

ASTIM VE/VEYA ALERJİK RİNİT SEMPTOMLARI VARLIĞINDA BRONŞ PROVAKASYON TESTİ VE SONUÇLARI İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

Sevda Şener CÖMERT, Ali FIDAN, Nesrin KIRAL, Gülşen SARAÇ, Banu SALEPÇİ

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği

Bronşiyal aşırı duyarlılık, bronşiyal astımın temel özelliklerinden biri olmakla birlikte alerjik rinit varlığında da önemi olduğu düşünülmektedir. Nonspesifik bronş provakasyon testi (BPT) ilgili semptomların ayırıcı tanısında kullanılan yöntemlerden biridir. Çalışmamızda, kliniğimizde yapılan BPT'leri ve sonuçları ile ilişkili faktörleri saptamayı amaçladık. Kliniğimizde 2008 yılında BPT uygulanan 67 olgunun kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik bilgileri, solunum fonksiyon testleri, deri *prick* testleri, periferik eozinofili ve total IgE düzeyleri kaydedildi ve sonuçlar BPT sonuçları ile karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler için ki-kare ve korelasyon testleri kullanıldı, $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi. Çalışmaya dahil edilen olguların yaş ortalaması $34,4 \pm 13,4$ olup 23'ü (%34,3) erkek, 44'ü (%65,7) ise kadın idi. Nefes darlığı ve kronik öksürük 43'er (%64,2) olgu ile en sık semptom olup hırıltılı solunum 28 (%41,8), hapsirme-burun akıntısı ise 20 (%29,9) olguda mevcuttu. BPT 13 (%19,4) olguda pozitif ve BPT pozitifliği ile yaş, cinsiyet, FVC, FEV1, PEF ve total IgE düzeyi arasında korelasyon bulunmazken deri *prick* testi pozitifliği ($r=0,454$, $p < 0,001$) ve periferik eozinofili ($r=0,497$, $p=0,014$) ile anlamlı korelasyon bulundu. Yine nefes darlığı ve kronik öksürük varlığı ile BPT pozitifliği arasında anlamlı ilişki yok iken hırıltılı solunum ve hapsirme-burun akıntısı ile istatistiksel düzeyde anlamlı ilişki (sırasıyla $p=0,006$ ve $p=0,005$) mevcuttu. Sonuç olarak, sadece astımda değil, alerji ve rinit semptomları varlığında da bronşiyal aşırı duyarlılık düşünülmelidir.

Anahtar Sözcükler: Astım; alerjik rinit; bronş provakasyon testi.

BRONCHIAL CHALLENGE TEST AND RELATED FACTORS IN THE PRESENCE OF ASTHMA AND/OR ALLERGIC RHINITIS SYMPTOMS

Although bronchial hyperresponsiveness is one of the main features of asthma, its presence is thought to be important in allergic rhinitis. Bronchial challenge test (BCT) is a procedure used in the differential diagnosis of symptoms related to these diseases. The aim of this study was to determine the BCTs performed in our clinic and factors related to their results. The records of 67 patients who underwent BCT in our clinic in 2008 were retrospectively analyzed. Their demographic properties, pulmonary function tests, skin prick tests, peripheral eosinophilia, and total IgE levels were recorded and compared with BCT results. Chi-square and correlation tests were used in statistical analysis. The mean age was 34.4 ± 13.4 ; 23 (34.3%) were male and 44 (65.7%) were female. Dyspnea and chronic cough were equal in frequency and were the leading symptoms ($n=43$, 64.2%), followed by wheezing ($n=28$, 41.8%) and sneezing ($n=20$, 29.9%). BCT was found to be positive in 13 (19.4%) of the cases. BCT positivity was correlated with skin prick test positivity ($r=0.454$, $p < 0.001$) and peripheral eosinophilia ($r=0.497$, $p=0.014$), while there was no correlation with age, gender, forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in 1 second (FEV1), peak expiratory flow (PEF) and total IgE levels. There was also no relationship between BCT positivity and the presence of dyspnea or chronic cough, while a statistically significant relationship was found between BCT positivity and presence of wheezing ($p=0.006$) or sneezing-nasal discharge ($p=0.005$). Bronchial hyperreactivity must be considered not only in bronchial asthma but also in the presence of allergy and rhinitis.

Key Words: Asthma; allergic rhinitis; bronchial challenge test.

