

Astmada Fizyolojik Tanı ve Fonksiyonlar

Sevgi BARTU SARYAL*

*Doç.Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz ABD, Öğr. Üy, ANKARA

Astma havayollarında inflamasyonun yol açtığı fonksiyonel değişmelerle kendini gösteren bir tablodur. Ataklar sırasında solunum fonksiyon testlerinin hemen her parametresinde değişmeler olmakla birlikte astma için tanımlayıcı olan bazı fonksiyonel özellikler bulunmaktadır. (Tablo 1).

Solunum fonksiyonları açısından astmanın en belirgin özelliği havayolları obstrüksiyonunun nöbetler şeklinde ve periodik olarak ortaya çıkmasıdır. Bunun yanısıra çeşitli farmakolojik veya çevresel stimuluslara karşı aşırı duyarlılık ve belki daha önemlisi maksimal havayolu daralmasında artış ile karakterize nonspesifik bronş aşırı duyarlılığı da astma için önemli bir bulgudur. Astma fonksiyonel açıdan kronik bronşit ve amfizem gibi diğer obstrüktif hastalıklarla benzerlik göstermekle birlikte diurnal varyasyonun belirgin olmasıyla bu hastalıklardan ayrılır. Yine bu hastalıkların tersine astma büyük ve küçük havayollarını yaygın olarak etkilemekte ve genellikle elastik recoil basıncındaki (Pel) değişmeler de daha az olmaktadır (1-4).

Astmada yapısal değişiklikler ve solunum fonksiyonları arasında oldukça girift bir ilişki bulunmaktadır. (Şekil 1) Genellikle fonksiyonel değişmeler yapısal değişikliklerin bir sonucu olmakla birlikte son yıllarda yapılan çalışmalarda fonksiyonel değişmelerin de havayolunun yapısında değişikliklere yol açabileceği ileri sürülmüştür. Örneğin inflamasyona bağlı olarak açığa çıkan mediatörlerin devamlı stimülasyonu ve kontraksiyonlar sonucunda bronş düz kasında hipertrofi ve hiperplazi gelişebilmektedir. Ancak bu konu henüz yeterince aydınlığa kavuşmuş değildir (4,5).

Astmada hem akut hem de kronik dönemde has-

tanın durumunun değerlendirilmesi ve tedavinin yönlendirilmesinde spirometrik parametreler, özellikle de hava akım hızları ve havayolu aşırı duyarlılığını ortaya koyan testler ve arter kan gazları en objektif ölçümler olarak nitelendirilmiştir. Bu makalede astmada havayolu mekaniğinde ortaya çıkan değişmeler, akciğer parenkimi-havayolu ilişkisi ve bu değişmelerin solunum fonksiyonları ve gaz transferi üzerine etkileri irdelenmiştir.

Astmada Havayolu Daralması ve Mekaniği

Astmada en belli başlı mekanik bozukluk ekspiratuar akım hızlarında azalmadır. Bunun en önemli sebebi havayolu düz kasının kontraksiyonu olmakla birlikte son yıllarda havayolunu çevreleyen ve destek görevi yapan akciğer parenkiminin de rolünün olduğu ortaya konulmuştur (4,6).

Akciğer parenkimi havayollarının açık kalmasında hayati bir önem taşımaktadır. Akciğerin recoil güçlerinin büyük kısmı alveoler parenkim kaynaklıdır. Havayolunun çapı akciğer recoil'inin genişletici etkisi ve havayolu duvar geriliminin restriksiyon etkisi arasındaki dengeyle belirlenir. Dolayısıyla akciğer recoili havayolunun uzunluğu, çapı, hava iletimi ve maksimal ekspiratuar akım hızları üzerine önemli ölçüde etki yapmaktadır (6). Akciğerin elastik özelliği sürfaktan ve yüzey gerilimi arasındaki etkileşim ve akciğerin elastin-kollagen yapısı ile ilişkilidir. Elastik recoil düz kas kontraksiyonuna karşı bir güç oluşturmada ve aynı zamanda fiziksel olarak da havayollarının açık kalmasını sağlamaktadır. Dolayısıyla akciğerin elastisite-sini azaltan her türlü neden havayollarının daralma kapasitesini artırır (2,4,6,7).

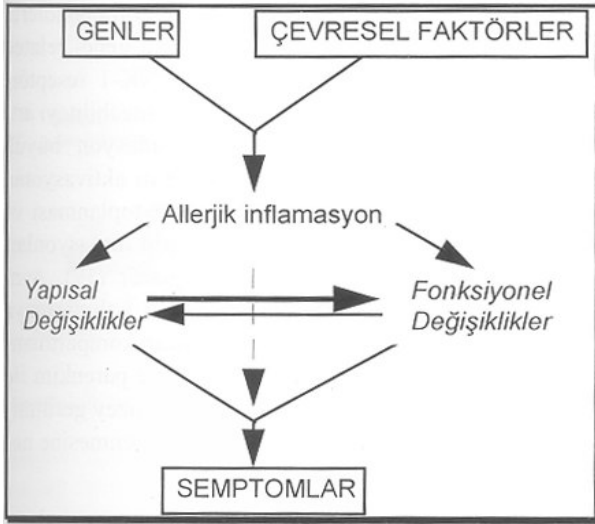
Havayolu duvarının dış bölümü yani adventisya ise güçlerin parenkim ve hava-yolu arasında yansıtıldığı bir ara tabakadır. Adventisyada kalınlaşma veya ödem elastik recoilin oluşturduğu yükü etkileyebilir. Nitekim kronik antijen ekspozisyonu ya da bronşial kan akımı veya sol atrial basıncın arttığı durumlarda bu tabakanın

Geliş Tarihi: 15.07.1997

Yazışma Adresi: Dr.Sevgi BARTU SARYAL
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları ve
Tüberküloz ABD Öğretim Üyesi, ANKARA

Tablo 1. Astmanın fonksiyonel bulguları

♦	Paroksizmal havayolları darlığı
♦	Nonspesifik bronş aşırı cevabı: Stimulusa duyarlılığın artması Maksimal havayolları daralmasında artış
♦	Derin inspirasyona paradoks veya yetersiz cevap
♦	Progresif havayolu elastisite kaybı

**Şekil 1.** Astma semptomlarına neden olan faktörler.

kalınlaştığı gösterilmiştir (8,9).

Astmada bir stimulusa karşı cevap olarak havayolunun daralmasında en önemli faktör havayolu düz kasının kısılmasıdır (4,9,10). Stimulusa karşı bronş düz kasının verdiği cevap ve havayolu rezistansı artışına kadar olan aşamalar Şekil 2'de özetlenmiştir.

Havayolunun daralmasında olaylar zinciri bir sinir ucundan, düz kası çevreleyen dokudaki hücrelerden, kan ya da havayollarından kaynaklanan bir agonist ile havayolu düz kasının aktivasyonu ile başlamaktadır. Düz kasın herhangi bir agoniste cevabının şiddeti düz kas üzerinde bulunan agoniste spesifik reseptörlerle etkileşim düzeyi ile doğru orantılıdır (10).

