

SPIROMETRE VE AKIM-VOLÜM HALKASI

SPIROMETRY AND FLOW-VOLUME CURVE

Tunçalp Demir

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

e-mail: drtuncalp@yahoo.com

DOI: 10.5578/tcb.2017.002

Özet

Solunum fonksiyon testleri uygulamasının temel ögesi spirometre olup, hasta hakkında çok önemli veriler sunmaktadır. Zorlu vital kapasite (FVC) ve zorlu ekspiratuvar volüm birinci saniye (FEV₁) spirometrik incelemede değerlendirilen en önemli iki parametredir. Üçüncü önemli parametre FEV₁/FVC olup obstrüktif ve restriktif hastalıkların ayırımında kullanılır. Akım volüm halkası ise kullanımı kolay ve farklı hastalıkların ayırıcı tanısında oldukça yararlıdır. Bu derlemede spirometre ve akım volüm halkası tartışılacaktır.

Anahtar kelimeler: FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, akım-volüm halkası, obstrüksiyon, restriksiyon

Abstract

Spirometry is the essential part of a pulmonary function study and provides the most information. The two most important dynamic lung volumes measured are the forced vital capacity (FVC), and the forced expiratory volume in the 1st second (FEV₁). The third important parameter FEV₁/FVC ratio is used to differentiate obstructive from restrictive lung disorder. The flow-volume curve is more informative and easier to interpret, as different disease produce distinct curve shapes. In this review spirometry and flow-volume curve will be discussed.

Keywords: FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, flow-volume curve, obstruction, restriction

SPIROMETRE

Spirometreler soluk alma ya da verme sırasında oluşan akım ya da volüm değişikliklerini zamanın türevi olarak ölçebilen aletlerdir. Solunum fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan en temel test yöntemidir. Spirometre solunum fonksiyon testleri içinde aslında sadece küçük bir bölümü oluştururken, pratik kullanım açısından en yaygın kullanılanıdır. Spirometre ilk kez 1846 yılında John Hutchinson adlı bir hekim tarafından kullanılmıştır (1). O günden bu yana da spirometreler özellikle teknolojideki gelişmelere koşut olarak gelişmiş ve yaygınlaşmıştır. Eskiden büyük hacim kaplayan sulu spirometreler kullanılırken günümüzde ceket cebine sığabilecek boyutlarda spirometreler mevcuttur.

Spirometre; obstrüktif ve restriktif akciğer hastalıklarının tanısında, hastalığın şiddetini ve tedaviye yanıtını saptamada, meslek hastalıklarının tanı, tarama ve maluliyet değerlendirmesiyle preoperatif değerlendirmelerde rutin olarak kullanılır.

Spirometre Endikasyonları

1. Bir akciğer hastalığının varlığını ya da olmadığını göstermek,
2. Bilinen bir hastalığın solunum fonksiyonlarına yansımalarını saptamak,
3. Çevresel ve mesleki maruziyetin saptanması,
4. Tedavinin etkinliğinin saptanması,
5. Preoperatif değerlendirme,
6. Maluliyet-yetersizlik durumlarının saptanması.

Spirometrik değerlendirme klasik olarak zaman-volüm eğrisi ve akım-volüm halkası olarak iki farklı şekilde yapılır. Bilgisayar teknolojisindeki gelişmelerden önce klasik spirometreler ile akım-volüm halkası çizdirilmesi mümkün değildi. Akım-volüm halkası için geniş yer kaplayan ekstra aletlere gereksinim duyulurdu. Oysa yeni spirometrelerde eş zamanlı olarak hem zaman-volüm eğrisi hem de akım-volüm halkası çizdirilebilmektedir. Bu da hekimin sonuçları daha sağlıklı değerlendirmesini sağlamaktadır.

Obstrüksiyon-Restriksiyon Tanımı

Akciğeri ventilasyondaki işlevi açısından kabaca bir körüğe benzetebiliriz. Toraks kafesi ve akciğer parankiminin inspirasyon sırasında genişlemesi ve ekspirasyon sırasında sönmesi aynen bir körüğün açılıp kapanma hareketine benzer. Eğer bu körüğün açılıp kapanmasında bir kısıtlılık varsa buna restriksiyon denir ve kabaca akciğerde volümlerin azalmasıyla kendini gösterir. Toraks deformiteleri, göğüs duvarında akciğere baskı yapan büyük yer kaplayan lezyonlar, plevral patolojiler ve interstisyel akciğer hastalıklarında akciğerin açılıp kapanması engellenecek ve restriktif tipte bozukluk görülecektir.

