

Kronik Bronşitte Bronşial Hiperreaktivitenin; Solunum Fonksiyonları ve Periferik Eozinofili ile İlişkisi

Seher Gökteş*, Sibel Atış**, Bülent Tutluoğlu***, Olgun Gökteş****, Banu Salepçi*****

* Bursa Göğüs Hastalıkları Hastanesi

** Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

*** İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

**** Bursa Ertuğrul Gazi Aile Hekimliği

***** Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği

Kronik bronşit etyopatogenezinde bronşial hiperreaktivite (BHR) büyük olasılıkla rol oynamaktadır. Kronik bronşitte BHR'nin, FEV1 düzeyi, periferik eozinofil sayısı ve sigara içimi ile ilişkisini incelemek amacıyla 10'u kadın 35'i erkek toplam 45 kronik bronşitli hastayı çalışmaya aldık. Kontrol grubu olarak 23 sağlıklı kişi seçtik. Hastaların ayrıntılı anamnezleri alınarak hastalık süreleri ve sigara öyküleri saptandı ve periferik eozinofil sayıları değerlendirildi. Sonra tüm bireylere solunum fonksiyon testleri yapılarak bazal FEV1 düzeyleri tespit edildi ve FEV1'leri en az 1300 ml üzerinde olanlara histamine bronş provokasyon testi yapıldı. Kronik bronşitli hastaların 44'ünde değişik derecelerde BHR saptanmış olup, ortalama PD20 değeri 1.19 mg/ml bulundu. Kontrol grubunda BPT uygulandığında 23 kişiden sadece 3 kişide BHR gelişmişti ve ortalama PD20 değeri 2.18±0.24 idi. Hasta ve kontrol grupları arasında PD20 düşme oranı açısından anlamlı bir fark vardı (p=0.0001). Hasta grubunda, BHR oranı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti. Hasta grubunda BHR derecesi ile FEV1, yaş, cinsiyet ve sigara içme durumu arasında bir ilişki bulunmadı. Hastalık süresi 10 yıldan fazla olanlarda, daha az olanlara göre BHR hafif derecede daha fazla idi (p=0.058). Sigara içme durumu 30 paket/yıldan daha fazla olanların BHR dereceleri daha şiddetliydi (p=0.04).

Sonuç olarak, hemen tüm kronik bronşitli hastalarda belirgin derecede nonspesifik BHR saptanmıştır. Bu hiperreaktivitenin derecesi FEV1 düzeyi ile ilişkili bulunmazken, sigara içimi ve hastalık süresiyle ilişkili olarak artmaktadır. *Akciğer Arşivi: 2001; 1: 11-16.*

Anahtar Kelimeler: Kronik bronşit, bronşial hiperreaktivite, akciğer fonksiyonu, sigara, periferik eozinofili.

SUMMARY

Bronchial Hyperreactivity in Chronic Bronchitis; Relation To Lung Function and Peripheral Eosinophilia

Bronchial hyperreactivity have generally a role in chronic bronchitis. The aim of the study was to investigate the bronchial hyperreactivity in chronic bronchitis and the relationship between BHR and FEV1, peripheral eosinophilia and smoking. We included in the study 45 patients with chronic bronchitis and 23 healthy control subjects.

Their clinical history about cigarette smoke and duration of disease was obtained, peripheral eosinophilia was measured, and pulmonary function test was performed to determine the baseline FEV1. Then, bronchial provocation challenges with histamine were performed in subjects with the level of FEV1 more than 1300 ml. We found 44 of patients with chronic bronchitis have an increased bronchial hyperreactivity. The mean of PD20 was found as 1.19 mg/ml. Three control subjects had an increased BHR and the mean of PD20 2.18±0.24. The difference was statistically significant. No correlation was found between the degree of airway responsiveness and baseline FEV1, age, sex and smoking status in study group. BHR was more severe in patients who had a more than 10 years of disease duration and a more than 30 pack./years cigarette history than the others (p=0.058, p=0.04). We concluded that patients with chronic bronchitis have an increased bronchial hyperreactivity, but his reactivity was not correlated with the level of FEV1. In addition, our results suggested that bronchial hyperreactivity was increased with the duration of disease and duration of smoke history.

