

# Epitel-Kökenli Gevşetici Faktör ve Bronkiyal Hiperreaktivite

Bahar TUNÇTAN\*, İclal ÇAKICI\*, Nurettin ABACIOĞLU\*, İlker KANZİK\*

**Özet :** Solunum yolu epitelinin zedelenmesi veya işlevini yitirmesi astma ve solunum yolu infeksiyonunda görülen bronkiyal hiperreaktivitenin etiyolojisine katkıda bulunmaktadır. Epitelin uzaklaştırılması sonucu solunum yolu düz kasını kastırıcı maddelere verilen cevabın güçlenmesi kısmen epitel-kökenli gevşetici faktör(ler)'in salınımının azalmasıyla açıklanmaktadır. Bu derlemede, epitelde sentezlenen ve salıverilen düz kas gevşetici madde(ler) ile ilgili bilgiler özetlenmiş ve bu madde(ler)'in bronkomotor tonüsün düzenlenmesindeki rolü tartışılmıştır.

**Geliş tarihi :** 14.4.1992

**Kabul tarihi :** 17.9.1992

**Anahtar sözcükler :** Epitel kökenli gevşetici faktör, bronkiyal hiperreaktivite, astma.

## Epithelium-Derived Relaxing Factor and Bronchial Hyperreactivity

**Summary :** Damage to or dysfunction of respiratory epithelial cells may contribute to the etiology of bronchial hyperreactivity in asthma and airway infections. Reduced release of this epithelium-derived relaxing factor (s) may help to explain in part increased response to airway smooth muscle contracting agents which results from epithelium removal.

In this review, it has been summarized that the knowledge about relaxant factor(s) which was synthesised and released by epithelium and it has also been discussed the role of this factor(s) on the regulation of bronchomotor tone.

**Keywords :** Epithelium-derived relaxing factor, bronchial hyperreactivity, asthma.

## Giriş

Epitelin bir çok büyük molekülle madde için fiziksel bir engel oluşturmasının yanısıra<sup>1</sup>, mukosilyer klerens<sup>2</sup> ve iyon transportunda da önemli bir rol oynadığı bilinmektedir<sup>1</sup>. Epitel, aynı zamanda adenozin ve nöropeptidler gibi çeşitli maddelerin metabolik yıkımından ve PGE<sub>2</sub>, LTB<sub>4</sub>, 5-HETE gibi bir çok arakidonik asit türevi metabolitin çeşitli uyarılara cevap olarak sentezlenmesinden sorumludur<sup>3,4,5,6,7,8,9</sup>. Ayrıca epitelin, prostanooid yapıda olmayan bir gevşetici faktör sentezlediği de bilinmektedir<sup>10,11</sup>. Bu konuda yapılan çalışmalarda solunum yolu epitelinin mekanik olarak uzaklaştırılmasının, in vitro olarak çeşitli kastırıcı maddelere karşı solunum yolu düz kasının duyarlılığını arttırdığı indirekt olarak gösterilmiştir<sup>10,12,13</sup>. Öte yandan, kobay trakeası içine ko-aksiyal olarak yerleştirilen tavşan aortu,

sıçan anokoksigeus kası ve sıçan aortu kullanılarak yapılan ko-aksiyal biyoesey çalışmaları ile de solunum yolu epitelinden inhibitör bir maddenin salıverildiği direkt olarak gösterilmiştir<sup>14,15,16</sup>.

Astma, solunum yolu epitelinde inflamasyon ve solunum yolu düz kasını kastıran maddelere karşı spesifik olmayan duyarlılık artışı ile karakterize bir solunum yolu hastalığıdır. Astmada solunum yolunda görülen hiperreaktivitenin nedenlerinden birinin, solunum yolu epitelinde zedelenme ve dolayısıyla epitelde sentezlenen ve salıverilen düz kas gevşetici faktör(ler)'in kaybı olabileceği öne sürülmektedir<sup>10,17,18,19</sup>.