Aktivasyon düz kasta kısılmaya neden olur. Bu kısılmanın derecesi genel olarak stimulusun şiddeti, kasın doz-cevap eğrisine ait özellikler, kasın uzunluk-gerilim özelliği ve kontraksiyon sırasında kasın karşısında bulunan yükün şiddetiyle ilişkili bulunmuştur (10,11). Stimulusun şiddeti astmada her zaman önemli bir faktör olmayabilir, çünkü astmada normal kişilere kıyasla çok daha düşük şiddette stimulusla bile abartılı cevap ortaya çıkabilmektedir (11). Düz kasın doz-cevap özellikleri de

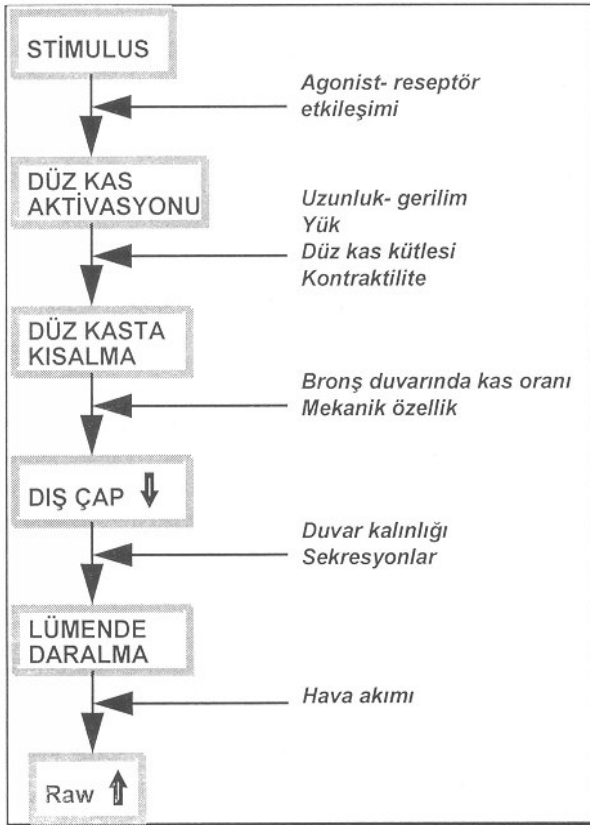
in vitro çalışmalarla gösterilmiştir, bu çalışmalara göre doz ve kasın cevabı arasında sigmoid eğri şeklinde bir ilişki bulunmaktadır. Histamin veya metakolinle yapılan çalışmalarda normal kişilere oranla daha düşük dozlarla daha fazla cevabın elde edildiği gösterilmiştir (10,11). Havayolunun daralmasında kasın uzunluk-gerilim özelliğinin de etkisi vardır ve havayolu düz kası bu konuda iskelet kasıyla benzer özellikler göstermektedir (10). Astmada havayolu daralmasında önemli bir faktör de kasın kontraksiyonu sırasında karşılaması gereken elastik yük miktarının azalması nedeniyle daha fazla kısılmanın mümkün olabilmesidir (11).

Havayolu düz kasının aktivasyonu ve kısılması sonucunda havayolu çapında daralma meydana gelir. Astmada hem santral, hem de periferik havayollarında daralma olmaktadır. Havayolu daralmasının derecesi havayolu duvarındaki düz kas kütlelerinin miktarı, duvarın kalınlığı ve lümeninde eksüda varlığı gibi faktörlerle ilişkili bulunmuştur (10-16).

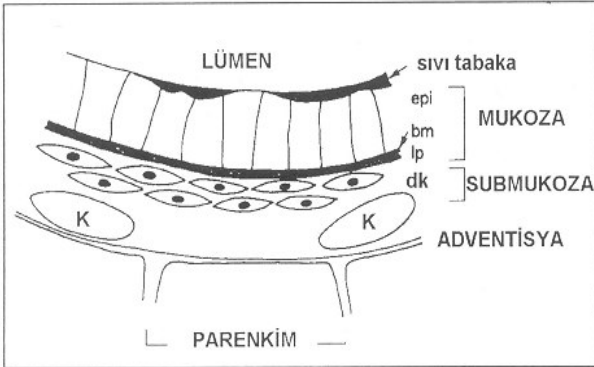
Normal şartlarda düz kas kütleleri trakea duvarında minimum düzeydeyken küçük bronşlar ve bronşiolerde hemen hemen duvarı tamamen çevrelemektedir. Havayolunu çevreleyen kas kütleleri ne kadar fazlaysa havayolunun daralması da o kadar fazla olur. Nitekim yapılan çalışmalarda astmada miyositlerin hem sayıca arttığı, hem de proliferere olduğu gösterilmiştir. Hayvan deneylerinde kronik antijen maruziyeti ve inflamatuvar mediatörlerin (histamin, endotelin, büyüme faktörleri) kas hücresinde proliferasyona neden olduğu konusunda bulgular elde edilmiştir (4,8,14). Bu mediatörlerin hangi mekanizmayla proliferasyona neden olduğu halen belirlenmiş değildir, ancak protein kinaz-C ve protein tirozin kinazın rolü bulunduğu düşünülmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda PGE2 ve heparinin havayolu düz kas proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (14).

Havayollarının daralmasında mekanik özelliklerin yanı sıra bronş duvarının kalınlığı da önemli bulunmuştur (12,13,14). Bronş duvarı düz kasla birlikte bezler, bronşial damarlar, bağ dokusu ve epitelden oluşur (Şekil 3). Düz kasın kısılma oranı sabitken, havayolu duvarı kalınlaşmış olan olgularda duvar kalınlığı normal olanlara göre havayolu daralmasının daha fazla olduğu da bilinmektedir (10). Astmalı hastalarda duvar kalınlığı trakeobronşial ağacın tümünde uniformdur (13,14). Duvarın kalınlaşmasında ana komponent ise düz kas kütleindeki artmadır (14,15).

Astmada kronik inflamasyon sonucunda submukoza tabakası bağ dokusunda artma, hücresel infiltrasyon, kollagen ve matriks proteoglikanları ile kalınlaşmıştır. Aynı zamanda epitel tabakasında da goblet hücre metaplazisi ile birlikte kalınlaşma olur (4,14).



Şekil 2. Havayollarında daralma ve havayolu rezistansında (Raw) artışa yol açan faktörler.



Şekil 3. İntraparenkimal havayolu duvarının şematik görünümü. (epi: epitelyum, bm: bazal membran, lp: lamina propria, dk: havayolu düz kası, K: kartilaj).

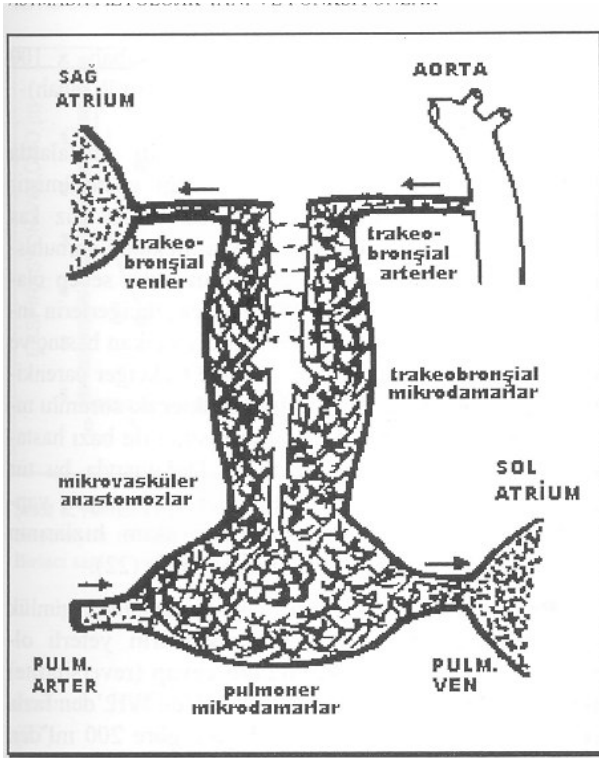
Havayolu duvarının kalınlaşmasında önemli bir faktör de inflamasyon sonucunda subepiteliyal alandaki zengin trakeobronşial mikrodolaşımdan mukoza, submukoza ve/veya adventisya tabakalarına ve oradan da havayolu lümenine plasma eksüdasyonunun olmasıdır (16-18) (Şekil 4). Hayvan deneylerinde çeşitli hüresel mediatörlerin vasküler yapılarda dolgunlaşma, vazodi-