Archives of Pulmonary: 2001; 1: 11-16.

Key Words: Chronic bronchitis, bronchial hyperreactivity, lung function, peripheral eosinophilia, cigarette smoke.

Yazışma Adresi: Dr.Sibel Atış, Mersin Üniv. Tıp Fak. Hastanesi Göğüs Hastalıkları ABD, 33070, Mersin satis@mersin.edu.tr

Giriş

KOAH, kronik bronşit veya amfizem nedeniyle oluşan hava akımı sınırlaması ile karakterize bir hastalık durumu olarak tanımlanmakta ve beraberinde bronşial hiperreaktivitenin bulunabileceğinden bahsedilmektedir. Kronik bronşit ise diğer öksürük nedenlerinin ayrıldığı bir hastada, ardı ardına 2 yıl boyunca her yıl 3 ay devam eden kronik prodüktif öksürüğün varlığı şeklinde tanımlanır. Kronik bronşit genelde kronik hava akımı obstrüksiyonu ile birlikte olmasına karşın hava akımı sınırlılığı olmadan da görülebilir (1). Nonspesifik bronşial hiperreaktivite, hava yollarının çeşitli fiziksel, kimyasal ve farmakolojik uyarılara artmış bronko-konstrüktör cevabı olarak tanımlanabilir (2,3). Önceleri astmanın tanı koydurucu bir özelliği olarak bilinmesine rağmen allerjik rinitli hastalarda, ÜSYE geçirenlerde, sigara içenlerde, KKY'de ve hatta normal kişilerde bile bronşial hiperreaktivite (BHR) görüldüğü bildirilmiştir (4,5). KOAH hastalarında nonspesifik bronşial hiperreaktivite varlığından bahsedilmekle (52,3,6-9) birlikte, BHR'nin KOAH gelişimindeki rolü henüz tartışmalıdır. KOAH'da görülen havayolu aşırı cevaplılığın derecesinin indirekt olarak hastalığın şiddeti ile ilişkisi olduğu öne sürülmüştür (2,3). Bronş aşırı duyarlılığının KOAH için gerçek bir risk faktörü mü, yoksa sigara ile ilgili gelişen akciğer hastalığının bir sonucu olarak mı ortaya çıktığını ayırmak zordur.

Bu çalışmada kronik bronşitli hastalarda BHR'nin yaş, cinsiyet, hastalık süresi, semptomlar, sigara içim, kan eozinofil düzeyi v e bazal akciğer fonksiyonlarıyla ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza alınan hastalar, Haziran-Ekim 1996 tarihleri arasında, Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran stabil KOAH'lı hastaların arasından seçilmiştir. ATS kriterlerine göre, kronik bronşit tanısı almış 45 (10 kadın, 35 erkek) hasta çalışmamıza alınmıştır. Kontrol grubu olarak toplam 23 (11 kadın, 12 erkek) sağlıklı kişi seçilmiştir. En az 2 yıldır kronik bronşit nedeniyle takip ve tedavi altında olan bu hastanın son 4 hafta içinde akut bir alevlenme veya bir