Akciğerdeki hava yollarını ise bu körüğün içinde havanın iletimini sağlayan eklenmiş borulara benzetebiliriz. Eğer bu borularda bir daralma olursa havanın akciğere giriş çıkış hızında azalma olacaktır. Akciğerlerin dinamik ve mekanik özelliklerinden dolayı ekspirasyonda daha belirgin olan bu hava iletimindeki azalmaya obstrüksiyon denir. Obstrüksiyonda belirli bir zaman biriminde akciğerlerden çıkarılan hava hacminde, yani akım parametrelerinde azalma görülür. Obstrüksiyon tanımında karışıklığa yol açabilecek bir konu ise akciğerlerde anatomik olarak tam tıkanmaya yol açan lezyonlardır. Bu gibi durumlarda akciğerde tıkanıklığın (oklüzyon, obstrüksiyonun) distalinde atelettazi meydana gelecek ve bunun solunum fonksiyonlarına yansımaları da restriktif tipte bozukluk olacaktır. Obstrüksiyonun solunum fonksiyonlarındaki yansımalarının akım parametrelerinde azalma olduğunu belirtmiştik, bu nedenle de obstrüksiyonun oluşabilmesi için öncelikle akımın olması gerektiği unutulmamalıdır (2).

Hutchinson zamanında kullanılmaya başlayan spirometre ile yavaş vital kapasite manevrası uygulanmış, ancak bu yöntemle obstrüktif hastalıkların değerlendirilmesi mümkün olmamıştır. 1947 yılında Tiffeneau ve Pinelli'nin zamanlı ekspiratuvar volümleri (FEV₁ gibi) ve 1958 yılında Hyatt ve arkadaşlarının maksimal ekspiratuvar akım-volüm halkasını uygulamaya koymasıyla obstrüktif hastalıkların tanısında büyük ilerleme sağlanmıştır (1).

Normal (prediksiyon, beklenen) değerler: Solunum fonksiyonları yaşa, cinsiyete, vücut ölçülerine (boy, kilo) ve ırklara göre değişiklik göstermektedir. Doğumdan itibaren 20'li yaşlara kadar solunum fonksiyonları (FVC, FEV₁) artış gösterirken, 30'lu yaşlardan sonra FEV₁ değerleri her yıl azalmaktadır (Sigara içenlerde ise solunum fonksiyonlarındaki kayıp çok daha hızlı olmakta ve kişiyi erken dönemde maluliyet ve solunum yetmezliği tablosuna sokmaktadır). Erkeklerde ise solunum fonksiyonları aynı yaş ve boydaki kadınlarda daha yüksek bulunmaktadır. Yine vücut ölçüleri ile solunum fonksiyonları arasında korelasyon vardır. ırklara göre de değişiklikler görülmektedir. Bu nedenle test öncesi hastanın yaşı, cinsiyeti, ırkı,

boyu ve kilosu belirlenip buna uygun prediksiyon değerleri saptanır ve test sırasında elde edilen değerler bu prediksiyon değerleriyle karşılaştırılarak yorumlanır. Ancak kronik hastalarda hastaların kendi değerlerindeki değişimin izlenmesi daha önemli olabilmektedir.

Vital kapasite (VC, FVC): TLC düzeyinden yapılan normal ya da zorlu ekspirasyonla (Kuzey Amerika) veya RV düzeyinden yapılan inspirasyonla (Avrupa) ölçülebilir. Zorlu ekspirasyonla yapılırsa zorlu vital kapasite (FVC; *forced vital capacity*) olarak adlandırılır. Inspiratuvar kapasite ile en yüksek değer elde edilirken FVC ile en düşük değer elde edilir. Ancak sağlıklı kişilerde bu farklar önemsizdir. Obstrüktif hastalarda FVC ile büyük düşmeler olabilir.

Vital kapasitedeki azalma restriksiyonun en önemli göstergesidir. Toraks deformiteleri, plörezi, pnömotoraks, sarkoidoz, idiyopatik pulmoner fibrozis, pnömokonyozlar ve akciğer rezeksiyonlarından sonra vital kapasite azalmış olarak bulunur.

FEV₁ (zorlu ekspiratuvar volüm birinci saniye): Spirometrik incelemede klasik olarak toraks kafesi içindeki hava yollarında obstrüksiyonu gösteren parametreler ekspiratuvar akım hızlarıdır. Bunların içinde en önemlisi de FEV₁'dir. FEV₁ zorlu ekspirasyonun ilk bir saniyesinde çıkarılan hava hacmidir. Rutinde FEV₁'in birimi L ya da mL olarak kullanılmasına karşın bunun bir volüm değil akım parametresi olduğu unutulmamalıdır. Sağlıklı kişilerde ekspirasyonun ilk birinci saniyesinde vital kapasitenin yaklaşık %70-80'i çıkarılabilirken obstrüktif akciğer hastalıklarında bu oran düşmektedir. Yine sağlıklı kişilerde en çok altı saniye içinde vital kapasitenin tamamı boşaltılırken, obstrüksiyonu olan olgularda bu süre uzamaktadır. Ancak FEV₁'in FVC (zorlu vital kapasite)'ye bağlı bir parametreye olmasından dolayı restriktif hastalıklarda da FVC'deki azalmaya bağlı olarak azalabileceği ve bunun ise obstrüksiyon olmadığı unutulmamalıdır. Yine özellikle hafif obstrüksiyonu olan erken evre hastalarda vital kapasite artmış ve buna bağlı olarak da FEV₁ predikte değer olarak normal ya da normale yakın bulunabilmektedir. Oysa bu olgularda FEV₁/FVC değeri düşük bulunmaktadır. Bundan dolayı kişinin bir saniyede kendi vital kapasitesinin ne kadarını çıkardığını gösteren ve görece daha bağımsız bir parametre olan FEV₁/FVC kullanılmaktadır. Birçok kılavuzda obstrüksiyon kriteri olarak FEV₁/FVC alınmakta, FEV₁ ise obstrüksiyonun derecelendirilmesinde kullanılmaktadır (3,4).