latasyon ve vasküler permeabilite artışına neden olduğu gösterilmiştir. Örneğin histamin H1 reseptör stimülasyonu yoluyla nazal mukoza, larinks, trakea ve ana bronş duvarlarında sıvı eksüdasyonuna neden olmaktadır. Yine lökotrienlerin (LTC₄, LTD₄, LTE₄) de havayolu mukozasında ekstrasvazyona neden olduğu gösterilmiştir. Histamin ve lökotrienler kobaylarda antijene bağımlı vasküler permeabilite artışına neden olmaktadır. PAF'ın da (trombosit aktive edici faktör) mikrovasküler sızıntıya neden olduğuna dair bulgular vardır. Bu mediatörlerin yanısıra bradikinin ile çeşitli nöropeptidlerin (substans P, nörokinin A ve B, kalsitonin gene-related peptid-CGRP) de kobay havayolunda NK-1 reseptörlerinin aktivasyonu ile mikrovasküler permeabiliteyi artırdığı gözlenmiştir (17-18). Bu eksüdasyon büyük moleküllü proteinlerden ve nöral yolların aktivasyonu, plasma protein klivajı, inflamatuvar hücre toplanması ve sürfaktan fonksiyonlarını inhibe etme gibi fonksiyonları bulunan hüresel mediatörlerden zengindir (17). Aynı zamanda mukoza ve/veya submukozada kalınlaşmaya neden olarak, havayolu duvarını oluşturan kompartmanların mekanik özelliklerini değiştirerek ve parenkim ile havayolu arasındaki aralığı genişleterek, yüzey gerilimini arttırarak bronkokonstriksiyonun şiddetlenmesine neden olur (4,17). (Şekil 5).

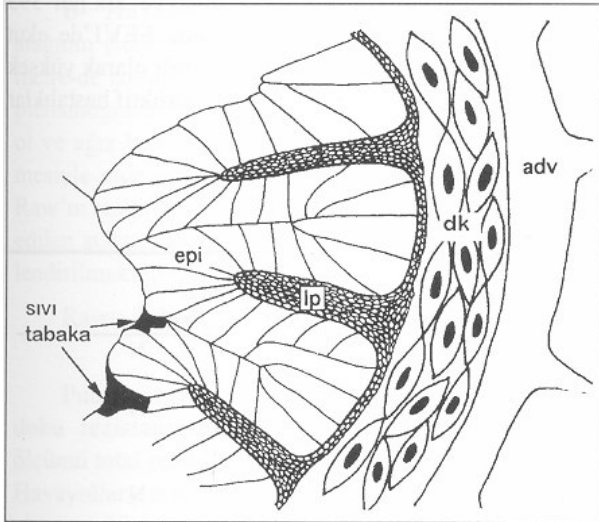
Havayolu rezistansı üzerine düz kas tonusu, trakeobronşial kan akımı ve endotel permeabilitesinin etkileri Şekil 6 ve Şekil 7'de şematize edilmiştir (16). Bütün bu tanımlanan yapısal ve fonksiyonel değişmelerin sonucunda astmada hava akımına karşı direnç artmakta ve ekspiratuvar akım hızları azalmaktadır. Rezistans (Raw) artışı astmalılarda diğer obstrüktif hastalıklara oranla çok daha fazladır. Yapılan bir in vitro çalışmada düz kas %40 kısalduğunda rezistans normal olgularda 15 katı artarken, astmalı olgularda 290 kez arttığı saptanmıştır (14). KOAH'ta elde edilen cevap ise normal cevapla astmatik cevabın arasındadır (12). Wiggs ve ark. havayolu düz kas kısalmasıyla birlikte periferik havayolları duvarında kalınlaşmanın rezistansda belirgin artışa neden olduğunu göstermişlerdir (13).

Astma Atağında Ortaya Çıkan Fonksiyonel Değişimler

Astma atağı sırasında gözlenen en tipik fonksiyonel değişme obstrüktif tipte solunum fonksiyon bozukluğudur ve zorlu ekspirasyon sırasında dinamik akciğer volümleri ve hava akım hızlarında azalmayla kendini gösterir (19-22). Ancak fonksiyonel değişmeler akım hızlarıyla sınırlı olmayıp hastalığın şiddetine göre akciğer volümleri, komplians, ventilasyon/perfüzyon ilişkisi ve gaz transferi de etkilenmektedir. Farklı şiddetteki astma ataklarında gözlenen fonksiyonel bulgular Tablo 2'de özetlenmiştir.

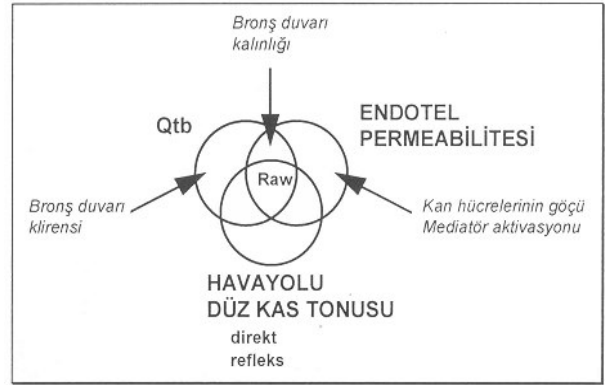


Şekil 4. Havayollarına sistemik kan trakeobronşial arterler aracılığıyla gelir. Periferik bölgede bronşial ve pulmoner mikrodamarlar anastomoz yaparlar. Trakeobronşial mikrodamarlar pulmoner mikrodamarları etkilemeyen çeşitli inflamatuvar olaylara reaksiyon verirler.



Şekil 5. Düz kas kontraksiyonuyla havayolu duvarında gözlenen değişimler: Mukozada kalınlaşma, lamina propria ve adventisyada sıvı toplanması ve lümeninde daralma ortaya çıkar.

A- Dinamik Akciğer Volümleri ve Akım Hızları: Akut astma atağında obstrüksiyon nedeniyle ekspirasyon zamanı uzar; FVC, FEV1 ve ekspiratuar akım hız-



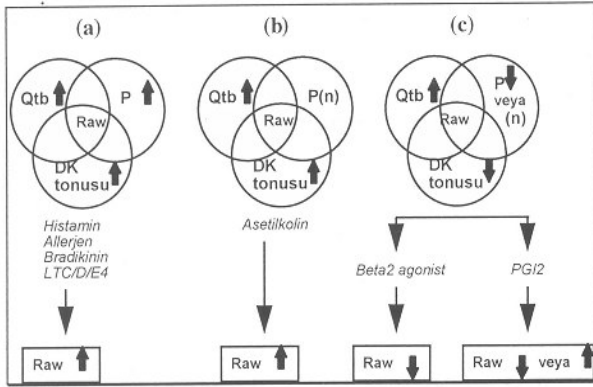
Şekil 6. Venn şeması: Raw üzerine havayolu düz kas tonusu, trakeobronşial kan akımı (Qtb) ve endotel permeabilitesinin etkisi. Bronş duvarının kalınlığı trakeobronşial dolaşımda ortaya çıkan vazomotor değişiklikler ve endotelin yapısından etkilenir. Endotel permeabilitesi mikrovasküler basınç ve lokal inflamasyonla da değişme gösterir. Permeabilite artışı hücre diapedezisine ve plasma eksüdasyonuna, bu da inflamatuvar peptidlerin (kinin) ve komplemanın aktivasyonuna neden olur. Trakeobronşial kan akımı bronş duvarından vazoaaktif ve bronkoaktif maddelerin klirensini, dolayısıyla bronş üzerine etkilerinin süresi ve şiddetini de etkiler. Refleks veya direkt olarak meydana gelen havayolu düz kas tonusundaki değişimler ise rezistans üzerine etki eden ana faktörlerdir.

larında azalma olur (19-22). FEV1'deki azalma FVC'ye oranla daha fazladır, yani FEV1/FVC oranı azalmıştır (3). (Şekil 8).

FEV1 her ne kadar zorlu ekspirasyon sırasında birinci saniyede atılan volüm olarak tanımlansa da hava akımının bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Ancak, zorlu ekspirasyonun erken dönemi efor bağımlıdır ve tümüyle torasik gaz kompresyonunun etkilerine açıktır (23). FEV1 astmada her zaman hassas bir gösterge olmayabilir. Özellikle remisyon döneminde periferik rezistans artmış olduğu halde FEV1 normal sınırlarda kalabilir. Ancak FEV1'deki azalma astmanın şiddetlendiğini vurgulayan bir göstergedir (2).