Başvuru tarihi: 20.11.2008 **Kabul tarihi:** 1.12.2008

İletişim: Dr. Sevda Şener Cömert, Pembe Köşk Sok., Emek Apt., No: 16, Da: 14, Kadıköy, İstanbul.

Tel: +90 - 216 - 441 39 00 **e-posta:** sevdasener2@yahoo.com

Rinit, nazal mukozanın enflamasyonu ve bunun sonucunda ortaya çıkan hapşırma, burun akıntısı, kaşıntısı ve tıkanıklığı gibi semptomları ifade eder.^[1] Alerjik rinitin toplumda giderek artan sıklıkta görüldüğü ve prevalansının yaklaşık %10 olduğu bildirilmiştir.^[1-4] Alerjik rinit ile astım arasındaki sıkı ilişki bilinmektedir.^[5-7] Alerjik rinit, astım gelişimi için risk oluşturmada ve astım gelişimine öncülük edebilmektedir.^[8] Astım gelişme riski, alerjik rinitli hastalarda normal nüfusa oranla üç kat daha fazladır.^[6] Alerjik rinitli hastaların %38'inde astım semptomları gelişebilirken, astımlı hastaların da %78'inde nazal semptomlara rastlanabilir.^[9]

Alerjik rinit ve astım arasındaki ilişkiyi açıklayan üç mekanizma üzerinde durulmaktadır. Bunlar; nazobronşial refleks, enflamatuvar hücrelerin veya mediyatörlerin burundan postnazal akıntı ile alt hava yollarına ulaşması ve son olarak da enflamatuvar hücrelerin ve/veya mediyatörlerin nazal yolla absorbe olarak sistemik dolaşıma geçmesi ve sonunda akciğerlere ulaşmasıdır.^[1,9,10]

Astım ve alerjik rinit, eozinofilik enflamasyon ile kendini gösterir. Eozinofiller aktive oldukları zaman bronş epitel hücrelerinde hasar oluşturan, en önemlisi eozinofilik katyonik protein (ECP) olan, proteinler serbestleştirirler. Serum ECP seviyeleri ile alerjik enflamasyonun şiddeti arasında paralellik vardır.^[11]

Astımda hava yollarındaki enflamasyon bronş hiperreaktivitesine (BHR) neden olmaktadır. Bu nedenle BHR hastalık aktivitesinin dolaylı bir göstergesidir. Astım semptomlarına sahip olmayan alerjik rinitli hastalarda da BHR olabilmektedir. Literatürde alerjik rinit ile nonspesifik bronş hiperreaktivitesi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar alınmıştır.^[11]

Bronşiyal aşırı duyarlılık bronşiyal astımın temel özelliklerinden biri olmakla birlikte, alerjik rinit varlığında da önemi olduğu düşünülmektedir ve nonspesifik bronş provakasyon testi (BPT) ilgili semptomların ayırıcı tanısında kullanılan yöntemlerden biridir.

BPT astımı düşündüren semptomları ve öyküsü olan, ancak solunum fonksiyon testleri ile hava

yolu tıkanıklığı gösterilemeyen olgularda hava yolu aşırı duyarlılığını saptamak amacıyla uygulanan, tanıya yardımcı bir testtir.^[12,13] Duyarlılığı yüksek olmakla birlikte özgülüğü oldukça düşüktür. Bu nedenle astım tanısı koydurmaktan çok tanıyı dışlamak için kullanılmalıdır.^[13] Astım dışında alerjik rinit, kistik fibrozis, bronşiektazi ve kronik obstrüktif akciğer hastalığında da BPT pozitif olabilmektedir.^[13-18]

Bu çalışmada, kliniğimizde bronş provakasyon testi uygulanan olguların semptomları, tanıları ve ilişkili faktörler incelendi.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2008-Kasım 2008 tarihleri arasında Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği Solunum Fonksiyon Testi Laboratuvar'ında bronş provakasyon testi uygulanan 67 olgu alındı. Olguların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Demografik bilgilere ek olarak semptomlar, solunum fonksiyon testleri, deri *prick* testi, periferik eozinofili ve total IgE düzeyine ait veriler incelendi.

