve ark., 1984'de Asakura ve ark., 1985'de Druce ve ark., 1990'da ve 1994'de Gerth van Wijk tarafından allerjik rinitli hastalarda kullanıldı [7-11]. Non-allerjik rinitte ise aynı provokatörler 1979'da Borum ve 1984'de Clement ve 1991'de Gerth van Wijk tarafından kullanıldı [12-14]. Histamin ve metakolin dışında serotonin, fentolamin, bradikinin, prostoglandin ve diğerleri non-spesifik provokatörler çeşitli otörler tarafından kullanıldı [15,16]. Nonspesifik ajanı, buruna her zaman tam doz, kooperasyon gerektirmeden ve nazal mukozaya dokunmadan verebilen Carlsberg pipetidir [17]. Allerjen provokasyonda ise pudra şeklinde allerjenler rinoskopi ile nazal mukozaya yerleştirilmektedir [18].

Alındığı Tarih: 17 Haziran 2005

Yazışma Adresi (Address): Dr. Rauf Tahamiler

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi KBB A.D.

Cerrahpaşa - İstanbul

E-posta : tahamiler@gmail.com

Testin Standartları

NP yapılabilmesi için hastalarda bir takım ön koşullar şöyle sıralanabilir [19]:

1. Gaitada parazit taşınamaması,
2. Üst veya alt solunum yolları enfeksiyonu geçirmemek (son 1 ayda),
3. Obstrüktif veya restriktif akciğer fonksiyon bozukluğu taşınamamak,
4. Herhangi bir kronik sistemik hastalığın bulunmaması,
5. Herhangi bir ilacı sürekli kullanmamak,
6. Daha önce immünoterapi görmemek,
7. Herhangi bir burun veya paranazal sinüs operasyonu geçirmemiş olmak,
8. Gebe veya loğusa olmamak,
9. Buluş çağına erişmiş olmak, menopoz veya andropoz girmemek,
10. Test süresince provokatör ajanın buruna uygulanmasında engel teşkil edecek septum deviasyonu, konka hipertrofisi, nazal polip ve diğer anatomik bozuklukların olmaması,
11. Testten en az üç hafta önceden itibaren lokal veya sistemik kortikosteroid, H1 veya H2 reseptör blokerleri, antiallerjik diğer ilaçlar, antihipertansif ilaçlar, son sekiz günde aspirin ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar kullanmamış olmak.

Testin Uygulaması

Her hastaya uygulanan provokasyon seansları arasında en az yedi gün bırakılmalıdır. Her provokasyon seansında, hasta testten 30 dakika önce provokasyon yapılacak odaya alınır. Böylece test ortamına hastanın azami adaptasyonu sağlanır. Oda sıcaklığı $23 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1.5 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ve nem oranı $\% 50 \pm \% 5$ olarak sabit tutulur. Provokasyon testlerini her gün saat 13-18 arasında yapılmasında fayda vardır, çünkü burun hava yolu rezistans değeri sabah ve akşam saatlerinde doğal diüurnal ritimlerinde en yüksek seviyelerine yükselirler. Kliniğimizde kullandığımız ALK marka konsantre ekstraktlar orjinal ALK solventi ile sulandırılarak 100, 1000, 10.000 ve 100.000 SQU/ml konsantrasyonlarında provokatör ajanlar elde edilir. Bunlar özel her sıkışta 0.5 ml ajan uygulayan provo-spreyler ile buruna uygulanır. Tüm provokasyon çalışmalarında provokatör ajanların uygulanmasından önce, hastaların burunlarına kontrol solüsyonu sıklıkla çalışmaya başlanır. Böylece belirli stabilizasyon noktası elde edilerek standart hareket noktası bulunur. Druce ve ark. [10], Gronborg ve ark. [20], White [21], provokasyon çalışmalarında, kontrol solüsyonu olarak serum fizyolojik kullanmışlardır. Corrado ve ark. [22] ise kontrol solüsyonu olarak fenol ve fosfat içeren solüsyonlar kullanmışlardır. Corrado kontrol solüsyonu olarak fenol içeren solüsyonları kullandığı halde bu maddenin, belirgin nazal hava yolu direnci artışına neden olduğunu belirterek zaten iritasyon olan bu maddenin yerine serum fizyolojik kullanımı önermiştir [22]. Mc Lean ve ark. [23], aynı doğrultuda bir sonuca vararak serum fizyolojik kullanımını önermişlerdir [23].