Hava akım göstergeleri içinde kullanılan bir diğer parametre ise FEF25-75 olup zorlu ekspirasyon sırasında volümlerin %25 ile %75'inin atıldığı periyoddaki ortalama akım hızı olarak tanımlanmaktadır. Efordan etkilenmeyen ve periferik havayollarını yansıtabilen bir parametredir. Akut atak sırasında büyük havayollarının yansıtan bir akım hızı olan FEF200-1200 ile aynı oranda azalır, tedavi sonrasında ise FEF200-1200 FEV1 ile paralel olarak düzeldikçe FEF25-75 belirgin derecede düşük olabilir (19).

En yaygın kullanılan parametrelerden biri de PEFR'dir. Ucuz ve basit kullanımlı PEFR metrelerinin geliştirilmesi sonucunda bu ölçüm yaygınlaşmıştır.



Şekil 7. Trakeobronşial kan akımında artma ve havayolu düz kasında kontraksiyon, endotel permeabilitesinde artış olsun veya olmasın, Raw artışına neden olur. (a ve b) Kan akımındaki artma düz kas tonusunun azaldığı durumda vazodilatasyon ve bronkodilatasyon arasındaki denge ve mikrovasküler permeabilite değişimlerine bağlı olarak Raw üzerine farklı etki gösterir. (c) (Qtb: Trakeobronşial kan akımı, P: Permeabilite, DK:Düz kas)

PEFR maksimal inspirasyondan sonra zorlu ekspirasyon yapılırken elde edilen maksimal ekspiratuar akım hızı olup santral havayolları ve ekspiratuar kaslar hakkında bilgi verebilen bir parametredir (3,21). PEFR'de gün içinde gözlenen diurnal varyasyon astmanın tanımlanmasında kullanılabilir. NHLBI konsensusunda diurnal varyasyonun belirlenmesi için 2-3 hafta süreyle günde 2 kez (sabah ve akşam 12 saat arayla) PEFR takibi yapılması önerilmiştir (24). Günlük varyasyon aşağıdaki formülden hesaplanabilir: (22)

$$\text{Günlük varyasyon} = \frac{\text{PEFR akşam} - \text{PEFR sabah}}{1/2 (\text{PEFR akşam} + \text{PEFR sabah})} \times 100$$

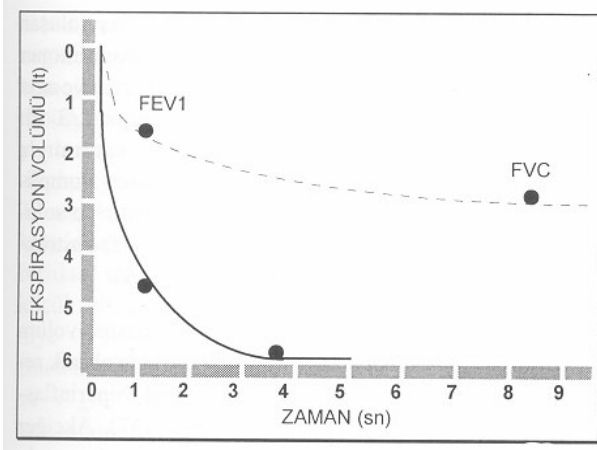
Derin inspirasyonun bazı astmalı hastalarda bronkokonstriksiyona neden olabileceği gösterilmiştir (21,22). Derin inspirasyon sırasında bronş düz kas tonusunun artması ve kimyasal veya mekanik stimuluslara karşı havayolunun duyarlılığının buna sebep olabileceği ileri sürülmüştür (25). Ayrıca akciğerlerin inflasyonu ve deflasyonu sırasında ortaya çıkan basınç ve volüm değişimleri arasındaki ilişkiye (akciğer parenkimi ve havayolu histerezi) ait özellikler de sorumlu tutulmuştur (21). Tek bir derin inspirasyon ile bazı hastalarda Raw % 70 artabilmektedir. Dolayısıyla bu tür hastalarda VC'nin %50'sine kadar inspirasyon yaptırıldıktan sonra zorlu ekspiratuar akım hızlarının ölçülmesi daha sağlıklı sonuç vermektedir (22).

Bronkodilatöre Cevap: Astma tanısında günlük veya spontan fonksiyonel varyasyonların yeterli olmadığı durumlarda bronkodilatöre cevap (reversibilite) düzeyi incelenebilir. (3, 26-28). FEV1'de %12'den fazla artışla birlikte FEV1'de bazal değere göre 200 ml'den fazla artış olması astma tanısını güçlendirir. (3, 24) Eğer bronkodilatöre cevap bu belirtilen değerlerin altındaysa kısa süreli inhale veya oral steroid tedavisinden sonra reversibilite testi tekrarlanabilir. Bronkodilatöre cevap VC, Raw veya sGaw'daki değişimler ile de araştırılabilir (3, 26).

Bronkodilatöre cevap astma ve diğer obstrüktif hastalıklarda farklılık gösterir. Kesten ve ark.nın 395 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada FEV1'de akut bronkodilatör cevabı astmalılarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak astma ve diğer obstrüktif hastalıklar

Tablo 2. Astmanın farklı evrelerinde gözlenen fonksiyonel değişiklikler

KLİNİK	FEV ₁	FRC ve TLC	Gaz Dağılımı	Bölgesel Dağılım		Arteriyel	
				V	Q	PaO ₂	PaCO ₂
Tam remisyon	N	N	N	N	N	N	N
Kısmi remisyon (asemptomatik)	N veya ↓	N veya ↑	Patolojik	Patolojik	Patolojik	N veya ↓	N
Orta derecede bronkospasm	↓ veya ↓↓	↑	Patolojik (+)	Patolojik (+)	Patolojik	↓	N
İleri derecede bronkospasm	↓↓	↑↑	Patolojik (++)	Patolojik (++)	Patolojik (+)	↓↓	N
Status astmatikus	↓↓	↑↑	Patolojik (++)	Patolojik (++)	Patolojik (++)	↓↓	N
a) Başlangıç	↓↓	↑↑	Patolojik (++)	Patolojik (++)	Patolojik (++)	↓↓	↑
b) Terminal	↓↓	↑↑	Patolojik (++)	Patolojik (++)	Patolojik (++)	↓↓	↑



Şekil 8. Astmalı hastalarda (- - -) ve normal kişilerde (_____) zorlu ekspirasyon manevrasıyla elde edilen volüm-zaman eğrisi. (FEV1: Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü, FVC: Zorlu vital kapasite)

arasında FVC yönünden bir farklılık gözlenmemiştir (27).

Reversibilite testi farklı bronkodilatör ajanlar ve farklı ilaç formlarıyla (ölçülü doz inhaler, nebülizer solüsyonu) uygulanabilir. Ancak astmada genellikle β -adrenerjik ajanlar tercih edilmektedir. Özellikle genç atopik astmalılarda β -adrenerjik ajanlar antikolinerjik ajanlara oranla daha fazla bronkodilatasyon yaptığı gösterilmiştir (28,29).