Bronş hiperreaktivitesini değerlendirmek üzere metakolin nonspesifik bronş provakasyon testi (BPT) yapıldı. Olguların bazal FEV1 düzeyleri beklenenin %80'ine eşit veya üzerinde ise bronş provakasyon testi yapıldı. Solunum fonksiyon testlerinin yapılmasında Vimax 22 spirometre cihazı (Sensor Medics, USA) kullanıldı. Bazal FEV1 değeri ölçüldükten sonra metakolin solüsyonu dozimetre ile inhale ettirildi. BPT *American Thoracic Society*'nin (ATS) metakolin provakasyon testi kılavuzuna uygun olarak yapıldı.^[19] FEV1'de %20 azalmaya yol açan provakatif konsantrasyon (PC20) 8 mg/ml'nin altında ise bronş hiperreaktivitesi pozitif olarak kabul edildi.

Deri *prick* testi, Avrupa Alerji ve Klinik İmmüno-loji Akademisi'nin önerilerine uygun olarak uygulandı.^[20] Panelde ev tozu akarları (*Dermatophagoides farinae* ve *Dermatophagoides pteronyssinus*), hububat poleni karışımı, ot poleni karışımı, ağaç polenleri, yabani otlar, ağaç poleni karışımları, kedi ve köpek epitel, *Aspergillus fumigatus*, hamamböceği, zeytin ağacı ve *Alternaria alternata* mevcuttu (Stallergenes, Milan, İtalya).

Tüm olguların periferik kanlarında serum total IgE düzeyleri ile periferik yayma yapılarak periferik eozinofililerine bakıldı.

İstatistiksel analizler “SPSS for Windows 9.0” programı ile ki-kare ve korelasyon testleri kullanılarak yapıldı. $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil olan 67 olgunun 23’ü (%34,3) erkek, 44’ü (%65,7) kadın olup, yaşları 14 ile 49 ($34,4 \pm 13,4$) arasında idi. Nefes darlığı, kronik öksürük, hırıltılı solunum ve hapşırma-burun akıntısı yakınmalarından en az birinin varlığı nedeniyle BPT yapıldığı görüldü. Nefes darlığı ve kronik öksürük 43’er (%64,2) olgu ile en sık semptom olup, hırıltılı solunum 28 (%41,8), hapşırma-burun akıntısı ise 20 (%29,9) olguda mevcuttu. Olguları 24’ünde (%37,3) tek bir semptom varken, 4 (%6,0) olguda ise sorgulanan semptomların tümünün olduğu görüldü (Şekil I).

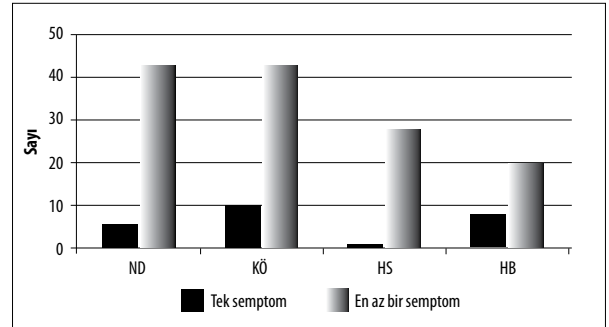
BPT 13 (%19,4) olguda pozitifliği. BPT pozitifliği ile yaş, cinsiyet, FVC, FEV1, PEF ve total IgE düzeyi arasında korelasyon bulunmazken; BPT pozitifliği ile deri prick testi pozitifliği ($r=0,454$, $p < 0,001$) ve periferik eozinofili ($r=0,497$, $p=0,014$) arasında anlamlı korelasyon bulundu (Şekil II ve III). Yine nefes darlığı ve kronik öksürük varlığı ile BPT pozitifliği arasında anlamlı ilişki yok iken, hırıltılı solunum ve hapşırma-burun akıntısı ile istatistiksel düzeyde anlamlı ilişki (sırasıyla $p=0,006$ ve $p=0,005$) mevcuttu (Tablo I).