Şekil 1. Kliniğimizde kullanılan çeşitli allerjen ekstraktları.



Şekil 2. Provo-sprey; ekstrakt uygulama aplikatörü.



Şekil 3. Allerjen ekstraktının buruna uygulanması.

Testin Değerlendirilmesi

Nazal provokasyon cevabının değerlendirilmesinde bugüne kadar bir çok farklı metod denenmiş olup, standart bir teknik yoktur [24]. Peak nazal inspiratuar flow (PNİF), rino-manometri (RMM), rinostereometri (RSM) ve akustik rino-metri (AR) en çok bilinen metodlar olup araştırmalar için önerilmektedir [25]. PNİF ve anterior RMM bu değeren-

dirme için uzun zamandan bu yana kullanılmaktadır [26-28]. Pozitif bir test (provokasyon eşliğini) elde etmek için semptom skorları (örn. kaşıntı, hapsirik, mukus sekresyonu, nazal tıkanıklık) değerlendirilir ve objektif ölçümler ile kombine edilir [24]. Dokic ve ark. [29], 1991'de önerdikleri skora sisteminde burun hava yolu direnci, sekresyon, aksırık ve ödemin yanı sıra nazal provokasyonun sekonder etkileri olan kaşıntı, göz semptomları, ürtiker, öksürük ve bronkospazmı puanlama sistemine dahil ederek geniş bir nazal provokasyon değerlendirme yöntemi geliştirmişlerdir. Kimyasal medyatör üretimi [30,31], nazal kan akımı [32] ve basınç ve akım ölçümlerinden elde edilen nazal kesit alanı analizleri de kullanılmaktadır [33]. Bununla beraber nazal hava akımı rezistans ölçümü (rinomanometri) hala en yaygın kullanılan objektif testtir [34-36]. Bunun yanında allerjen provokasyonuna karşı oluşan nazal mukozal reaksiyon ile RMM tam olarak korelasyon göstermez. Çünkü allerjene karşı olan mukozal reaksiyon nazal rezistansta değişiklikler olmadan da olabilir [37].

NAZAL PROVOKASYONDA AKUSTİK RİNOMETRİK DEĞERLENDİRME

Akustik rinometri, nazal pasajın yapısal patolojilerini objektif olarak belirlemeye yarayan nazal alanların kesitler halinde ölçümünü yapan ve internal nazal kavite hacmini hesaplayan yeni bir objektif tekniktir [38-40]. Septal deviasyon, konka hipertrofisi, valf stenozu ve tümör kitleleri gibi patolojilerin yerlerini ve büyüklüklerini saptamanın dışında yapılan cerrahinin etkinliğini de göstermek için uygundur [39]. Bu teknik yüksek duyarlılık ve tekrar edilebilirlik indeksine sahiptir [38,39,41,42]. Özellikle nazal kavitenin anterior kısmının doğru ölçülmesini mümkün kılar [43]. Allerjenler, histamin ya da bradikinin ile yapılan nazal provokasyon testinden sonra nazal geometrik değişikliklerin miktarını belirlemek için bu test kullanılmaktadır [44,46]. PNİF kadar duyarlı ve spesifik olup farklı olarak hastanın aktif kooperasyonu gerekmemektedir [40, 47]. Allerjen provokasyonundan sonra oluşan nazal değişiklikleri algılamada RMM ile eşit değerde olup daha basit, daha hızlı ve daha konforludur. Roithmann ve Shpirer [48], ragweed nedenli allerjik riniti olan 10 hastaya, asemptomatik oldukları bir dönemde provoke ederek bunu göstermişlerdir. Hilberg yaptığı çalışmada bilgisayarlı tomografi ile ve de nazal kavitenin ilk 6 cm'lik kısmı için magnetik rezonans ile korelasyon gösterdiğini vurgulamıştır [49]. Nazal kavitenin daha posterior kısmında ve epifarenkste ise paranazal sinüslere doğru ses kaybı olduğundan dolayı AR ve görüntüleme metodları arasında farklılıklar olduğu saptanmıştır.