FEV₆ (zorlu ekspiratuvar volüm birinci saniye): Ancak birçok hastanın FVC manevrası için gerekli "end-of-test (EOT)" kriterlerine uygun şekilde ekspirasyon yapmakta zorluk çektiği bildirilmektedir (5). Bu nedenle FVC yerine FEV₆'nın kullanılmasının ilk basamak sağlık hizmetinde spirometrenin daha kolay ve yaygın kullanılmasına

| Tablo 1: Restriksiyon ve obstrüksiyonda solunumsal parametreler | Restriksiyon | Obstrüksiyon |
|-----------------------------------------------------------------|--------------|--------------|
| FVC (VC) | ↓↓↓ | N, ↓ |
| FEV ₁ | N, ↓ | ↓↓↓ |
| FEV ₁ /FVC | N, ↑ | ↓↓↓ |
| FEF ₂₅₋₇₅ | N, ↓ | ↓↓↓ |

yol açacağı ileri sürülmüştür (6). Hunkinson ve arkadaşları FEV₆ için referans değerleri de yayınlamışlardır (7). Yine Swanney ve arkadaşları FEV₆'nın hava yolu obstrüksiyonu ve restriksiyonunun tanısında FVC yerine kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (8). Ancak obstrüksiyonu olan olgularda zorlu vital kapasite manevrası sırasında ekspirasyon zamanının uzayabileceği bilinmektedir. Bu gibi olgularda ekspirasyon süresinin altı saniyede kesilmesi, vital kapasitenin gerçek değerden daha düşük çıkmasına, FEV₁/FEV₆'nın da FEV₁/FVC'den daha yüksek ve obstrüksiyonun olduğundan daha az bulunmasına yol açabilecektir (9).

Akım-Volüm Halkası

Akım-volüm halkası aslında spirometrik incelemenin temelini oluşturmaktadır. Zorlu vital kapasite manevrası sırasında spirometreden elde edilir. A-V halkası yardımıyla hem bir testin kriterlere uygun yapıp yapılmadığını anlarız hem de sadece sayısal değerlerle değerlendiremeyeceğimiz, akciğerlerin elastik ve mekanik özellikleri hakkında fikir sahibi oluruz. Eğrinin x-aksı volümleri gös-

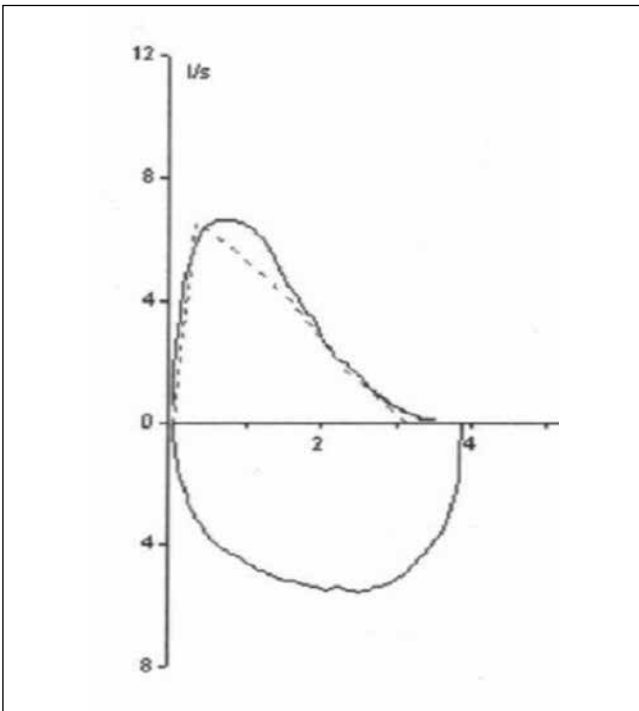
terirken, y-aksı ise akımları göstermektedir. AV halkasının üst kısmı ekspirasyonu alt kısmı ise inspirasyonu gösterir. Sağlıklı bir erişkinde eğrinin şekli kabaca yumurtaya benzer (Şekil 1).