TARTIŞMA

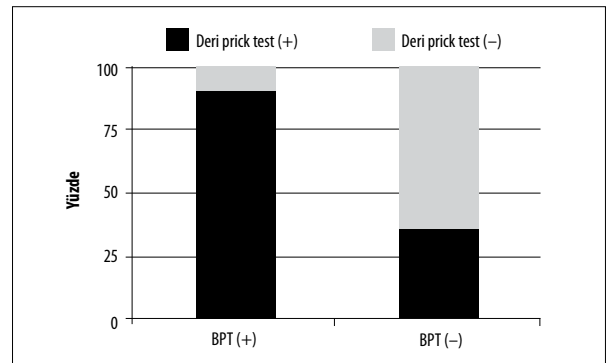
Alt ve üst hava yolları arasındaki ilişki oldukça önemlidir. Nazal ve bronşiyal mukoza benzer özellikler gösterirler. Astımlı pek çok olguda aynı zamanda alerjik rinit de bulunması “tek hava yolu hastalığı” konseptini ortaya çıkarmıştır.^[21] Alerjik rinit ve astım, üst ve alt hava yollarının enflamasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır.^[11] Alerjik rinit astım gelişimi için bir risk faktörüdür.^[22] Toplumda astım ve alerjik rinit sıklığı sırasıyla %10 ve %20’dir.^[11] Buna karşılık rinitli olguların %40’ında astım gelişirken, astımlı olguların %80’inde aynı zamanda rinit de mevcuttur.^[23]

Astım kronik hava yolu enflamasyonu, bronş

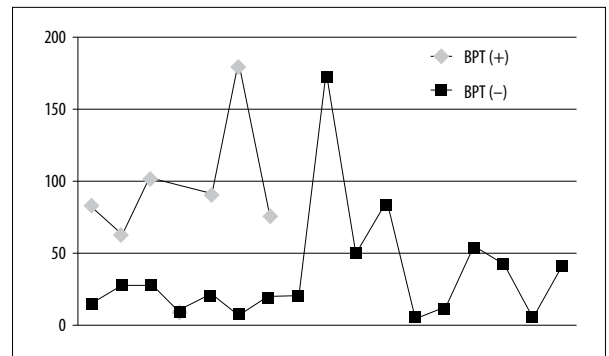
aşırı duyarlılığı ve difüz, reversibl hava yolu tıkanıklığı ile kendini gösteren bir hastalıktır.^[24] BHR astım için önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır. BHR serum IgE düzeyi ve hava yolu enflamasyonu ile de yakından ilişkilidir.^[13] Hava yolu aşırı duyarlılığından sorumlu mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte, hava yolu düz kaslarının değişmiş davranış biçiminin bundan sorumlu olduğu düşünülmektedir.^[25] Astımın önemli bir bulgusu olan BHR, astım semptomu



Şekil I. Olguların semptomlarının dağılımı. ND: Nefes darlığı; KÖ: Kronik öksürük; HS: Hırıltılı solunum; HB: Hapşırma-burun akıntısı.



Şekil II. BPT pozitifliği ile deri prick testi pozitifliği arasındaki ilişki.



Şekil III. BPT pozitifliği ile periferik eozinofili oranları arasındaki ilişki.

Tablo I. Olguların semptomları ile BPT pozitifliği arasındaki ilişki

		BPT (+)	BPT (-)	p
Nefes darlığı	Var	%76,9	%63,5	0,516
	Yok	%23,1	%36,5	
Kronik öksürük	Var	%53,8	%69,2	0,336
	Yok	%46,2	%30,8	
Hırıltı solunum	Var	%76,9	%34,6	0,006
	Yok	%23,1	%65,4	
Hapşırma-burun akıntısı	Var	%61,5	%19,2	0,005
	Yok	%38,5	%80,8	

olmayan alerjik rinitli hastalarda da saptanabilmektedir.

Alerjik rinitli hastalarda BHR sıklığı ve bunun astım gelişimi açısından risk oluşturup oluşturmadığı konusunda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Kokuludağ ve ark.'nın^[11] çalışmasında BPT sonucunda, alerjik rinitli hastaların %36,7'sinde BHR saptanmışlar ve hastalık yaşının artması ile BHR sıklığının da arttığını göstermişlerdir. Hastalık yaşı 10 yılın üzerinde olan hastalarda BHR %54,5'e çıkmaktadır. Mete ve ark.'nın^[26] 59 olgu ile yaptıkları çalışmalarında ise, alerjik rinitli olgularda BHR varlığı %39 olarak bulunmuştur. Alerjik rinitli hastalarda metakolin veya histamine karşı artmış hava yolu yanıtılığını %73 gibi yüksek oranlarda bildiren çalışmalar da vardır.^[27] Bizim çalışmamızda ise BPT yapılan olguların %29,9'unda alerjik rinit olduğu saptandı.