solunum yolu enfeksiyonu geçirmiş olmamasına, ek başka bir hastalıklarının olmamasına v eson 48 saat içinde ilaç kullanmıyor olmalarına dikkat edildi. Kontrol grubuna alınan kişilerin son 4 hafta içinde bir solunum yolu enfeksiyonu geçirmiş olmamasına ve atopik bir hastalık anamnezleri olmamasına dikkat edildi. Hastaların ayrıntılı anamnezleri alınarak hastalık süreleri, hastalık başlangıç yaşları ve sigara anamnezleri saptandı. Daha sonra hastalardan alınan kan örneklerinden hazırlanan periferik yaymalar Giamza ile boyanarak eozinofil sayısı değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubundaki bireylere Jaeger pnemoscreen spirometreyle, solunum fonksiyon testleri yapılarak bazal FEV1'leri tespit edildi ve FEV1'leri en az 1300 ml üzerinde olan hastalara Mefar MB3 d ozimetre kullanılarak dozimetre metodu (2) ile histaminle bronş provokasyon testi yapıldı. Bireylere önce sulandırıcı, sonra 0.04 mg/ml'den başlayan ve giderek artan dozlar da test solüsyonu inhale ettirildi. Hastalara 5 saniye süresince aerosol nebulizatörden inhale ettirildi. Dozlar 5 dakika aralarla verildi. FEV1 her inhalasyondan 30 ve 90 saniye sonra ölçüldü. FEV1'de % 20 veya daha fazla düşmeye yol açna histamin konsantrasyonu (PD20) tespit edildi.

İstatistiksel değerlendirmelerde, NCSS paket programı yardımıyla, bağımsız gruplar için t testi, tek yönlü ANOVA, Pearson Korelasyon testi, Fisher Exact test kullanıldı. 0.05'den küçük p değerleri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hasta grubunun yaş ortalaması 49.82±7.48 (38-67), kontrol grubunun 41.82±5.20 (27-58) idi. Hastaların % 78'i erkek iken % 22'si kadın idi.

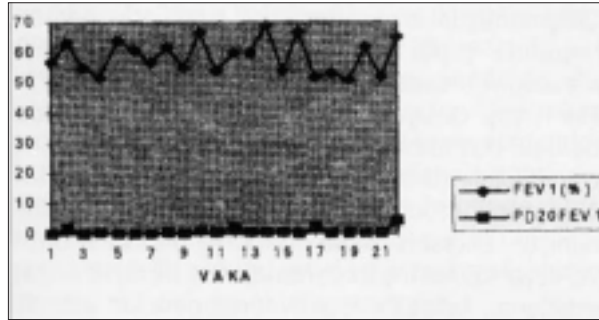
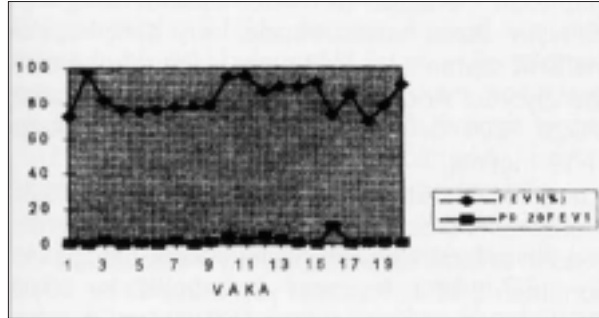
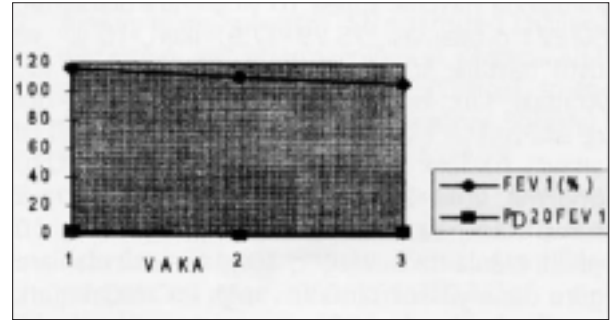
Hastalar FEV1'lerine göre değerlendirildiğinde ERS sınıflamasına göre çoğunluğunda orta derecede hava yolu obstrüksiyonu söz konusuydu. 22 hastada orta derecede hava yolu obstrüksiyonu (FEV1=%50-69), 20 hastada ise hafif derecede hava yolu obstrüksiyonu (FEV1<% 70) mevcuttu. 3 hastanın FEV1 değerleri % 73, 17±17.26 (%51-117) idi.