B- Havayolları Rezistansı ve İletimi: Astma atağının şiddetinin belirlenmesinde kullanılan bir parametre de havayolları rezistansıdır (Raw). Raw bir vücut pletismografında kısa-kesik solunmayla elde edilen alveol ve ağız basıncı arasındaki farkın akım hızına bölünmesiyle elde edilmektedir. Havayolu iletimi (Gaw) ise Raw'ın resiprokudur. Gaw'ın FRC'ye bölünmesiyle elde edilen sGaw ise daha hassas bir parametre olarak nitelendirilmektedir (30).

$$Raw = \frac{Palv - Patm}{V}$$

Pulmoner rezistansın %90'ı havayolları, %10'u ise doku rezistansından oluşmaktadır, dolayısıyla Raw ölçümü total rezistans hakkında da yeterli bilgi verebilir. Havayolları rezistansı bronş çapının belirlenmesinde oldukça duyarlıdır. Normal şartlarda hava akımına karşı oluşan rezistansın büyük kısmı ekstratorasik ve intratorasik santral havayollarına aittir. Periferik havayolları rezistansı ise total değer ancak %10-20'sini oluşturur (30). Astmalılarda ise periferik rezistansın belirgin derecede arttığı saptanmıştır. Örneğin hafif dereceli astmada FEV1'de önemli bir düşme olmadığı halde periferik rezistans normal kişilere oranla 7 kez arttığı, iletimin ise

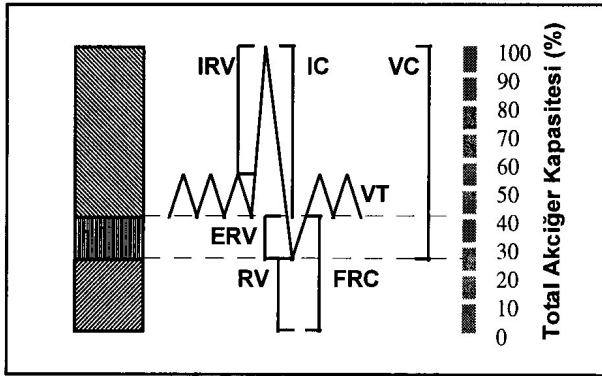
azaldığı gösterilmiştir (31). Astmada rezistans artışının belirgin olması havayolu duvarı kalınlaşması ve düz kas kılcalmasının birbirini potansiyalize etmesine bağlıdır (30). Havayollarında erken kapanma meydana gelmesinin de periferik rezistans artışını etkileyebileceği ileri sürülmüştür (31).

Son yıllarda zorlu ossilasyon tekniğiyle total solunum sistemi rezistansı (Rrs) de ölçülebilmektedir. Bu ölçüm havayolu, akciğer dokusu ve göğüs duvarı rezistanslarının tümünü kapsamaktadır (3). Rrs ile Raw arasında kuvvetli bir korelasyon bulunmaktadır. Astmalı hastalarda Rrs artar, ancak frekansa bağımlı komponenti azalır. Yapılan bir çalışmada astmada Rrs artışının kronik bronşit ve amfizeme oranla daha fazla olduğu gözlenmiştir (32). Bu çalışmada ortaya konulan bir başka özellik ise Raw'ın amfizemlilerde bronşitli veya astmalı hastalara göre daha düşük bulunmasıdır.

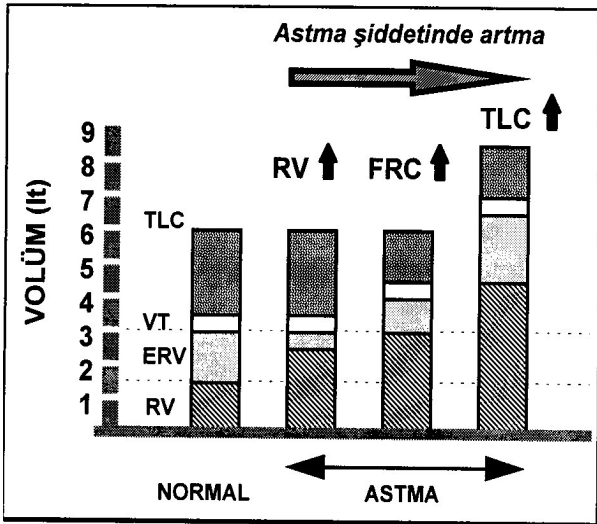
Rezistans ölçümlerinin en önemli avantajı zorlu ekspirasyon veya inspirasyon manevralarını gerektirmemeleridir. Ancak bu ölçümler için pahalı ve detaylı cihazlara gereksinim bulunmaktadır (3).

C- Akciğer Volümleri, Hiperinflasyon ve Komplians: Normal şartlarda akciğer volümleri akciğer parenkimi ve göğüs duvarının elastik recoil güçleri arasındaki denge ve solunum kaslarının gücü ile belirlenmektedir. Nisbeten büyük akciğer volümleri düzeyinde akciğerin küçülmeye yönelik elastik gücü göğüs duvarının genişlemeye yönelik elastik gücünden daha fazladır. Buna karşılık küçük akciğer volümleri düzeyinde, göğüs duvarının dışarı doğru olan elastik gücü akciğerin elastik gücünden daha fazladır. Total akciğer kapasitesi düzeyinde, yani akciğerler maksimum hava ile doluyken ekspiratuar yönde hareket eden akciğer ve göğüs duvarı elastik güçleri maksimum inspiratuar kas güçleriyle dengelenmiştir. Rezidüel volüm düzeyinde, yani derin ekspirasyonun bitiminde ise akciğerleri genişletmeye yönelik elastik güçler (çoğunlukla da göğüs duvarı elastik recoili) maksimum ekspiratuar kas güçleriyle dengelenmiş durumdadır. Fonksiyonel rezidüel kapasite düzeyinde, yani normal ekspirasyonun sonlandığı noktada ise ekspirasyona yönelik akciğer elastik recoili ve inspiratuar yönde hareket eden göğüs duvarı elastik recoil güçleri arasında tam bir denge bulunmaktadır (1,33) (Şekil 9).

Akut astma atağında havayolları mekaniğinde meydana gelen değişimler akciğer volümlerini de etkiler. Genellikle hava hapsi ve rezidüel volüm artışıyla karakterli hiperinflasyon gelişir. RV, FRC ve ileri derecede obstrüksiyonu olan olgularda da TLC artar, ancak bu değişiklikler çoğunlukla reversibildir (19 ,33,34,35). (Şekil 10).



Şekil 9. Sağlıklı bireyde total akciğer kapasitesi ve alt volümleri. (VC: vital kapasite, IC: inspiratuar kapasite, IRV: inspiratuar yedek hacim, ERV: ekspiratuar yedek hacim, VT: tidal volüm, RV: rezidüel volüm, FRC: fonksiyonel rezidüel kapasite).



Şekil 10. Astmalı hastalarda obstrüksiyonun şiddetine göre volümlerde ortaya çıkan değişikliğin normal birey ile karşılaştırılması: Hafif şiddetli hastalıkta sadece RV artışı olurken atağın şiddeti arttıkça FRC ve TLC'de de artış ortaya çıkmaktadır.

Blackie ve ark. posteroanterior ve lateral grafiyer kullanarak uyguladıkları planimetrik yöntemle akut atak döneminde TLC'nin arttığını, atak dışında ise TLC'nin normal olduğunu göstermişlerdir (34). Bilgisayarlı tomografi (BT) ve yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) incelemelerinde astmalılarda özellikle ekspirasyonda düşük attenuasyon alanları şeklinde hava hapsi varlığı gösterilmiştir. Özellikle ekspirasyonda YRBT ölçümleriyle FRC ve RV arasında pozitif, FEV1 ile negatif korelasyon saptanmıştır (36).

Akciğerlerin elastik özellikleri statik komplians (Cst) ölçümleriyle değerlendirilmektedir. Komplians bir

birim transpulmoner basınç değişmesine karşı oluşan volüm değişikliği olarak tanımlanır. Transpulmoner basınç hava akımının sıfır olduğu noktada plevra ve ağız basınçları arasındaki fark olup özofagus 1/3 alt bölümüne yerleştirilen balonlu kateter yardımıyla ölçülmektedir. Solunum sırasında elde edilen kompliansa ise dinamik komplians (C_{dyn}) adı verilir ve solunum frekansına bağlı olarak değişmesi (C_{dyn}/f) obstrüksiyonun değerlendirilmesinde yararlı olur (19).