Hastaların duyarlı olduğu alerjenler BHR sıklığını etkileyebilmektedir. Bunun sonucu olarak yıl boyu semptomlara neden olan ev içi alerjenlere duyarlı alerjik rinitli hastalar, mevsimsel alerjik rinitli hastalardan daha yüksek BHR'ye sahiptirler.^[11,28] Çalışmamızda BPT pozitifliği ile deri *prick* testi pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,454$, $p<0,001$). Ancak, olguların cilt testi pozitiflikleri ev tozu ve polen olarak ayrı sınıflandırılarak bakılmamıştır.

Alerjik rinitte saptanan BHR'nin nedeni bilinmemektedir. Üst ve alt solunum yolları arasındaki bağlantı, nazalbronşiyal refleks, nazal tıkanıklığa bağlı olarak ağızdan nefes alıp verme, nazal içe-

riğin alt solunum yollarına aspirasyonu ile açıklanmaya çalışılmaktadır.^[11,29] Alerjik rinitli hastalarda BHR gelişiminde eozinofillerin rol oynadığını gösteren birçok çalışma vardır. Astım ve BHR'ye sahip mevsimsel alerjik rinitli hastalarda, metakolin PC20 değerleri ile indükte balgamdaki eozinofil ve mast hücre sayısı arasında korelasyon saptanmıştır.^[11,30] Di Lorenzo ve ark.'nın^[31] çalışmasında *Parietaria* polenine duyarlı hastalarda, BHR ile serum IgE ve eozinofil sayısı arasında paralellik saptanmış ve eozinofiller dışında alerjen cinsinin ve IgE seviyelerinin BHR oluşumunda ve rinitli hastalarda astım gelişiminde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Çalışmamızda BPT pozitifliği ile total IgE düzeyleri arasında ilişki saptanmazken, periferik eozinofili arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu ($r=0,497$ $p=0,014$). Kokuludağ ve ark.'nın^[11] çalışmasında da, BHR saptanan hastalarda periferik kan eozinofil sayıları BHR olmayan hastalarınkine oranla daha yüksek saptanmış, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca alerjik rinit ve astımda BHR'nin farklı mekanizmalar ile oluştuğunu öne süren yazarlar da vardır.^[32]

Çalışmamızda, solunum laboratuvarımıza BPT yapılması endikasyonu ile gönderilen olgularda en sık rastlanan semptomlar 43'er (%64,2) olgu ile nefes darlığı ve kronik öksürük, hırıltılı solunum 28 (%41,8) idi. Çalışmamıza göre BPT endikasyonu büyük oranda astım tanısı düşünülen olgulara konmuş olup, alerjik rinitli olgular BPT endikasyonu konan hastaların içinde %29,9 oranında yer almakta idi.