Halkanın inspirasyon kısmı simetrik iken, ekspirasyon kısmında başlangıçtaki akım hızla pik yapıp daha sonra azalmaktadır. Ekspirasyonun başındaki hava akımını belirleyen asıl güçler; ekspirasyon kaslarının kasılması, intratorasik hava yollarının çapı ve solunum merkezidir. Ekspirasyon eğrisinin ikinci bölümünü belirleyen ise hava yollarındaki direnç ve akciğer elastik liflerinin geri dönüş gücüdür. Eğrinin bu kısmı bize daha çok küçük hava yolları hakkında fikir vermektedir. Obstrüktif akciğer hastalıklarında ilk bulgular eğrinin ikinci bölümünde hava akım hızlarındaki azalmaya bağlı olarak içe doğru bombeleşmedir (Şekil 2). Amfizemli olgularda ise başlangıçtaki pikten sonra -elastik liflerdeki kayıptan dolayı- akım hızlarında ani bir düşme meydana gelir. Buna kollaps tipi halka denir.

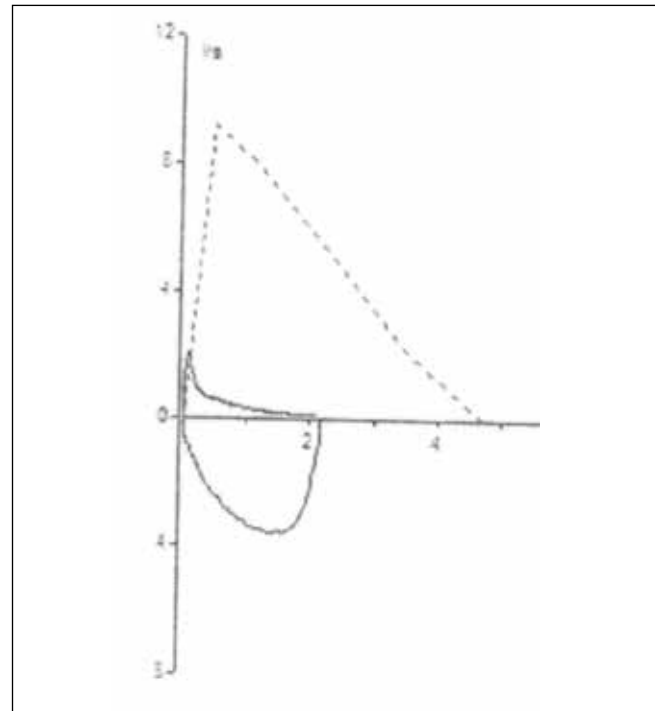
A-V halkasının x-aksını kestiği iki nokta arası (TLC-RV) vital kapasiteyi gösterir. Restriktif hastalıklarda A-V halkasında göreceğimiz değişiklik halkanın iki taraftan basılmış, daralmış hale gelmesidir (Şekil 3).

Sabit Obstrüksiyon ile Değişken İntratorasik ve Ekstratorasik Obstrüksiyon

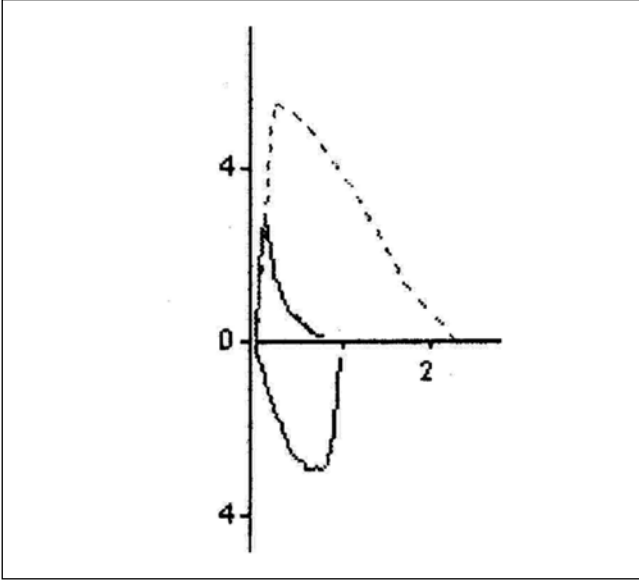
Akciğerlerde akımı belirleyen temel faktörler solunum kasları ve hava yollarının çapıdır. Ekspiratuvar ya da ins-



Şekil 1. Akım-volüm halkası.



Şekil 2. KOAH'lı bir hastada obstrüksiyonu gösteren A-V halkası.



Şekil 3. Restriktif tipte bozukluğu gösteren A-V halkası.

piratuvar akım hızlarında bir azalma olduğu zaman ya solunum kaslarında bir sorun vardır ya da hava yollarında bir daralma -kısıtlanma- söz konusudur. Ekspiratuvar akımlardaki bir kısıtlanmada kısıtlılık intratorasik hava yollarında olurken, inspiratuvar akım hızlarındaki azalmada ekstratorasik hava yollarında sorun vardır.