Elastik recoilün azaldığı durumlarda basınç-volüm eğrisi sola kayar ve C_{st} artar (19,37). Astmada elastik recoil kaybının inflamatuvar süreç ve kronik hiperinflasyon sonucunda geliştiği ileri sürülmüştür (37). Akciğer recoil basıncı maksimum ekspiratuar akım ve havayolu iletiminin (Gaw) ana belirleyicilerinden biridir. Zapletal ve ark. astmalı hastalarda komplians ölçümlerinin de akciğer parenkimi ve havayolu arasındaki ilişkinin ortaya konulması bakımından değerli bilgiler vereceği görüşünü savunmuşlardır (37). FEV1'in normal olduğu astmalılarda C_{dyn}/f azalma ortaya çıkabilmektedir. Özellikle sigara içmeyen astmalılarda C_{dyn}/f oldukça duyarlı bir gösterge olarak kabul edilmektedir. Bir çalışmada FEV1'in % 72'nin altında, RV'nin % 152'nin üzerinde olduğu yani hava hapsinin bulunduğu olgularda elastik recoil'in azaldığı saptanmıştır. Bronkodilatör uygulamasından sonra ise hava hapsinin azalması nedeniyle elastik recoil basıncı artmaktadır (22).

D- Ventilasyon-Perfüzyon İlişkisi ve Gaz Alış-Verişi: Normal şartlarda pulmoner gaz alış-verişi ventilasyon ve perfüzyon arasındaki dengeyle sağlanmaktadır. Ayakta iken, her bir ünite akciğer volümüne düşen perfüzyon apeksten tabana doğru yer çekiminin etkisiyle artar. Apekte ise kan akımı yoktur. Yatar pozisyonda apekte kan akımı artar, akciğerin her alanında hemen hemen uniform bir distribüsyon meydana gelir. Ventilasyon da perfüzyon gibi apeksten tabana doğru giderek artar. Akciğerler tarafından oksijenin alınmasını ve karbondioksitin atılmasını belirleyen ana faktör ventilasyon ve perfüzyon arasındaki dengedir (1,19). Normal bireylerde, ayakta ventilasyon / perfüzyon (V'_A/Q') oranı apekte 3, tabanlarda 0.6 olup ortalama 0.8'dir.

Ventilasyonun giderek azaldığı, perfüzyonun ise devam ettiği durumlarda V'_A/Q' oranı azalır, PaO₂ azalırken PaCO₂ da artar (venöz karışım benzeri perfüzyon) (1). Normal şartlarda venöz karışım veya şant etkisi kardiyak output'un %2-3'ünü oluşturur. İleri derecede obstrüksiyonlu olgularda ise % 30 veya daha fazladır (19). Ventilasyonun perfüzyondan daha fazla olduğu alveollerde ise V'_A/Q' oranı artar. Bundan özellikle CO₂ eliminasyonu etkilenir (ölü boşluk benzeri ventilasyon) (1,19).

Astma atağı sırasında oluşan obstrüksiyon uniform değildir. Dolayısıyla ventilasyonun distribüsyonu non-homojendir. Aynı zamanda pulmoner kan akımının distribüsyonu da homojen değildir. Bu durumda inspirasyonla alınan hava akıma karşı rezistansın düşük olduğu alanlara yönelir. Bu alanlar total akciğer alanının % 20-30'unu kapsamakla birlikte ventilasyonun % 80-90'ını karşılarlar. Pulmoner kan akımı da bu alana kaymakla birlikte tam olarak kompanze edemez. Dolayısıyla küçük bir alanda oluşan bu hiperventilasyon hipokapniye ve fizyolojik ölü boşluğun artmasına neden olur. Buna karşılık akciğer alanının % 70-80'inde ventilasyon ve V'_A/Q' oranı azalmıştır. Bunun sonucunda da arteriyel hipoksemi gelişir, alveolo-arteriyel oksijen gradienti de artar (1,19). Asemptomatik hastalarda dahi V'_A/Q' oranında bozulma olabilir (38). Ancak, astmalı hastalarda yapılan perfüzyon sintigrafileri özellikle ventilasyonun azaldığı alanlarda perfüzyonun da bölgesel olarak azalabildiğini göstermiştir. Kan akımındaki bu azalmanın nedeni, belirgin alveoler hipoksinin olduğu alanlarda direkt etkiyle vazokonstriksiyon gelişimi ve alveoler basınç artışı ve distansiyonun indirekt etkisiyle de obstrüksiyon oluşması şeklinde açıklanmıştır (19,21).

Arter Kan Gazları: Akut astma atağında arter kan gazlarında gözlenen tipik bulgular hipoksemi, hipokapni ve respiratuar alkalozistir (3,19,39,40,41). Stewart ve ark.nın stabil, normoksemik astmalı hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada histamin ve metakolin ile yapılan provokasyon sonrasında belirgin arteriyel hipoksemi ve desatürasyon geliştiği, bronkodilatör inhalasyonundan sonra ise bu değişikliklerin düzeldiği gözlenmiştir. Bu çalışmada dikkati çeken bir diğer özellik ise histamin inhalasyonu ile solunum paterninin de değişmesi, ekspirasyon ve inspirasyon zamanları ile soluk periodunun (Ttot) artmasıdır. Çoğu olguda hipoksemi kardiak output ve pulmoner venöz oksijen basıncının artırılması yoluyla düzeltilmeye çalışılmaktadır (40,42). Hipoksemi nedeniyle kemoreseptörler aktive olur ve alveoler ventilasyon artırılır. Bu yolla alveoler oksijen basıncı (PAO₂) artırılırken hafif dereceli bir hipokapni de gelişir (40). Bronkokonstriksiyonun solunum paterni üzerine etkileri konusunda çelişkili sonuçlar vardır. Bronkokonstriksiyonun şiddetiyle ilişkili olarak dakika ventilasyonu artabilir, azalabilir veya değişmeden kalabilir (1,19,42). Hiperventilasyon solunum işini arttırarak respiratuar kas yorgunluğuna neden olabilir. Özellikle de ileri derecede obstrüksiyonu bulunan olgularda solunum kas yorgunluğuyla birlikte alveoler hipoventilasyon gelişir, bunun sonucunda da hiperkapni ve respiratuar asidozis tabloya eklenebilir. Ventilatuar kontrol mekanizmalarında bir patoloji olduğunda da alveoler hipoventilasyon görülebilir (19). V'_A/Q' eşitsizliği hiperkapniyi daha da arttırır. FEV1 < % 20 olan olgularda hiperkapni gelişebilmektedir (40).

Solunum kaslarının aşırı çalışması, doku hipoksisi ve intrasellüler alkalozis laktik asidozis gelişimine sebep olur ve ilerlemiş olgularda respiratuar asidozise metabolik komponent de eklenebilir (39,40). Metabolik asidozis gelişimi nadirdir, genellikle erkeklerde ve derin hipoksemisi (PaO₂ < 30-35 mmHg) olan olgularda gözlemlendiği bildirilmiştir (39). Mountain ve ark.nın 170 akut astmalı hasta üzerinde yaptığı bu çalışmada respiratuar alkalozis % 48, respiratuar asidozis % 10, metabolik asidozis % 5.7 oranında gözlenmiştir (39).

Spirometrik Ölçümler ve Kan Gazları Arasındaki İlişki: PaO₂ ve FEV1 arasında pozitif lineer korelasyon, PaCO₂ ile FEV1 arasında ise hiperbolik bir ilişki bulunmaktadır. Ancak FEV1 > 1lt olan olgularda kan gazları parametreleriyle spirometrik ölçümler arasındaki ilişki zayıf bulunmuştur (3,38). Akut, şiddetli astma veya hastalığın daha hafif şekillerinde multipl inert gaz eliminasyon tekniğiyle (MİGET) yapılan çalışmalar V'_A/Q' oranındaki bozulmayla maksimal ekspiratuar akım hızları arasında tam bir korelasyon bulunmadığını göstermiştir (43,44). Yapılan çalışmalarda maksimal akım hızlarının V'_A/Q' oranından daha hızlı düzelebildiği gösterilmiş, ekspiratuar akımda azalma ve gaz alış-verişinin bozulmasının farklı fizyopatolojik mekanizmalar sonucunda geliştiği ileri sürülmüştür. Spirometrik değişmeler büyük ve orta çaplı havayollarında daralmayı yansıtırken gaz alış-verişindeki bozulma ve V'_A/Q' eşitsizliği periferik havayollarındaki değişmelere bağlı bulunmuştur (3,44).