Bronkoprovokasyon testi (BPT) uygulandığında, sadece bir kişide BHR görülmedi. Diğer hastalarda çeşitli derecelerde BHR gözlemlendi. Hastalar PD20 derecelerine göre sınıflandırıldığında (2,3), şiddetli

Tablo 1: Kronik Bronşitli Hastaların BHR Dereceleri ve FEV1 ile İlişkisi

BHR derecesi	Ortalama PD20 (mg/ml)	Ortalama % FEV1	p*
Şiddetli (n=7)	0.0574±0.0055	57.14±5.27	>0.05
Orta (n=25)	0.433±0.341	73.12±15.51	>0.05
Hafif (n=12)	2.88±0.88	82.58±19.77	>0.05
Önemsiz (n=1)			

*Pearson korelasyon analizine göre

**Şekil 1: Orta derecede havayolu obstrüksiyonu olan hastalarda % FEV1 ile BHR ilişkisi.****Şekil 2: Hafif derecede havayolu obstrüksiyonu olan kronik bronşitli hastalarda % FEV1 ile BHR ilişkisi.****Şekil 3: Normal FEV1 düzeyi olan kronik bronşitli hastalarda % FEV1 ile BHR ilişkisi.**

BHR (0.03-0.125 mg/dl) 7 hastada saptanmış olup, PD20 değerleri 0.052-0.068 mg/ml (ortalama 0.057±0.005) arasındaydı. 25 hastada orta derecede BHR (0.125-1.98) saptanmış olup, bunların PD20 değerleri 0.13-1.17 mg/ml (ortalama 0.433±0.341) arasında değişiyordu. 12 hastada ise hafif derecede BHR (2-7.99) mevcut olup, bunların PD20 değerleri 2.05-4.48 mg/ml (ortalama 2.88±0.88) arasındaydı. Tüm vakalar için ortalama PD20 değeri 1.19±1.62 (0.052-4.48 mg/dl) olarak bulunmuştur. Kronik bronşitli hastalarda PD20 ile % FEV1 arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p>0.05) (Tablo 1). Kontrol grubuna BPT uygulandığında 23 kişiden

sadece 3 kişide BHR saptandı. Hasta grubunun ortalama PD20 değeri 1.19±1.62 iken kontrol grubunun 2.18±0.24 idi. Fisher kesinlik testine göre, hasta ve kontrol grupları arasında PD20 düşme oranı açısından anlamlı bir fark vardı (p=0.0001). Hasta grubunda, BHR oranı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti.

Hastaların % FEV1 ile PD20 ilişkisine baktığımızda orta derecede hava yolu obstrüksiyonu olan hastaların (ortalama %FEV1=58.72±5.62) ortalama PD20 değeri 0.691±1.09 mg/ml idi. Pearson korelasyon testine göre %FEV1 ile PD20 arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p>0.05) (Şekil 1). Hafif derecede havayolu obstrüksiyonu olan hastaların PD20 değeri 1.78±2.39 mg/ml idi. Bu hastalarda % FEV1 ile PD20 arasında bir ilişki bulunamadı (p>0.05) (Şekil 2). % FEV1 normal olanlarda (ortalama % FEV1=111.33±5.5) PD20 ortalama değeri 1.7±1.31 mg/ml idi. Bu hasta grubunda da %FEV1 ile PD20 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0.05) (Şekil 3).

Hastaların yaşı ile PD20 ilişkisine baktığımızda, 55 yaş altı grubun ortalama PD20 değerleri 1.79±1.32 mg/ml iken 55 yaş üstü grupta bu değerler 1.11±1.95 mg/ml şeklindeydi. Aradaki fark anlamlı değildi (p>0.05).

Hastaların cinsiyeti ile PD20 ilişkisi incelendiğinde, kadınların PD20 ortalamaları $0.88+0.92$ mg/ml iken, erkeklerinki $1.35+2.03$ mg/ml idi. Aradaki fark anlamlı değildi ($p>0.05$).