Akciğerlerde inspirasyon sırasında basınç atmosfere göre negatifleşir ve negatif basıncın çekim gücü ile atmosferdeki hava akciğerlere dolar. Solunum yollarında oluşan bu negatif basınç içinde bulunduğu hava yollarını da daraltma eğilimindedir. Ancak inspirasyon sırasında oluşan negatif basınç diyaframın aşağı, kostaların da dışa ve aşağı doğru hareketinden dolayı yani toraks kafesinin genişlemesiyle oluşmaktadır. Bu nedenle inspirasyonda intratorasik hava yollarında bir daralma olmamakta tam tersine hava yolları genişlemektedir (negatif basınç hava

yollarının genişlemesinden dolayı oluşmaktadır). Oysa ekstratorasik hava yollarına çıkınca, toraks kafesinin genişleme etkisi ortadan kalkmakta ve hava yollarındaki negatif basınç, hava yollarını içeri doğru daraltmaktadır. Özellikle trakeanın arka yüzünün membranöz olmasından dolayı, bu alanda negatif basınç çok daha kolay yer değiştirmeye neden olmaktadır. Ekspirasyon sırasında bu olayların tam tersi gerçekleşmektedir. Ekspirasyonda toraks kafesinin akciğerleri kompresyonundan dolayı hava yolları daralmakta ve pozitif basınç oluşmaktadır. Bu pozitif basınç ekstratorasik alanda hava yollarının genişlemesine neden olmaktadır (Şekil 4). Bu nedenle ekstratorasik hava yollarını daraltan herhangi bir olayda (trakea tümörü, kord vokal paralizi vb.) inspirasyonda hava akımı ekspirasyona göre daha fazla kısıtlanacaktır (değişken ekstratorasik obstrüksiyon) (Şekil 5).

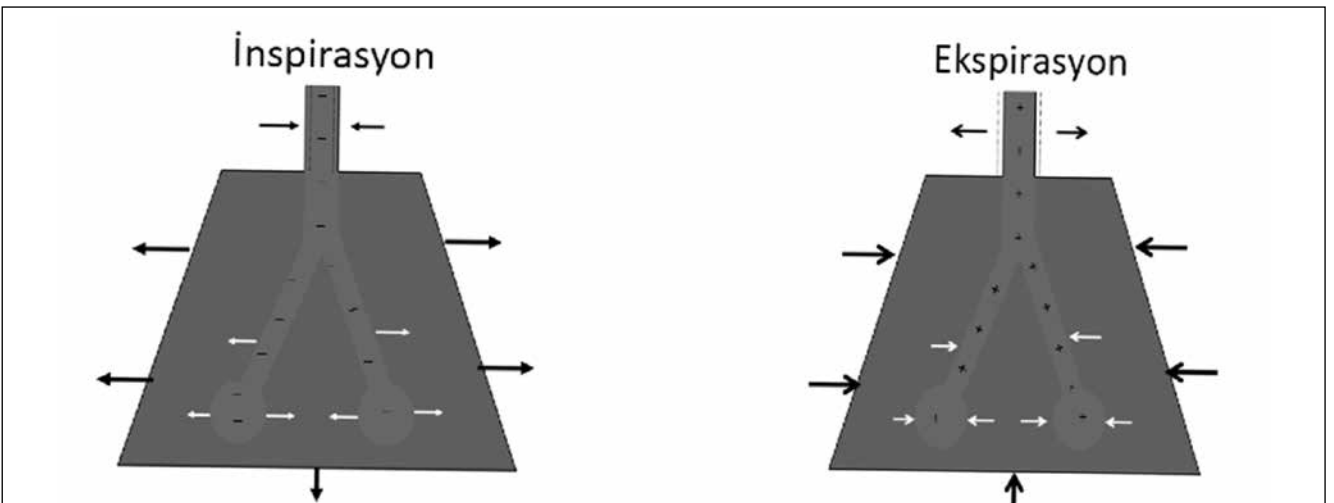
Intratorasik büyük hava yollarındaki obstrüksiyonlarda ise pik akım hızının azaldığı ve halkanın ekspirasyon kısmının nispeten düz bir hat çizdiği görülür. Ekstratorasik obstrüksiyonlarda inspiratuvar akımlar kısıtlanır ve halkanın x-aksının altında kalan kısmı düz bir hat çizer. Fikse obstrüksiyonlarda ise hem inspiratuvar hem de ekspiratuvar akımlarda azalma meydana gelir.