Erken ve geç faz allerjik reaksiyonlarda olan nazal minimum alan ve hacim değişikliklerini Rasp göstermiştir [45]. Lai ve Corey akustik rinometri ile belirlenen nazal cevap ile serum spesifik IgE (mRAST) arasında korelasyon olduğunu bulmuştur [44]. Austin ve Foreman sağlıklı ve atopik has-

talari histamin ya da bradikinin ile provoke etmiş ve nazal rezistansta doza bağımlı artış ve minimum kesitsel alanda doza bağımlı azalmayı aktif posterior rinomanometriye oranla daha güvenli ve hızlı şekilde gösterdiğini bulmuşlardır [46]. Hilberg, Grymer ve Pederson, polen allerjisi olan 12 kişi ve allerjik olmayan 12 kişiyi polen mevsimi dışında bir dönemde histamin ile provoke etmiş ve AR ile yapılan değerlendirmede allerjik hastaların histamine daha duyarlı olduğunu göstermiştir [50]. Yine aynı çalışmada allerjik grupta allerjen provokasyonu sonucunda oluşan nazal alan azalmasının spesifik IgE seviyeleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Phipatanakul ve ark., kedi kaynaklı allerjik rinit tanısı cilt testleri ile gösterilmiş olan 30 hasta ve cilt testi negatif olan 5 kontrol hastası ile yaptığı çalışmada AR'de bulgular ile korelasyon eksikliği, doz-cevap ölçümlerinde yetersizlik ve kontrol grubunda da değişiklikler kaydetmesi gibi belirgin kısıtlamalar olduğunu öne sürmüşlerdir [51].

KAYNAKLAR

1. Naclerio RM, Norman PS, Fish JE. In vivo methods for the study of allergy: Mucosal tests, techniques, and interpretations, in Middleton Jr. E, Reed CE, et al (eds): Allergy - Principles and Practice. St. Louis, Missouri, Mosby-Year Book, Inc., 1993; 595-613.
2. Pipkorn U, Bisgaard H, Wihl J - A. Nasal provocation testing and lavage techniques, in Mygind N (ed): Nasal Allergy. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1978; 149-164.
3. Wihl JA, Malm L. Rhinomanometry in routine allergen challenge. Clin Otolaryngol 1985; 10: 185-189.
4. Fireman P. Nasal provocation testing: an objective assessment for nasal and eustachian tube obstruction. J Allergy Clin Immunol 1988; 81: 953-960.
5. Morrow Brown H. Some aspects of clinical allergy. Br J Clin Pract 1970; 24: 513-521.
6. Pelikan Z, De Vries K. Comparison of the nasal mucosa response on challenge of house dust and mites (Dermatophagoides pteronyssinus) allergens. Acta Allergol 1972; 27: 167-178.
7. Britton MG, Empey DW, John GC, Mc Donnell KA, Hughes DT. Histamine challenge and anterior nasal rhinometry: their use in the assessment of pseudoephedrine and triprolidine as nasal decongestants in subjects with hayfever. Br J Clin Pharmacol 1978; 6: 51-58.
8. Okuda M, Ohtsuka H, Sakaguchi K, Watase T. Nasal histamine sensitivity in allergic rhinitis. Ann Allergy 1983; 51: 51-55.
9. Asakura K, Enomoto K, Ara H, Azuma E, Kataura A. Nasal responsiveness to methacholine stimulation in allergic rhinitis patients. Arch Otorhinolaryngol 1984; 239: 273-278.