Hastalıklar süresinin % FEV1 ve PD20 ile ilişkisine bakıldığında hastalık süresi 10 yıl altında olanlarda, %FEV1 ortalaması, $75.79+17.97$ iken, 10 yıl ve üstü hastalık süresi olanlarda $65.09+12.22$ idi. Aradaki fark, bağımsız gruplar için t testine göre istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.035$). 10 yıl altında hastalık süresi olanlarda ortalama PD209 (mg/ml), $1.44+2.05$ iken 10 yıl ve üstü hastalık süresi olanlarda, $0.63+0.76$ idi. Hastalık süresi 10 yıl altı olanlarda bu değer, 10 yıl ve üstü olanlara göre daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak hafif derecede anlamlı idi ($p=0.058$).

Kronik bronşitli hastaların 25'i sigarayı bırakmış, 14'ü halen sigara içici, 6'sı pasif içici idi. Sigara içme durumuyla, %FEV1 ve PD20 ilişkisi incelendiğinde, sigarayı bırakanlarda ortalama % FEV1 değerleri $71.24+18.18$ iken, içmeye devam edenlerde, $75.92+19.197$, pasif içicilerde $74.83+5.77$ idi. Üç bağımsız grup için tek yönlü ANOVA kullanılarak yapılan değerlendirmede, sigarayı bırakanlarda FEV1 değerleri diğer iki gruba göre daha düşük olmasına rağmen aradaki fark anlamlı değildi ($p>0.05$). Yine ortalama PD20 (mg/ml) açısından değerlendirildiğinde, pasif içicilerde PD20 değeri diğer iki gruba göre daha düşük olmasına rağmen aradaki fark anlamlı değildi ($p>0.05$).

Sigara içme süresiyle %FEV1 ve PD20 ilişkisine bakıldığında, 30 paket/yıl altında sigara öyküsü olanlarda %FEV1 ortalaması $79.36+18.95$ iken 30 paket/yıl ve üstü olanlarda $67.26+13.34$ idi. Bağımsız gruplar için t testine göre aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.02$). Sigaraya daha az maruz kalanlarda ortalama PD20 değerleri $1.83+2.24$ iken, diğer grupta bu ortalama $0.68+1.17$ idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.04$).

Hastaların kan eozinofil düzeyleri, total lökositlerinin % 5 ve üzeri eozinofili olarak değerlendirildiğinde, hastaların sadece 2'sinde eozinofili mevcuttu. Hastaların kan yüzde eozinofil ortalamaları $2.47+1.92$ idi. Hastaların sadece 2'sinde eozinofili saptandığı için bu anlamlı olarak kabul edilmedi ve değerlendirilmeye alınmadı. Kontrol grubunun orta-

lama eozinofil yüzdesi % 2 idi. Hasta ve kontrol grupları arasında eozinofil yüzdesi açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Tartışma

Çalışmamızda kronik bronşitli hastaların hemen hepsinde çeşitli derecelerde olmak üzere BHR mevcudiyeti saptadık. Ancak BHR derecesi ile % FEV1, yaş, cinsiyet, sigara içme durumu arasında bir ilişki bulamadık.

Çeşitli klinik (6-10) ve deneysel çalışmalarda (11-137, kronik bronşitte artmış havayolu cevabı bildirilmiştir. Ericsson (8) ve Yan (10) kronik bronşit ve/veya KOAH'lı şahıslarda artmış bir BHR tespit ettiklerini, fakat bu reaktivitenin genelde astmalı şahıslardakinden daha az belirgin olduğunu bildirmişlerdir. Ramsdell ve arkadaşları (7), KOAH tanısı olup, hiç astma hikayesi olmayan 22 hastada yaptıkları metakolin BPT'inde hepsinde BHR saptamışlar. Bizim hastalarımızda 1 kişi hariç hepsinde BHR saptanmıştı. BHR oranı bizim çalışmamıza benziyordu. Ancak onların çalışmasında ortalama PD20 FEV1 değeri daha yüksekti (4.29 'a karşı 1.19 mg/dl).