Değişken intratorasik obstrüksiyon nedenleri:

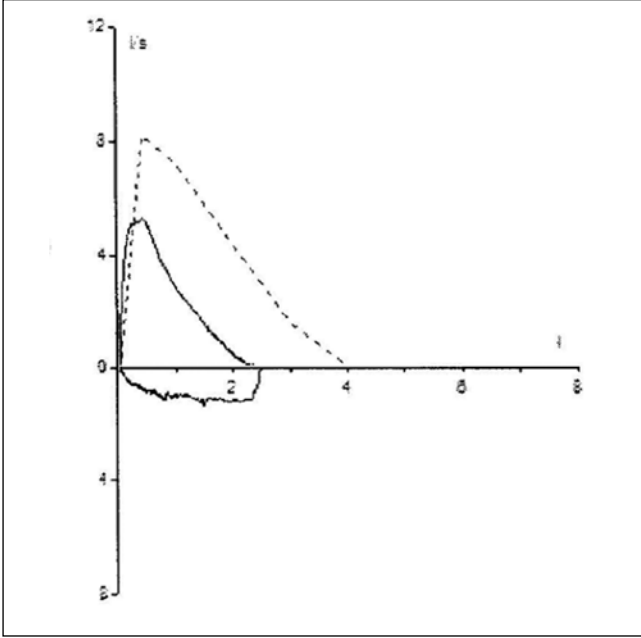
- Trakea alt uç tümörleri (jugulumun altı),
- Trakeomalazi,
- Yapışıklıklar,
- Wegener granülomatozu,
- Tekrarlayıcı polikondritis.

Değişken ekstratorasik obstrüksiyon nedenleri:

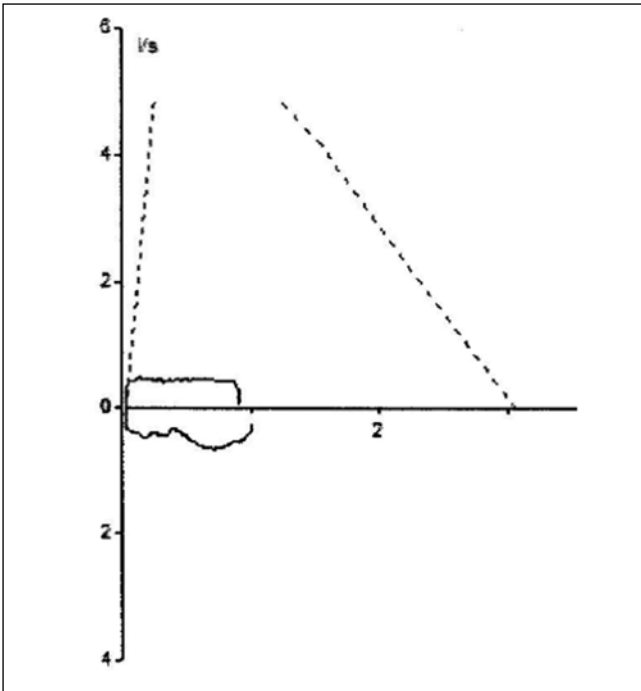
- Vokal kord paralizi (tiroid op, larengeal sinir tutulumu, ALS, polio sonrası),
- Subglottik stenoz,



Şekil 4. İspirasyon ve ekspirasyon sırasında hava yollarındaki değişim.



Şekil 5. Değişken ekstratorasik obstrüksiyon.



Şekil 6. Sabit obstrüksiyon.

- Tümörler (primer hipofarenks ve trakea tümörü, akciğer ve meme metastazları),
- Guatr.

Ancak hava yollarının bu genişleme kapasitesinin belli bir sınırdan geçtiğini unutmamak gerekir. Bu nedenle birçok büyük tümör ya da ileri derecede skatrisyel darlıklarda hem inspirasyon hem de ekspirasyonda hava akımı kısıtlaması görülür (sabit obstrüksiyon) (Şekil 6).

Sabit obstrüksiyon nedenleri:

- Santral hava yollarındaki fiks tümörler,
- Sabit stenoza yol açan vokal kord paralizileri,
- Fibrotik yapışıklıklar.

Uyku apne sendromu gibi ekstratorasik patolojilerde eğer üst solunum yollarında anatomik bir darlık varsa yine A-V halkasında ekstratorasik obstrüksiyon görülür. Ancak birçok olguda sadece inspiratuvar akımlarda görülen testere dişi görüntüsü uyku apne sendromu için patognomonik bir bulgudur (Şekil 7).