Sonuç olarak, alerjik rinitli hastaların önemli bir

kısımında alt solunum yollarına ait semptom bulunmasa bile BHR vardır ve bu durum alerjik rinitli hastalarda astım gelişimi için bir risk faktörü olabilir. Sadece astım bronşiyale de değil, alerjik rinit semptomları varlığında da bronşiyal aşırı duyarlılık düşünülmeli ve BPT yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Demirel YS, Çelik G. Alerjik rinitte klinik ve tanı yöntemleri. İçinde: Kalyoncu AF, editör. Bronş Astması ve Allerji Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi Yayınları; 1999. s. 166-74.
2. Pederson-Thestrup K. Rhinitis. In: Mygind N, Pederson S, Pederson-Thesrup K, editors. Essential allergy. 2nd ed. Wien: Blackwell Science; 1996. p. 197-251.
3. Lierl MB. Allergy of upper respiratory tract. In: Lawlor GJ, Fischer TJ, Adelman DC, editors. Manual of allergy and immunology. New York: Little Brown and Company; 1995. p. 94-111.
4. Lundbäck B. Epidemiology of rhinitis and asthma. Clin Exp Allergy 1998;28 Suppl 2:3-10.
5. Blair H. Natural history of childhood asthma. 20-year follow-up. Arch Dis Child 1977;52(8):613-9.
6. Settipane RJ, Hagy GW, Settipane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. Allergy Proc 1994;15(1):21-5.
7. Braman SS, Barrows AA, DeCotiis BA, Settipane GA, Corrao WM. Airway hyperresponsiveness in allergic rhinitis. A risk factor for asthma. Chest 1987;91(5):671-4.
8. Pedersen PA, Weeke ER. Asthma and allergic rhinitis in the same patients. Allergy 1983;38(1):25-9.
9. Corren J. Allergic rhinitis and asthma: how important is the link? J Allergy Clin Immunol 1999;99(2):S781-6.
10. Corren J. The impact of allergic rhinitis on bronchial asthma. J Allergy Clin Immunol 1998;101(2 Pt 2):S352-6.
11. Kokuludağ A, Erdem N, Erdiñç M, Terzioelü E, Sebik F. Alerjik rinitli hastalarda nonspesifik bronş hiperreaktivitesi ve serum eozinofilik katyonik protein ile ilişkisi. Ege Tıp Dergisi 2000;39(3):193-8.
12. Türктаş H, Kalyoncu AF, Gemiciođlu B, Yorgancıoğlu A, Erdiñç M, Bavbek S, ve ark. Astımda tanıya yönelik pratik uygulama kılavuzu. Toraks Dergisi 2003;4(EK-2):1-9.
13. Demir T. Solunum fonksiyon testleri. İçinde: Gemiciođlu B, editör. Tanımdan tedaviye astım. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2005. s. 271-8.
14. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1985;75(5):573-7.
15. van Haren EH, Lammers JW, Festen J, Heijerman HG, Groot CA, van Herwaarden CL. The effects of the inhaled corticosteroid budesonide on lung function and bronchial hyperresponsiveness in adult patients with cystic fibrosis. Respir Med 1995;89(3):209-14.
16. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to methacholine in chronic bronchitis: relationship to airflow obstruction and cold air responsiveness. Thorax 1984;39(12):912-8.
17. 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(1):25-9.
18. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J Suppl 1993;16:53-83.
19. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. Am J Respir Crit Care Med 2000;161(1):309-29.
20. Dreborg S. EAACI Subcommittee on Skin Tests. Skin tests used in type I allergy testing. Position Paper. Allergy 1989;44:22-31.
21. Koh YI, Choi IS. Relationship between nasal and bronchial responsiveness in perennial allergic rhinitic patients with asthma. Int Arch Allergy Immunol 2002;129(4):341-7.
22. Aronsson D, Tufvesson E, Ankerst J, Bjermer L. Allergic rhinitis with hyper-responsiveness differ from asthma in degree of peripheral obstruction during metacholine challenge test. Clin Physiol Funct Imaging 2008;28(2):81-5.
23. González Hernández J, Gómez Vera J, Orea Solano M, Flores Sandoval G, Ríos Nava R, de la Torre F. Airway hyperreactivity in patients with allergic and non-allergic rhinitis. [Article in Spanish] Rev Alerg Mex 2003;50(3):86-90. [Abstract]
24. NIH/NHLBI Workshop Report; Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA). NIH Publication No. 02-3659,2002.
25. Solway J, Fredberg JJ. Perhaps airway smooth muscle dysfunction contributes to asthmatic bronchial

- hyperresponsiveness after all. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;17(2):144-6.
26. Mete N, Sin A, Gulbahar O, Erdinc M, Sebik F, Kokuludag A. The determinants of bronchial hyperresponsiveness in patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93(2):193-9.
27. Fontanari P, Burnet H, Zattara-Hartmann MC, Jammes Y. Changes in airway resistance induced by nasal inhalation of cold dry, dry, or moist air in normal individuals. *J Appl Physiol* 1996;81(4):1739-43.
28. Bardin PG, Van Heerden BB, Joubert JR. Absence of pulmonary aspiration of sinus contents in patients with asthma and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86(1):82-8.
29. Corren J. Allergic rhinitis and asthma: how important is the link? *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(2):S781-6.
30. Foresi A, Leone C, Pelucchi A, Mastropasqua B, Chetta A, D'Ippolito R, et al. Eosinophils, mast cells, and basophils in induced sputum from patients with seasonal allergic rhinitis and perennial asthma: relationship to methacholine responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100(1):58-64.
31. Di Lorenzo G, Mansueto P, Melluso M, Morici G, Norrito F, Esposito Pellitteri M, et al. Non-specific airway hyperresponsiveness in mono-sensitive Sicilian patients with allergic rhinitis. Its relationship to total serum IgE levels and blood eosinophils during and out of the pollen season. *Clin Exp Allergy* 1997;27(9):1052-9.
32. Prieto L, Gutiérrez V, Morales C, Marín J. Differences in sensitivity, maximal response and position of the concentration-response curve to methacholine between asthmatics, patients with allergic rhinitis and healthy subjects. *Respir Med* 1998;92(1):88-94.