Metakolinle karşılaştırıldığında potent bir inflamatuvar mediatör olan trombosit aktive edici faktör (PAF) inhalasyonu V'_A/Q' eşitsizliğini daha fazla arttırmaktadır. PAF'a bağlı V'_A/Q' eşitsizliğinin havayolu duvarında ödemele ilişkili olduğu ve PAF'ın akut astma atağında gaz alış-verişi üzerinde etkili olduğu da ileri sürülmüştür. Bu bulgulara dayanarak, V'_A/Q' oranındaki değişmelerin havayolu obstrüksiyonundan ziyade havayolu inflamasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (3).

Diffüzyon Kapasitesi: Diffüzyon kapasitesi solunum gazlarının alveolokapiller membrandan bir birim zamanda, belirli bir basınç farkı altında, yüksek basınçtan alçak basınca doğru transferidir. Karbon monoksit diffüzyon kapasitesi (DLCO) akciğer hastalıklarında gaz transferini değerlendirmek amacıyla en fazla kullanılan noninvaziv yöntemdir. Amfizem gibi akciğer parenkim kaybı bulunan, pulmoner fibrozis gibi alveolokapiller membranda yapısal değişmelerin bulunduğu akciğer hastalıklarında ve bazı vasküler hastalıklarda DLCO azalmaktadır. Sol-sağ intrakardiak şantlar, alveoler hemoraji ve polisitemia vera gibi hastalıklarda ise DLCO artar (2,3).

Astmada DLCO normal kalabilir veya ataklar sırasında artabilir (2, 3,45-47). Bu artış akciğerin üst zonlarında perfüzyonun artması ile ventilasyon/perfüzyon oranında düzelme ve geçici olarak pulmoner kapiller volümde artma ile açıklanmıştır (22). Apekslerde perfüzyonun artması iki mekanizma ile olabilir: Pulmoner arter basıncında artma ve/veya bronş obstrüksiyonuna bağlı olarak inspirasyonda plevral basıncın daha fazla negatifleşmesi. Astmada gelişen hipoksemi veya inflamatuvar mediatörlere bağlı olarak ortaya çıkan pulmoner vazokonstriksiyon astmada pulmoner hipertansiyon gelişimine neden olabilir. Aynı zamanda inspirasyonda ortaya çıkan rezistans nedeniyle negatif plevral basıncın artması da pulmoner kapiller volümün artmasını neden olarak DLCO artışına yol açar (22,45,47).

Havayolları obstrüksiyonunun şiddeti arttıkça DLCO da artar, ancak diffüzyon katsayısı (DLCO/VA) sabit kalır veya DLCO'dan daha az oranda artar. DLCO hafif derecede havayolları obstrüksiyonu bulunan astmalılarda dahi kapiller kan akımındaki artışa bağlı olarak artış gösterebilir (46). FEV1'deki düzelmeye birlikte her iki parametre de normale döner. Stabil astmalılar üzerinde yapılan bir çalışmada atopi, hastalık süresi ve spirometrik testlerle korelasyon göstermeksizin DLCO ve DLCO/VA oranında artma gözlenmiştir. Yine bu çalışmada astmalılarda apikal perfüzyonun kontrol grubuna kıyasla arttığı, apikal-bazal perfüzyon oranıyla DLCO arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunduğu gösterilmiştir (45).

DLCO ve spirometrik testler arasında anlamlı korelasyon bulunmaması gaz değişimi ve obstrüksiyon indeksleri arasındaki zayıf ilişki nedeniyledir. Spirometrik indeksler başlıca büyük havayolları obstrüksiyonundan etkilenirken, ödem ve sekresyonla daralan periferik havayolları ventilasyon/perfüzyon dengesizliğine neden olmaktadır. Ekspiratuar akım hızlarında azalma ve gaz değişiminde bozulmaya neden olan fizyopatolojik mekanizmaların farklı olduğuna dair bulgular vardır (3,44,45).

Collard ve ark.na göre başka bir nedene bağlanamayan DLCO artışı astma olasılığını düşündürmelidir. Ayrıca amfizem ve astmanın ayırımında da bu ölçüm kullanılabilir. Buna karşılık, astmalı bir hastada DLCO düşük bulunduğunda anemi veya amfizem, interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner vasküler hastalık gibi vasküler yatakta azalmaya neden olabilecek bir ek patolojinin varlığı araştırılmalıdır (45).

E- Noktürnal Değişmeler: Astmada havayolları obstrüksiyonu diurnal varyasyon nedeniyle sabaha karşı artış göstermektedir. Bunun altında yatan nedenler henüz

belirlenmiş değildir. Gece ev tozu mite ekspozisyonunda artma, gündüzki allerjen maruziyetine karşı geç cevap, gece mukosilyer klirensin bozulması nedeniyle artan mukusa bağlı obstrüksiyon, özellikle uykunun REM dönemiyle bağlantılı bronkokonstriksiyon eğilimi gibi sebepler ileri sürülmüştür. Ayrıca bronş aşırı duyarlılığı ve mediatör salınımı da sirkadian ritim göstermektedir. Gece plasma adrenalin düzeyinde azalma olduğundan PEFR'de maksimum düzeyde azalma meydana gelmektedir. Plasma kortizol düzeyindeki azalma ise adrenalin düzeyindeki azalmayı izleyen 3 saat içinde ortaya çıkmaktadır. Sabaha karşı plasma histamin düzeyinde belirgin artış olmasıyla birlikte PEFR'de yine azalma meydana gelmektedir. Ayrıca sırtüstü yatar pozisyonda astmalılarda Raw belirgin olarak artmakta, hasta oturduğunda ise bu artış hızla düzelmektedir. Noktürnal semptomları olan birkaç olguda pulmoner vasküler rezistans artışı da saptanmıştır. Uyku çalışmaları da astmalı hastaların uykularının normal kişilere oranla daha düzensiz olduğunu ve arteriyel saturasyonun da belirgin olarak azaldığını göstermiştir. Ancak bütün bu noktürnal değişimler KOAH'lı hastalarda gözlenen değişikliklerden daha azdır (21).