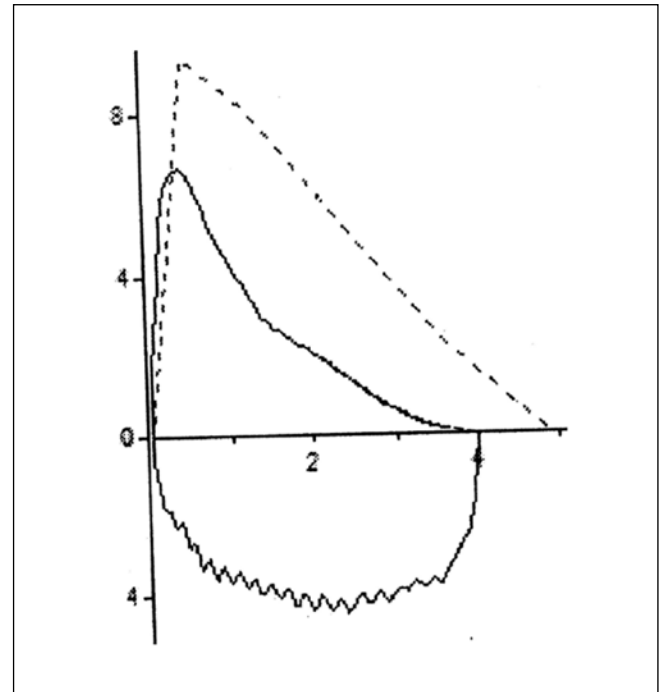
SPIROMETRE KULLANILARAK YAPILAN DİĞER TESTLER

Reversibilite ve bronş provokasyon testleri spirometre kullanılarak yapılan iki testtir.

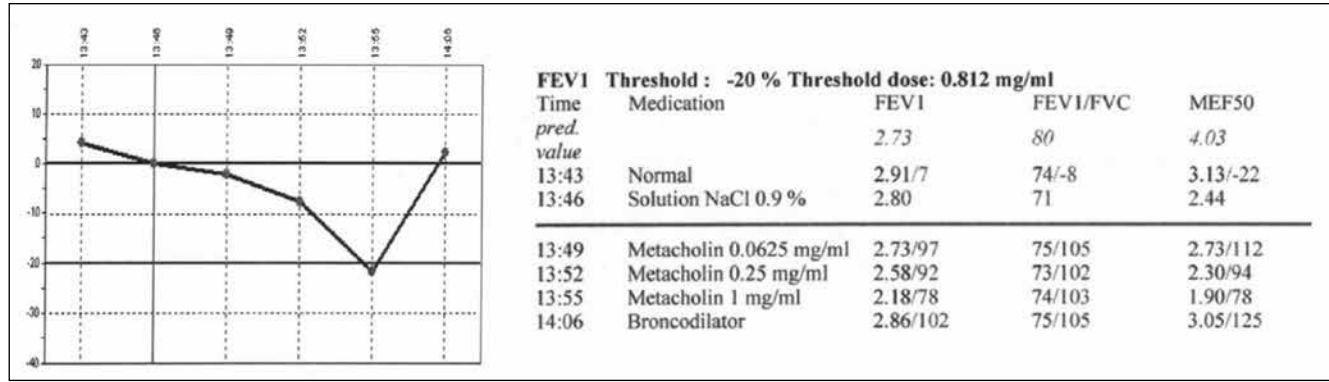
Reversibilite

Obstrüksiyonu olan bir olguda bronkodilatör verilerek obstrüksiyonun ne kadarının geri döndüğünün incelenmesidir. Klasik olarak astım-KOAH ayırıcı tanısında yararlı olabileceğine inanılsa da, pratikte astım-KOAH ayırımında sanıldığı kadar yararlı bir test değildir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda KOAH'lı olgularda da reversibilitenin olabileceği gösterilmiştir (10).

Karıştırılmaması gereken bir kavram da postbronkodilatör ölçümdür. Son yıllarda KOAH'ın tanı ve evrelendirilmesinde FEV₁'in postbronkodilatör olarak ölçülmesi önerilmektedir (3). Reversibilite ile postbronkodilatör ölçüm



Şekil 7. Uyku apne sendromu olan olguda inspiratuvar akımlarda testere dişi görüntüsü.



Şekil 8. Pozitif bronş provokasyon testi örneği.

arasındaki temel fark, başlangıç değerinin değerlendirilmesindedir. Reversibilite testinde başlangıç bronkodilatör öncesi ölçümde yapılır ve ilaç sonrası başlangıca göre değişim değerlendirilir. Oysaki postbronkodilatör ölçümde hastaya bronkodilatör vermeden önce başlangıç ölçümü yapılmaz ve doğrudan bronkodilatör verilip ölçüm yapılır. Böylece başlangıç değerine göre bir değişim değerlendirilemez.

Reversibilite testinde sıklıkla bronkodilatör olarak salbutamol 200-400 µg kullanılır ve ilaçtan 15-20 dakika sonra test tekrarlanır. Ancak KOAH'lı olgularda ipratropium ya da salbutamol + ipratropiumun da kullanılabilceği belirtilmektedir. Bu gibi durumlarda test tekrarı 45 dakika sonra yapılmalıdır.