Lung Health Study adlı çalışmada kadınlardaki nonspesifik bronşial hiperreaktivitenin erkeklerdekinden anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunurken BHR ile hastanın yaşı arasında ise böyle bir bağlantı gözlenmemiştir (14). Hopp ve arkadaşları çalışmalarında, sağlıklı yaşlı insanların genç erişkinlere göre, BHR'ye daha fazla eğilimi olduğunu göstermişlerdir (15).

Çalışmamızda, yaşla FEV1 ve PD20 ilişkisine baktığımızda, 55 yaş altı ile 55 yaş üstü grupta, ortalama % FEV1 ve PD20 değerleri açısından anlamlı fark yoktu. Ayrıca, erkeklerin PD20 değerleri kadınlarinkine göre daha yüksek olmakla birlikte aradaki fark anlamlı değildi.

Sigarayla BHR ilişkisini araştıran çok sayıda çalışmada çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda sigara içimi ile BHR arasında bir korelasyon bulunmazken (6,8,16). Tashkin ve arkadaşları (14) zayıf bir korelasyon bulmuşlardır. Jensen ise sigara içen astımlı ve sigara içen kronik bronşitli hastalarda yaptıkları çalışmada sigara içimi ile BHR arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir (17). İnan ve

arkadaşlarının çalışmasında da sigara içiminin bronşial cevaplılıkla yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (18). Oosterhoff ve arkadaşları (6), sigara içen KOAH'lı ile astmalı grup arasında anlamlı fark bulamazken, sigara içmeyen KOAH'lı ile astmalı grup arasında anlamlı fark bulmuşlardır.

Çalışmamızda, sigara içme durumu ile BHR arasında bir bağlantı bulamadık. Ancak sigara içme süresine göre hastalar gruplandırıldığında, 30 paket/yıl ve üzerinde sigara öyküsü olanlarda, 30 paket/yıl'dan daha az olanlara göre, %FEV1'ler anlamlı olarak daha düşüktü ve aynı zamanda, bu grupta BHR anlamlı olarak daha şiddetliydi. Çalışma grubumuzdaki olguların hepsinde sigaraya maruziyet öyküsü olduğundan BHR'nin sigaraya mı bağlı olduğu ya da hastalık gelişiminin sonucu mu olduğu anlaşılamamıştır.

Genelde kronik bronşit veya KOAH'lılarda yapılan provokasyon çalışmalarının çoğu, BHR derecesinin bazal solunum fonksiyonlarıyla korele olduğunu göstermektedir (6,19).

Çalışmamızda, %FEV1 derecesi ile BHR derecesi arasında bir ilişki bulamadık. Bu yönüyle çalışmamız, Oosterhoff (6) ve Malo (19)'nun sonuçlarına benziyordu. Bu sonuç, kronik bronşitlilerde, BHR'nin hava yolu çapıyla ilişkili olmadığı, hastalığın bir görünümü olduğunu düşündürülebilir.

Kronik bronşitli hastalarımızın, sadece 2'sinde eozinofili saptamıştık. Bu da anlamlı değildi. Lacoste ve arkadaşları, kronik bronşit, KOAH ve astmalı hastalarda, normal şahıslara kıyasla, kan eozinofil düzeylerinde anlamlı artış buldular (20). Jensen ve arkadaşları, astmalı veya kronik bronşitli hastalar ile sağlıklı kişilerde sigara inhalasyonundan sonra saptamış oldukları bronşial hiperreaktivite ile eozinofil düzeyi arasında bir ilişki bulmuşlardır (17).

Sonuç olarak, hemen tüm kronik bronşitli hastalarda belirgin derecede nonspesifik BHR saptanmış olmakla birlikte, bu hiperreaktivitenin derecesi % FEV1 seviyeleri ile ilişkili bulunmadı. Bunun yanında BHR derecesi sigara içimi ve hastalık süresiyle ilişkili olarak artmaktadır. Kronik bronşit gelişiminde bronşial cevaplılığın rolünü daha iyi saptamak için, longitudinal çalışmalara gerek vardır. Bununla birlikte, çalışmalar arasında hava yolu cevaplılığında belirgin değişkenlik olması böylesi değerlendirmeyi zor kılmaktadır.