Sonuçlar

Kronik inflamatuvar bir hastalık olan astmada paroksizmal ve periodik düz kas kontraksiyonu ve bronş duvarının düz kas hiperplazisi ve hipertrofisi, inflamasyon ve ödemle kalınlaşması sonucunda havayollarında daralma meydana gelmekte ve hava akımına karşı artan rezistans nedeniyle hava iletimi ve maksimal ekspiratuar akım hızları azalmaktadır. Havayollarında inflamasyonun neden olduğu fonksiyonel değişmelerin ortaya konulmasında en uygun yöntem zorlu ekspirasyon manevrası ile elde edilen volümler ve akım hızlarıdır. Bronkodilatöre yanıtın değerlendirilmesi de klinik yaklaşımda önem taşımaktadır. Zorlu spirometrik ölçümlerin normal olduğu olgularda ise havayolu aşırı duyarlılığının değerlendirilmesi ve günlük PEFR takipleri ile diurnal varyasyonun değerlendirilmesi gerekmektedir. Arter kan gazları analizleri akut ataklar sırasında hem hastalığın şiddeti, hem de prognozunun değerlendirilmesi açısından önemlidir. Bu olgularda alveolar arteriyel oksijen gradientinin hesaplanması akciğerlerin gaz alış-veriş fonksiyonunun değerlendirilmesi yönünden gereklidir. Arter kan gazları ile spirometrik testler arasında kuvvetli bir korelasyon bulunmaması bu iki tip fonksiyonel bozukluğun iki ayrı fizyopatolojik mekanizmaya bağlı olduğunu düşündürmektedir. Sigara anamnezi bulunan ve 40 yaşın üzerindeki hastalarda astma ile KOAH'ın ayırımı açısından diffüzyon kapasitesi ölçümleri de yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Cherniack RM. Physiologic diagnosis and function in asthma. *Clin Chest Med* 1995; 16:567-81.
2. Eidelman DH, Irvin CG. Airway mechanics in asthma. In: Busse WW, Holgate ST, eds. *Asthma and Rhinitis*. Boston: Blackwell Scientific Publications. 1995: 1033-43.
3. Rodriguez-Roisin R. Physiological markers of airway inflammation in asthma. *Eur Respir Rev* 1996; 6:19-22.
4. Paré PD. Conference summary. The Thomas L. Petty 37th Aspen Lung Conference: Asthma- Structure and Function. *Chest* 1995; 107(3 Suppl):163-9.
5. Macklem PT. Theoretical basis of airway instability. *Chest* 1995; 107(3 Suppl): 87-8.
6. Hoppin FG. Parenchymal mechanics and asthma. *Chest* 1995; 107(3 Suppl): 140-4.
7. Pride NB, Ingram RH, Lim TK. Interaction between parenchyma and airways in chronic obstructive pulmonary disease and in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:1446-49.
8. Bai TR, Wang ZL, Walker B, Paré PD. Chronic allergic inflammation induces replication of airway smooth muscle cells in vivo in guinea pigs. *Chest* 1995; 107(3 Suppl):93.
9. Wagner EM, Mitzner W. Bronchial vascular engorgement and airflow obstruction. *Chest* 1995;107(3 Suppl):103-4.
10. Moreno RH, Hogg JC, Paré PD. Mechanics of airway narrowing. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:1171-80.
11. Macklem PT. Mechanical factors determining maximum bronchoconstriction. *Eur Respir J* 1989; 2(Suppl 6):516-9.
12. Paré PD, Wiggs BR, James A, Hogg JC, Bosken C. The comparative mechanics and morphology of airways in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:1189-93.
13. Wiggs BR, Bosken C, Paré PD, James A, Hogg JC. A model of airway narrowing in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:1251-58.
14. Black JL. Role of airway smooth muscle. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(2Pt2):52-4.
15. James AL, Paré PD, Hogg JC. The mechanics of airway narrowing in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:242-6.
16. Lockhart A, Dinh-Xuan AT, Regnard J, Cabanes L, Matran R. Effect of airway blood flow on airflow. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:19-23.
17. Yager D, Kamm RD, Drazen JM. Airway wall liquid. Sources and role as an amplifier of bronchoconstriction. *Chest* 1995; 107(3 Suppl):105-10.
18. Persson CGA. Plasma exudation in the airways: Mechanisms and function. *Eur Respir J* 1991; 4:1268-74.
19. McFadden ER. Pulmonary Structure, Physiology and Clinical Correlates in Asthma. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW ,eds. *Allergy. Principles and Practice*. 4th ed. St Louis: Mosby Year Book Inc.. 1993: 672-93.
20. Ruppel G. Pulmonary mechanics. In: *Manual of Pulmonary Function Testing*. 5th ed. St.Louis: Mosby Year Book Inc.1991: 39-72.
21. Pride NI. Physiology. In: Clark TJH, Godfrey S, Lee TH, eds. *Asthma*. 3rd ed. London: Chapman and Hall Medical.1992: 27-72.
22. Bates DV. Asthma. In: *Respiratory Function in Disease*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 1989: 214-35.
23. Coates AL, Desmond KJ, Demizio D, Allen PD. Sources of variation in FEV1. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:439-43.
24. NHLBI/WHO Workshop Report. Global Initiative for Asthma. National Heart, Lung and Blood Institute Publication, 1995: 71-74.
25. Fish JE, Peterman VI, Cugell DW. Effect of deep inspiration on airway conductance in subjects with allergic rhinitis and allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 60:41-6.
26. Van Noord JA, Smeets J, Clément J, Van de Woestijne KP, Demedts M. Assessment of reversibility of airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:551-4.
27. Kesten S, Rebeck AS. Is the short-term response to inhaled b-adrenergic agonist sensitive or specific for distinguishing between asthma and COPD? *Chest* 1994; 105:1042-45.
28. Wempe JB, Postma DS, Breederveld N, Alting-Hebing D, Van der Mark TW, Koëter GH. Separate and combined effects of corticosteroids and bronchodilators on airflow obstruction and airway hyperresponsiveness in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89:679-87.
29. Bartu Saryal S, Demirel YS, Keleşoğlu A, Acıcan T. Bronş astımında ipratropium bromide ve salbutamolun etkilerinin karşılaştırılması. *Tüberküloz Toraks* 1992; 40:163-72.
30. Bartu Saryal S, Karabıyıkoglu G, Akkoca Ö, Çelik G. Kronik havayolları obstrüksiyonunda ventilatuar parametrelerle havayolu rezistansı ve iletimi arasındaki ilişki. *Solumun Hastalıkları* 1995; 6:371-82.
31. Wagner EM, Liu MC, Weinmann GG, Permutt S, Bleeker ER. Peripheral lung resistance in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:584-8.
32. Van Noord A, Clément J, Van de Woestijne KP, Demedts M. Total respiratory resistance and reactance in patients with asthma, chronic bronchitis and emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:922-7.
33. Pellegrino R, Brusasco V. On the causes of lung hyperinflation during bronchoconstriction. *Eur Respir J* 1997; 10:468-75.
34. Blackie SP, Al-Majed S, Staples CA, Hilliam C, Paré PD: Changes in total lung capacity during acute spontaneous asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:79-83.
35. Park SS, Stein L, Zelefsky MN. Chest wall configuration assessed at total lung capacity during acute asthma and after recovery. *Lung* 1993; 171:53-7.
36. Newman KB, Lynch DA, Newman LS, Ellegood D, Newell JD. Quantitative computed tomography detects air trapping due to asthma. *Chest* 1994; 106:105-9.
37. Zapletal A, Desmond K, Demizio D, Coates AL. Lung recoil and the determination of airflow limitation in cystic fibrosis and asthma. *Pediatric Pulmonology* 1993; 15:13-8.
38. Wagner PD, Hedenstierna G, Rodriguez-Roisin R. Gas exchange, expiratory flow obstruction and the clinical spectrum of asthma. *Eur Respir J* 1996; 9:1278-82.
39. Mountain RD, Heffner JE, Brackett NC, Sahn SA. Acid-base disturbances in acute asthma. *Chest* 1990; 98:651-5.
40. Cotes JE. Asthma. In: *Lung Function. Assessment and application in Medicine*. 5th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1993: 546-58.
41. Demirel YS, Acıcan T, Saryal S, Keleşoğlu A. Bronş astımı ve kronik bronşitte salbutamol ve ipratropium bromid'in kan gazları üzerine etkisi. *Tüberküloz ve Toraks* 1993; 41(Özel sayı):57-65.

42. Stewart CI, Parker A, Catterall JR, Douglas NJ, Flenley DR. Effect of bronchial challenge on breathing patterns and arterial oxygenation in stable asthma. *Chest* 1989; 95:65-70.
43. Roca J, Rodriguez-Roisin R. Asthma, allergen challenge and gas exchange. *Eur Respir J* 1992; 5:1171-72.
44. Lagerstrand L, Larsson K, Ihre E, Zetterström O, Hedenstierna G. Pulmonary gas exchange. Response following allergen challenge in patients with allergic asthma. *Eur Respir J* 1992; 5:1176-83.
45. Collard P, Njinou B, Nejadnik B, Keyeux A, Frans A. Single breath diffusing capacity for carbon monoxide in stable asthma. *Chest* 1994; 105:1426-29.
46. Stewart RI. Carbon monoxide diffusing capacity in asthmatic patients with mild airflow limitation. *Chest* 1988; 94:332-6.
47. Cotton DJ, Soparkar GR, Graham BL. Diffusing capacity in the clinical assessment of chronic airflow limitation. *Med Clin North Am* 1996; 80:549-64.