## Astma Patogenezinde Rol Oynayan Faktörler

Astma patogenezinin belli başlı belirtileri inflamasyon, mediyatör salıverilmesi, bronkiyal hi-

(\* ) Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, 06330-Etiler/ANKARA.

perreaktivite ve bronkokonstriksiyondur. Bronkiyal hiperreaktivitenin patogenezi ile ilgili olarak çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Bu hipotezlerin başlıcaları şunlardır<sup>20</sup>:

1. Otonom sinir sisteminin fonksiyonlarında oluşan değişiklikler:
  - a: Eksitatör cevapta artış
    - i) Kolinerjik
    - ii) Nonadrenerjik nonkolinerjik (eksitatör)
  - b: İnhibitör cevapta azalma
    - i) Adrenerjik
    - ii) Nonadrenerjik nonkolinerjik (inhibitör)
  - c: Duyusal sinir uçlarında nöropeptid salgılamında bir anormallik oluşması
2. Kronik inflamasyon:
  - a: Eozinofiller, metakromatik hücreler ve diğerlerinde artış
  - b: İnflamatuvar hücrelerden mediyatör salgılamında artış
3. Solunum yolu epitelinin deskuamasyonu ve epitelin gevşetici etkisinin kaybı
4. Solunum yolu mukozası permeabilitesinde artış.

### Astma Patogenezinde Epitelin Rolü

Furchgott ve Zawadzki, izole arter preparatlarının endotel hücrelerinin intakt olması halinde asetilkolin ile gevşediğini ve bu gevşemeden endotel hücreleri tarafından üretilen ve salıverilen gevşetici bir faktörün (EDRF) sorumlu olduğunu<sup>21</sup> keşfettikten sonra, benzer bir bakış açısıyla astmada solunum yolu düz kas tonüsünün düzenlenmesinde epitel hücrelerinin rolü yeni bir ilgi alanı olarak ortaya çıkmıştır<sup>10,22</sup>.

Astmalı hastaların akciğerlerinde yapılan post-mortem histolojik çalışmalarda en belirgin özelliğin yaygın epitel zedelenmesi olduğu ve en fazla epitel zedelenmesinin akut bir astma krizi sırasında ölenlerde görüldüğü bildirilmiştir<sup>23</sup>. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, yaşayan astmalıların akciğerlerinden alınan biyopsi materyallerinin incelenmesi sonucu çoğunlukla belirgin des-

kuamasyonlu epitel hasarı bulunmuştur<sup>24,25</sup>. Astmalı olmayan kontrol grubundan alınan biyopsi materyallerinde ise epitelin normal olduğu görülmüştür<sup>17,18,24,25</sup>. Bir grup araştırmacı, epitel zedelenmesi ile bronkiyal hiperreaktivitenin derecesi arasında anlamlı bir ilişki bulurken<sup>18,25</sup>, başka bir grup araştırmacı ise böylesi bir ilişki saptayamamıştır<sup>17,26</sup>.

Astmada epitel hücrelerinin deskuamasyon nedeni bilinmemektedir. Ancak inflamasyonlu solunum yolunda ve astmalıların balgamında görülebilen eozinofil majör bazik protein ve eozinofil katyonik protein gibi eozinofil ürünleri sitotoksik maddelerdir ve epitel hücrelerinin zedelenmesine neden olmaktadır<sup>20,27,28</sup>.

### Solunum Yolu Düz Kas Cevaplılığını Düzenlemede Epitelin Rolü

#### Epitelsizleştirmenin düz kas cevaplılığı üzerindeki rolü:

Solunum yolu preparatlarının luminal yüzeyinin filtre kağıdı, üzeri pürüzlendirilmiş bir tahta çubuk veya üzerine pamuk sarılmış kauçuk bir boruyla kazınması yoluyla epitel uzaklaştırılabilmekte ve bu işlem düz kasta herhangi bir hasara yol açmamaktadır<sup>3,10,12,29</sup>. Diğer yandan, epitelsizleştirme işleminden sonra çeşitli kastırıcı ve gevşetici maddelere karşı solunum yolu düz kasının cevaplılığı değişmekte, ancak bu konuda türe, bölgeye ve preparatın cinsine bağlı farklılıklar olduğu görülmektedir<sup>3,12,29,30,31,32</sup>.