Kaynaklar

1. American Thoracic Society. ATS Statement. Standards for the diagnosis and care of patients with COPD. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152 (5): 78-121.
2. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. (Official statement of the European Respiratory Society). Eur Respir J, 1993; 6, Suppl. 16: 53-83.
3. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing. (Official statement of the American Thoracic Society, 1999). Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 309-329.
4. Chatham M, Bleeker ER, Smith PL et al. A comparison of histamine, methacholine and exercise airway reactivity in normal and asthmatic subjects. Am Rev Respir Dis 1982; 126: 235-240.
5. Pauwels R, Strategen. Bronchial hyperreactivity. Eur Respir Dis 1982; 117(63): 1-12s.
6. Oosterhoff Y, De Jong JW, Jansen MA, Koeter GH, Postma DS. Airway responsiveness to adenosine 5'-monophosphate in chronic obstructive pulmonary disease is determined by smoking. Am Rev Respir Dis 1993; 147(3): 553-8.
7. Ramsdell JW, Nachtwey FJ, Moser KM. Bronchial hyperreactivity in chronic obstructive bronchitis. Am Rev Respir Dis 1982; 126: 829-32.
8. Ericsson CH, Svartengren M, Mossberg B, Camner P. Bronchial reactivity, lung function, and serum immunoglobulin E in smoking-discordant monozygotic twins. Am Rev Respir Dis 1993; 147(2): 296-300.
9. Verma VK, Cockcroft DW, Dosman JA. Clinical investigations: Airway responsiveness to inhaled histamine in chronic obstructive airways disease. Chronic bronchitis vs emphysema. Chest 1988; 94: 457-61.
10. Yan K, Salome CM, Woolcock AJ. Prevalence and nature of bronchial hyperresponsiveness in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1985; 132: 25-29.
11. Long NC, Martin JG, Pantano R, Shore SA. Airway hyperresponsiveness in a rat model of chronic bronchitis: role of C fibers. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155(4): 1222-9.
12. Shore S, Kobzik L, Long NC, et al. Increased airway responsiveness to inhaled methacholine in a rat model of chronic bronchitis. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151(5): 1931-8.

13. Hernandez A, Daffonchio L, Brandolini L, Zuccari G. Effect of a mucoactive compound (CO 1408) on airway hyperreactivity and inflammation induced by passive cigarette smoke exposure in guinea-pigs. *Eur Respir J* 1994;7(4): 693-7.
14. Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER, et al. The Lung Health Study. Airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 301-310.
15. Hopp Rj, Bewtra AK, Watt GD, Nair NM, Townley RG. Genetic analysis of allergic disease in twins. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 265-270.
16. Rijken B, Schouten jP, Weiss ST, Speizer FE. The relationship between airway responsiveness to inhaled histamine and pulmonary function level in a random population sample. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 826-832.
17. Jensen EJ, Dahl R, Steffğensen F. Bronchial reactivity to cigarette smoke; relation to lung function, respiratory symptoms, serum-immunoglobulin E and blood eosinophil and leukocyte counts. *Respir Med* 2000; 94: (2): 119-127.
18. İnan A, Yılmazkaya Y. Astma, Aşırı Bronşial Cevap ve Düşük FEV1 ile Kronik Öksürük ve Sigara Arasındaki İlişki. *Solunum* 1994; 19: 140-146.
19. Malo JL, Pineau L, Cartier A, Martin RR. Reference values of the provocative concentrations of methacholine that cause 6% and 20% changes in forced expiratory volume in one second in a normal population. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 8-11.
20. Lacoste JY, Bousquet J, Chanez P, Vyve TV, et al. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma, chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy clin Immunol* 1993; 92 (4): 537-548.