10. Druce HM, Wright RH, Kossoff D, Kaliner MA. Cholinergic nasal hyperreactivity in atopic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 445-452.
11. Gerth van Wijk R, Dieges PH. Nasal reactivity to histamine and methacholine: two different forms of upper airway responsiveness. *Rhinology* 1994; 32: 119-122.
12. Borum P. Nasal methacholine challenge. A test for the measurement of nasal reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 63: 253-257.
13. Clement PA, Stoop AP, Kaufman L. Histamine threshold and nasal hyperreactivity in non specific allergic rhinopathy. *Rhinology* 1985; 23: 35-42.
14. Gerth van Wijk R, Dieges PH. Nasal hyper-responsiveness to histamine, methacholine and phentolamine in patients with perennial non-allergic rhinitis and in patients with infectious rhinitis. *Clin Otolaryngol* 1991; 16: 133-137.
15. Doyle WJ, Boehm S, Skoner DP. Physiologic responses to intranasal dose-response challenges with histamine, methacholine, bradykinin, and prostaglandin in adult volunteers with and without nasal allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 924-935.
16. Tonnesen P, Mygind N. Nasal challenge with serotonin and histamine in normal persons. *Allergy* 1985; 40: 350-253.
17. Kirkegaard J, Secher C, Borum P, Mygind N. Inhibition of histamine-induced nasal symptoms by the H1 antihistamine chlorpheniramine maleate: demonstration of topical effect. *Br J Dis Chest* 1983; 77: 113-122.
18. Wihl JA, Mygind N. Studies on the allergen-challenged human nasal mucosa. *Acta Otolaryngol* 1977; 84: 281-286.
19. Doğru H, Topuz B. Kulak Burun Boğazda Allerjik Hastalıklar; Hamle Yayınevi İstanbul, 2001. s41-48.
20. Gronborg H, Borum P, Mygind N. Histamine and methacholine do not increase nasal reactivity. *Clin Allergy* 1986; 16: 597-602.
21. White MV. Nasal cholinergic hyperresponsiveness in atopic subjects studied out of season. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 278-287.
22. Corrado OJ, Gould CA, Kassab JY, Davies RJ. Nasal response of rhinitic and non-rhinitic subjects to histamine and methacholine: a comparative study. *Thorax* 1986; 41: 863-868.
23. McLean JA, Mathews KP, Ciarkowski AA, Brayton PR, Solomon WR. The effects of topical saline and isoproterenol on nasal airway resistance. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 58: 563-574.
24. Druce HM, Schumacher MJ. Nasal provocation challenge: Report of the Committee on Upper Airway Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 261-264.
25. Malm L, Gerth van Wijk R, Bachert C. Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency, airflow, and airflow resistance. International Committee on Objective Assessment of the Nasal Airways, International Rhinologic Society. *Rhinology* 2000; 38: 1-6.
26. Youlten LJF. The peak nasal inspiratory flow meter: a new instrument for the assessment of the response to immunotherapy in seasonal allergic rhinitis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1980; 8: 344.
27. Gleeson MJ, Youlten LJF, Shelton DM, Siodlack MZ, Eiser NM, Wengraf CL. Assessment of nasal airway patency: a comparison of four methods. *Clin Otolaryngol* 1986; 11: 99-107.
28. Wihl J-A, Malm L. Rhinomanometry in routine allergy challenge. *Clin Otolaryngol* 1985; 10: 185-189.
29. Dokic D, Jovanovic S, Berghaus A, Brunnee T. Diagnosis of nasal allergy to the house dust mite. *Rhinology* 1991; 29: 117-123.
30. Naclerio RM, Meier HL, Kagey-Sobotka A, et al. Mediator release after nasal airway challenge with allergen. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 597-602.
31. Meslier N, Braunstein G, Lacronique J, et al. Local cellular and humoral responses to antigenic and distilled water challenge in subjects with allergic rhinitis. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 617-624.
32. Druce HM. Measurement of nasal mucosal blood flow. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 505-508.
33. Olive-Perez A. Cross-sectional area of nasal airways during the nasal provocation tests. *Allergol et Immunopathol* 1992; 20: 101-104.
34. Havas TE, Cole P, Parker LP, et al. The effects of combined H1 and H2 histamine antagonists on alterations in nasal airflow resistance induced by topical histamine provocation. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 856-860.
35. Solomon WR, McLean JA. Nasal provocative testing, in Spector SI (ed): *Provocative Challenge Procedures: Background and Methodology*. Mount Kisco, NY, Futura Publishing Co., Inc., 1989. 569-625.
36. Schumacher M (chair). Nasal provocation test [Fireside Conference 14]. *Rhinology* 1992; 14(Suppl): 242-246.
37. Courtiss E, Goldwyn R. The effects of nasal surgery on airflow. *Plast Reconstr Surg* 1983; 7: 18-19.
38. Grymer LF, Hilberg O, Petersen OF, et al. Acoustic rhinometry: Values from adults with subjective normal nasal patency. *Rhinology* 1991; 29: 35-47.
39. Lenders H, Pirsig W. Diagnostic value of acoustic rhinometry: Patients with allergic and vasomotor rhinitis compared with normals. *Rhinology* 1990; 28: 5-16.
40. Hilberg O, Jackson AC, Swift DL, Pedersen OF. Acoustic rhinometry: evaluation of nasal cavity geometry by acoustic reflection. *J Appl Physiol* 1989; 66: 295-303.
41. Roithmann R, Cole P, Chapnik J, et al. Acoustic rhinometry in the evaluation of nasal obstruction. *Laryngos-*