#### Epitelsizleştirme işleminden sonra solunum yolunda çeşitli agonistlere verilen cevaplarda görülen değişikliklerin mekanizması:

Epitelsizleştirilmiş solunum yolu preparatlarında çeşitli kastırıcı ve gevşetici maddelere verilen cevaplarda spesifik olmayan bir değişiklik oluşması, indometazin, epitelsizleştirme ile görülen değişiklikleri ortadan kaldırmaması ve süperfüzyon deneylerinde elde edilen sonuçların değişkenlik göstermesi, epitelsizleştirme işleminin bir difüzyon bariyerinin kaybı anlamına geldiğinin ve bunun primer önemi olduğunun öne sürülmesine

yol açmıştır. Öte yandan köpek ve kobay solunum yolu preparatlarında izoprenaline verilen cevabın epitelsizleştirme işleminden sonra azalması<sup>10,12</sup>, kobay solunum yolu preparatlarında asetilkolin, serotonin ve histamine verilen kontraktıl cevabın güçlenmesi<sup>10</sup> ve kobay trakeasında elektriksel alan stimülasyonu ile oluşan nörojenik kontraktıl cevapların güçlenmesi<sup>10,33</sup> difüzyon bariyeri hipotezlerine karşı ve epitelden bir gevşetici faktör salıverildiği yolundaki hipotezlerin lehindeki bulgulardan bazılarıdır. Ayrıca epitelin uzaklaştırılmasından sonra agonist uptake ve metabolizmasındaki azalma, etkideki değişikliği açıklamak için difüzyon bariyeri kaybına alternatif olarak önerilmektedir<sup>4,5,34</sup>.

#### **Epitelden salıverilen gevşetici faktörün (EpDRF) biyoeseyi:**

EpDRF'nin biyoeseyi için bugüne değin kullanılan yöntemler arasında sandöviç<sup>35</sup> ve kaskat süperfüzyon<sup>3</sup> biyoesey sistemi bulunmaktadır. Ancak kaskat biyoesey sistemi ile alınan sonuçların farklılıklar gösterdiği saptanmıştır<sup>3,36,37</sup>.

Donör doku olarak epitel-intakt solunum yolu preparatlarının orijinal tüp şekli ile kullanıldığı, esey dokusunun ise bu tüp içerisine ko-aksiyal olarak yerleştirildiği biyoesey sistemi ile muskarinik agonistler, histamin, arakidonik asit ve duyarlı hayvanlarda ovalbumin ile stimülasyonu takiben çeşitli deney hayvanlarından izole edilen solunum yolu preparatlarından ve ayrıca insan bronkiyal epitelden EpDRF salıverildiği direkt olarak gösterilebilmiştir<sup>14,15,38,39,40,41</sup>. Ancak bu sistemde donör dokuda kastırıcı etkili agonistlerin etkisiyle lümen daralabileceği için hipoksiye bağlı sorunların olabileceği öne sürülmüştür<sup>42</sup>. Bir başka araştırma grubu ise, hipoksinin bu sistemde EpDRF ile oluşan gevşemelerde önemli olamayacağını fonksiyonel ve biyokimyasal olarak kanıtlamaya çalışmışlardır<sup>39</sup>.

#### **Epitelden birden fazla faktör salıverilme olasılığı:**

Primer tavşan bronkusunun epitelsizleştirme işleminden sonra potasyuma verdiği maksimum

cevabın azaldığı gösterilmiştir. Araştırmacılar bu durumu tavşan solunum yollarında potasyumun oluşturduğu cevapların, kısmen bir eksitator faktörün salınımına bağlı olduğu şeklinde açıklamışlardır<sup>43</sup>. Ayrıca bir başka çalışmada da domuz bronkusunda epitelin uzaklaştırılmasından sonra yüksek dozda asetilkoline verilen maksimum cevabın azalması nedeniyle, epitelden bir kastırıcı faktör salıverildiği ve bu faktörün herhangi bir gevşetici faktörün de salınması halinde etkisini değiştirebileceği öne sürülmüştür<sup>44</sup>.