Bronş Provokasyon Testleri

Astımı düşündüren semptomları olan ancak solunum fonksiyon testleri normal sınırlarda olan olgularda tanıya yardımcıdır (11). Duyarlılığı yüksek olmakla birlikte özgüllüğü oldukça düşük bir testtir. Bu nedenle astım tanısı koydurmaktan çok tanıyı ekarte etmekte kullanılmalıdır. Zamanla değişim gösterebilmektedir, akut ataklarda bronş hiperreaktivitesi genellikle artmış olarak bulunurken, antiinflamatuvar tedaviyle azalma görülür (12). Astım dışında allerjik rinit, kistik fibroz, bronşektazi ve KOAH'ta da bronş provokasyon testleri pozitif olabilmektedir (13-16).

Bronş provokasyon testleri genelde spesifik ve nonspesifik bronş provokasyon testi ve egzersiz testi olarak ayrılır.

Bronş provokasyon testleri:

1. Spesifik bronş provokasyon testleri
 - a. Allerjenler
 - b. Nonimmünolojik (aspirin, gıda, gıda katkıları vb.)
2. Nonspesifik bronş provokasyon testleri
 - a. Direkt etkililer (metakolin, histamin)
 - b. İndirekt etkililer (soğuk hava, mannitol, AMP, lökotrienler, prostaglandinler, bradikinin, taşıkinin, serotonin vb.)

3. Egzersiz testleri

Rutinde provokasyon testi denince sıklıkla anlaşılana ise nonspesifik bronş provokasyon testleri ve bunun özelinde de direkt etkili histamin ve metakolin provokasyonudur. Bu iki ajan genellikle birbirlerine yakın dozlarda bronkonstrüksiyon oluştururlar. Ancak histaminle baş ağrısı, flushing ve ses kısıklığı gibi yan etkilerin daha çok olması ve histaminin tekrarlanabilirliğinin daha düşük olması nedeniyle günümüzde metakolin daha çok önerilmekte ve kullanılmaktadır (12,17).

Bronş provokasyon testlerinin genel prensibi bronş aşırı duyarlılığına yol açan bir maddenin gittikçe artan dozlarda verilmesi ve bu arada FEV₁'deki düşmenin izlenmesidir. FEV₁'de %20 düşme olduğunda ya da planlanan en yüksek doza ulaşılmasına karşın düşme olmadığında test sonlandırılır (Şekil 8). Provoke olan olgularda sonuçlar uygulanan protokole göre provokatif doz (PD20) ya da provokatif konsantrasyon (PC20) olarak verilir.

KAYNAKLAR

1. Yonel F. Akciğer fonksiyon testlerinin gelişim üzerine kısa gezinti. Yıldırım N (editör). Akciğer Fonksiyon Testleri: Fizyolojiden Klinik Uygulamaya. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kitap Dizisi-2. İstanbul, 2004:1-3.
2. Yıldırım N, Demir T. Klinik Solunum Fonksiyon Testleri. 2. Baskı. İstanbul: Macenta Eğitim Yayıncılığı, 2011:65-74.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for The Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Available from www.goldcopd.org Updated 2016.
4. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Available from www.ginaasthma.org. Updated 2015.
5. Eaton T, Withy S, Garrett JE, et al. Spirometry in primary care practice: the importance of quality assurance and the impact of spirometry workshops. Chest 1999;116:416-23. [CrossRef]
6. Enright PL, Connett JE, Bailey WC. The FEV₁/FEV₆ predicts lung function decline in adult smokers. Respir Med 2002;96:444-9. [CrossRef]

7. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:179-87. [\[CrossRef\]](#)
8. Swanney MP, Jensen RL, Crichton DA, Beckert LE, Cardno LA, Crapo RO. FEV₆ is an acceptable surrogate for FVC in the spirometric diagnosis of airway obstruction and restriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:917-9. [\[CrossRef\]](#)
9. Demir T, Ikitimur HD, Koç N, Yıldırım N. The role of FEV₆ in the detection of airway obstruction. *Respir Med* 2005;99:103-6. [\[CrossRef\]](#)
10. Tashkin DP, Celi B, Decramer M, et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J* 2008;31:742-50. [\[CrossRef\]](#)
11. Cockcroft DW, Hargreave FE. Airway hyperresponsiveness. Relevance of random population data to clinic usefulness. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:497-500. [\[CrossRef\]](#)
12. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. Guidelines for metacholine and exercise challenge testing-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309-29. [\[CrossRef\]](#)
13. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:573-7. [\[CrossRef\]](#)
14. 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;89:209-14. [\[CrossRef\]](#)
15. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to metacholine in chronic bronchitis: relationship to airflow obstruction and cold air responsiveness. *Thorax* 1984;39:912-8. [\[CrossRef\]](#)
16. Yan K, Salome CM, Woolcock AJ. Prevalence and nature of bronchial hyperresponsiveness in subject with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:25-9. [\[CrossRef\]](#)
17. Higgins BG, Britton JR, Chinn S, et al. Comparison of histamine and metacholine for use in bronchial challenge tests in community studies. *Thorax* 1988;43:605-10. [\[CrossRef\]](#)