- cope 1995; 105: 275-281.
42. Roithmann R, Cole P, Chapnik J, et al. Reproducibility of acoustic rhinometric measurements. *Am J Radiol* 1995; 9: 263-267.
 43. Hilberg O, Jensen FT, Pedersen OF. Nasal airway geometry: Comparison between acoustic reflections and magnetic resonance scanning. *J Appl Physiol* 1993; 75: 2811-2819.
 44. Lai VWS, Corey JP. The use of acoustic rhinometry to quantitatively assess changes after intranasal allergen challenge. *Am J Rhinol* 1994; 8: 171-173.
 45. Rasp G. Akustische rhinometrie: Messung der früh- und spätphase der allergischen sofortreaktion bei der allergischen rhinitis. *Laryngo-Rhino-Otol* 1993; 72: 125-130.
 46. Austin CE, Foreman JC. Acoustic rhinometry compared with posterior rhinomanometry in the measurement of histamine- and bradykinin- induced changes in nasal airway patency. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37: 33-37.
 47. Ganslmayer M, Spertini F, Rahm F, Terrien MH, Mosimann B, Leimgruber A. Evaluation of acoustic rhinometry in a nasal provocation test with allergen. *Allergy* 1999; 54: 974-979.
 48. Roithmann R, Shpirer I, Cole P, Chapnik J, Szalai JP, Zamel N. The role of acoustic rhinometry in nasal provocation testing. *Ear Nose Throat J* 1997; 76: 747-750.
 49. Hilberg O. Objective measurement of nasal airway dimensions using acoustic rhinometry: methodological and clinical aspects. *Allergy* 2002; 57 (Suppl 70):5-39.
 50. Hilberg O, Grymer LF, Pedersen OF. Nasal histamine challenge in nonallergic and allergic subjects evaluated by acoustic rhinometry. *Allergy* 1995; 50: 166-173.
 51. Phipatanakul W, Kesavanathan J, Eggleston PA, Johnson EF, Wood RA. The value of acoustic rhinometry in assessing nasal responses to cat exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 896-901.