A vitamini yetersizliğinin yalancı çok katlı trakea epitel hücrelerinin sütun şeklinden yassı şekline dönüşmesine neden olduğu gösterilmiştir<sup>45</sup>. Bu şekildeki bir morfolojik değişikliğin epitel-kökenli faktör(ler)'in üretimi ve/veya salıverilmesini değiştirebileceği öne sürülmüştür. Normal kobaylardan izole edilenler ile karşılaştırıldığında, A vitamini yetersizliği olan kobaylardan izole edilen epitel-intakt trakealarda metakolin ve histamine verilen cevapların azaldığı görülmüştür<sup>46</sup>. Her iki maddeye normal dokuların verdiği cevap epitelin uzaklaştırılmasından sonra artmakta, halbuki sadece histaminle alınan cevaplar, A vitamini yetersizliği olan hayvanlardan izole edilen epiteli uzaklaştırılmış preparatlarda artmaktadır. Metakolin ve histamine verilen cevaplar üzerinde epitelsizleştirme işleminin neden olduğu bu farklılık, normal epitelden birden fazla inhibitör faktör salıverildiğinin öne sürülmesine yol açmıştır. Bu görüşe göre faktörlerin üretimi ve/veya salıverilmesi arasındaki dengenin yassı epitel hücrelerinde değiştirilebileceği öne sürülmüştür<sup>43</sup>.

#### **EpDRF'nin etki mekanizması üzerine bazı görüşler:**

EpDRF'nin sodyum potasyum pompası (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-pompası) gibi bir hücrel mekanizma ile düz kas reaktivitesini değiştirebileceği öne sürülmüştür<sup>47</sup>. Ayrıca bazı çalışmalar, solunum yolu düz kas tonüsünün epitel tarafından modülasyonunun sıcaklık bağımlı olduğunu göstermektedir<sup>48</sup>. Epitel bağımlı cevaplar üzerinde ısının etkisi nedeniyle, membrandaki iyonik pompaların epitelyal modülasyona katkısı olduğu öne sürülmüştür<sup>32</sup>.

EpDRF'nin solunum sistemindeki nöronal aktiviteyi etkileyerek solunum yolu düz kas tonüsünü module edebileceği öne sürülmüştür<sup>32</sup>. Örneğin kobay trakeasında EpDRF'nin en azından kısmen, intramural kolinerjik sinir uçlarından asetikolin salınımını inhibe ederek kolinerjik tonüsü azaltmak suretiyle etkili olabileceği savunulmaktadır<sup>33</sup>. Diğer yandan, normal koşullar altında (epitel sağlam olduğunda) EpDRF salınımının, inflamatuvar mediyatörlerin önemli bir kaynağı olan mast hücreleri gibi hücre tiplerini stabilize edebileceği, patolojik koşullarda ise EpDRF'nin sentezi ve/veya salınımı bozulursa, bu stabilizasyonun ortadan kalkmasının söz konusu olabileceği de öne sürülmektedir<sup>32,49</sup>.

Solunum yolu düz kasında farklı mekanizmalarla sıklıkla AMP içeriğini arttıran maddeler, histaminin neden olduğu inozitol fosfolipid hidrolizini inhibe etmektedir<sup>50,51</sup>. Kobay trakeasında metakolin veya histamin tarafından indüklenen fosfoinozitol hidrolizi epitelin uzaklaştırılması ile potansiyalize edilmektedir<sup>52</sup>. Buna göre EpDRF'nin membran fosfolipidlerinin hidrolizini inhibe ederek solunum yolu düz kas tonüsünü düzenleyebileceği öne sürülmüştür<sup>32</sup>.

### Sonuç ve Tartışma

Solunum yolu düz kasının duyarlılığının epitel tarafından düzenlendiği ve bunun bronkiyal hiperreaktiviteye katkısının astma patogenezinde rolü olduğu anlaşılmaktadır. Epitelin bronkokonstriktör veya bronkodilatör maddeler için metabolizan bölge olması ya da bir difüzyon engeli oluşturması, bu maddelerin solunum yolu düz kasında oluşturduğu etkileri değiştirebilmektedir. Ancak bugün birçok araştırmacının ortak görüşü, epitelin solunum yolu düz kasının cevaplılığının düzenlenmesindeki temel işlevinin, prostanoit ya da prostanoit olmayan bir gevşetici faktör ya da faktörlerin sentezi ve salınması olduğudur.

### Kaynaklar

1. Hogg, JC, Eggleston PA, "Is Asthma an Epithelial Disease?", *Am. Rev. Respir. Dis.* 129, 207-208, 1984.

2. Sleight MA, Blake JR, Liron N, "The Propulsion of Mucus Cilia", *Am. Rev. Respir. Dis.* 137, 726-741, 1988.
3. Holroyde MC, "The Influence of Epithelium on the Responsiveness of Guinea-Pig Isolated Trachea", *Br. J. Pharmacol.* 87, 501-507, 1986.
4. Frossad N, Rhoden KJ, Barnes PJ, "Influence of Epithelium on Guinea-pig Airway Responses to Tachykinins: Role of Endopeptidase and Cyclooxygenase", *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 248, 292-298, 1989.
5. Naline E, Devillier P, Drapeau G, Toty L, Bakdach H, Regoli D, Advenier C, "Characterization of Neurokinin Effects and Receptor Selectivity in Human Isolated Bronchi", *Am. Rev. Respir. Dis.* 140, 679-686, 1989.
6. Orehek J, Douglas JS, Bouhuys A, "Contractile Responses of the Guinea-pig Trachea In Vitro: Modification by Prostaglandin Synthesis-Inhibiting Drugs", *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 194, 554-564, 1975.
7. Butler GB, Adler KB, Evans JN, Morgan DW, Szarek JL, "Modulation of Rabbit Airway Smooth Muscle Responsiveness by Respiratory Epithelium: Involvement of an Inhibitory Metabolite of Arachidonic Acid", *Am. Rev. Respir. Dis.* 135, 1099-1104, 1987.
8. Barnett K, Jacoby DB, Nadel JA, Lazarus SC, "The Effects of Epithelial Cell Supernatant on Contractions of Isolated Canine Tracheal Smooth Muscle", *Am. Rev. Respir. Dis.* 138, 780-783, 1988.
9. Jacoby DB, Ueki IF, Widdicombe JH, Loegering DA, Gleich GJ, Nadel JA, "Effect of Human Eosinophil Major Basic Protein on Ion Transport in Dog Epithelium", *Am. Rev. Respir. Dis.* 137, 13, 1988.
10. Flavahan NA, Aarhus LL, Rimele TJ, Vanhoutte PM, "Respiratory Epithelium Inhibits Bronchial Smooth Muscle Tone", *J. Appl. Physiol.* 58, 834-838, 1985.
11. Vanhoutte PM, "Airway Epithelium and Bronchial Reactivity", *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 65, 448-450, 1987.
12. Goldie RG, Papadimitriou JM, Paterson JW, Spina D, "Influence of the Epithelium on Responsiveness of Guinea Pig Trachea to Contractile and Relaxant Agonists", *Br. J. Pharmacol.* 87, 5-14, 1986.

13. Hay DWP, Farmer SG, Raeburn D., Muccitelli RM, Wilson KA, Fedan JS, "Differential Effects of Epithelium Removal on the Responsiveness of Guinea-pig Tracheal Smooth Muscle to Bronchoconstrictors", *Br. J. Pharmacol.* 92, 381-388, 1987.
14. İlhan M, Şahin İ, "Tracheal Epithelium Releases a Vascular Smooth Muscle Relaxant Factor: Demonstration by Bioassay", *Eur. J. Pharmacol.* 131, 293-296, 1986.
15. Güç MO, İlhan M, Kayaalp SO, "The Rat Anococcygeus Muscle is a Convenient Bioassay Organ for the Airway Epithelium-Derived Relaxing Factor", *Eur. J. Pharmacol.* 148, 405-409, 1988.
16. Fernandes LB, Paterson JW, Goldie RG, "Co-Axial Bioassay of a Smooth Muscle Relaxant Factor Released from Guinea-pig Tracheal Epithelium", *Br. J. Pharmacol.* 96, 117-124, 1989.
17. Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, Kava T, Haah-tela T, "Damage of the Airway Epithelium and Bronchial Reactivity in Patients with Asthma", *Am. Rev. Resp. Dis.* 131, 599-606, 1985.
18. Jeffrey PK, Wardlaw AJ, Nelson FC, Collins JV, Kay AB, "Bronchial Biopsies in Asthma: an Ultra-Structural, Quantitative Study and Correlation with Hyperreactivity", *Am. Rev. Resp. Dis.* 140, 1745-1753, 1989.
19. Fernandes LB, Goldie RG, "Pharmacological Evaluation of a Guinea-pig Tracheal Epithelium-Derived Inhibitory Factor (EpDIF)", *Br. J. Pharmacol.* 100, 614-618, 1990.
20. Alam R, "Cytokines Bronchial Hyperreactivity", *Agents and Actions (Suppl.)* 31, 147-162, 1990.
21. Furchgott RF, Zawadzki JV, "The Obligatory Role of Epithelial Cells in the Relaxations of Arterial Smooth Muscle by Acetylcholine", *Nature Lond.* 288, 373-376, 1980.
22. Çakıcı İ, "Astım Patogenezinde Yeni Gelişmeler", *TEB-Haberler* 42, 37-40, 1989.
23. Filley WV, Holley KE, Kephart GM, Gleich GJ, "Identification by Immunofluoresence of Eosinophil Granule Major Basic Protein in Lung Tissues of Patients with Bronchial Asthma", *Lancet* 11, 11-16, 1982.
24. Elia C, Bucca C, Rolla G, Scappaticci E, Cantino D, "A Freeze-Fracture Study of Human Bronchial Epithelium in Normal, Bronchitic and Asthmatic Subjects", *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.* 20 509-517, 1988.
25. Beasley RC, Roberts JA, Roche WM, Holgate ST, "Bronchial Lavage and Biopsy Findings Before and After Allergen Challenge in Mild Atopic Asthma", *Thorax* 43, 812P, 1988.
26. Lozewicz S, Wells C, Gomez E, Ferguson H, Richman P, Devalia J, Davies RJ, "Morphological Integrity of the Bronchial Epithelium in Mild Asthma", *Thorax* 45, 12-15, 1990.
27. Flavahan NA, Slifman NR, Gleich GJ, Vanhoutte PM, "Human Eosinophil Major Basic Protein Causes Hyperreactivity of Respiratory Smooth Muscle", *Am. Rev. Respir. Dis.* 138, 685-688, 1988.
28. Frigas E, Loegering DA, Gleich GJ, "Cytotoxic Effects of the Guinea-pig Eosinophil Major Basic Protein on Tracheal Epithelium", *Lab. Invest.* 42, 35-43, 1980.
29. Raeburn D, Hay DWP, Farmer SG, Fedan JS, "Epithelium Removal Increases the Reactivity of Human Isolated Tracheal Muscle to Methacholine and Reduces the Effect of Verapamil", *Eur. J. Pharmacol.* 123, 451-453, 1986.
30. Farmer SG, Fedan JS, Hay DWP, Raeburn D, "The Effects of Epithelium Removal on the Sensitivity of Guinea-pig Isolated Trachealis to Bronchodilator Drugs", *Br. J. Pharmacol.* 89, 407-414, 1986.
31. Stuart-Smith K, "Heterogeneity in Epithelium-Dependent Responses", *Lung (Suppl.)* 43-48, 1990.
32. Morrison KJ, Yuansheng G, Vanhoutte PM, "Epithelial Modulation of Airway Smooth Muscle", *Am. J. Physiol.* 258, L264-L262, 1990.
33. Murlas C, "Effects of Mucosal Removal on Guinea-pig Airway Smooth Muscle Responsiveness", *Clin. Sci.* 70, 571-575, 1986.
34. Advenier C, Devillier P, Matran R, Naline E, "Influence of Epithelium on the Responsiveness of Guinea-Pig Isolated Trachea to Adenosine", *Br. J. Pharmacol.* 93, 295-302, 1988.
35. Tschirhart E, Landry Y, "Airway Epithelium Releases a Relaxant Factor: Demonstration with Substance P", *Eur. J. Pharmacol.* 132, 103-104, 1986.
36. Sparrow MP, Mitchell HW, "Modulation by the Epithelium of the Extent of Bronchial Narrowing Produced by Substances Perfused Through the Lumen", *Br. J. Pharmacol.* 103, 1160-1164, 1991.

37. Udem BJ, Raible DG, Adkinson NP JR, Adams GK III, "Effect of Removal of Epithelium on Antigen-Induced Smooth Muscle Contraction and Mediator Release from Guinea-Pig Isolated Trachea", *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 244, 659-665, 1988.
38. Çakıcı İ, Kanzık İ, Abacıoğlu N, Zengil H, "Effect of Ovalbumine Challenge on Reactivity of Sensitized Guinea-Pig Trachea Smooth Muscle", *J. Fac. Pharm. Gazi 6 (2)*, 137-142, 1989.
39. Spina D, Page CP, "The Release of a Nonprostanoid Inhibitory Factor from Rabbit Bronchus Detected by Co-Axial Bioassay", *Br. J. Pharmacol.* 102, 896-903, 1991.
40. Hay DWP, Muccitelli RM, Horstemeyer DL, Wilson KA, Raeburn D, "Demonstration of the Release of an Epithelium-Derived Inhibitory Factor from a Novel Preparation of Guinea-Pig Trachea", *Eur. J. Pharmacol.* 136, 247-250, 1987.
41. Fernandes LB, Preus JMH, Paterson JW, Goldie RG, "Epithelium-Derived Inhibitory Factor in Human Bronchus", *Eur. J. Pharmacol.* 187, 331-336, 1990.
42. Gunn LK, Piper PJ, "Potential Sources of Artifact in the Co-Axial Bioassay", *Eur. J. Pharmacol.* 203, 405-412, 1991.
43. Fedan JS, Hay DWP, Farmer SG, Raeburn D., "Epithelial Cells: Modulation of Airway Smooth Muscle Reactivity", Barnes PJ, Rodger IW, Thomson NC (Eds.), *Asthma: Basic Mechanisms and Clinical Management*, London, Academic Press, 143-162, 1989.
44. Stuart-Smith K, Vanhoutte PM, "The Airway Epithelium Modulates the Responsiveness of Porcine Bronchial Smooth Muscle", *J. Appl. Physiol.* 65, 721-727, 1988.
45. Sporn MB, Roberts AB, "Biological Methods for Analysis and Assay of Retinoids. Relationship Between Structure and Activity", Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS (eds.), *The Retinoids*, New York, Academic Press, 235-279, 1984.
46. Raeburn D, Hay DWP, Mawhinney MG, Fedan JS, "Comparison of the Effect of Epithelium (EPI) Removal on Reactivity to Histamine (H) and Methacholine (MCh) of Guinea-Pig Trachealis from Normal and Vitamin A-Deficient Animals", *Physiologist* 29, 173, 1986.
47. Raeburn D, Fedan JS, "The Effects of Alterations in Electrogenic Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-Pumping in Guinea-Pig Isolated Trachealis: Their modulation by the Epithelium", *Br. J. Pharmacology.* 98, 343-350, 1989.
48. Lamport SJ, Fedan SJ, "Temperature-Dependent Modulatory Effect of Epithelium (EPI) on the Reactivity of Guinea-Pig Isolated Trachealis (GPT)", *FASEB J. (Abstr.)* 2, A1057, 1988.
49. Frossard N, Muller P, "Epithelial Modulation of Tracheal Smooth Muscle Responses to Antigenic Stimulation", *J. Appl. Physiol.* 61, 1449-1456, 1986.
50. Hall IP, Chilvers ER, "Inositol Phosphates and Airway Smooth Muscle", *Pulmonary Pharmacol.* 2, 113-120, 1989.
51. Hall IP, Donaldson J, Hill SJ, "Inhibition of Histamine-Stimulated Inositol Phospholipid Hydrolysis by Agents which Increase Cyclic AMP Levels in Bovine Tracheal Smooth Muscle", *Br. J. Pharmacol.* 97, 603-613, 1989.
52. Hay DWP, Muccitelli RM, Raeburn D, "Does Epithelium-Derived Inhibitory Factor (EpDIF) Act Via Inhibition of Phosphatidylinositol (PI) Turnover in Guinea-Pig Trachea (GPT)?", *FASEB J.* 2, A1057, 1988.

Hoşumuza giden yalanları avuç dolusu yutarız da,  
acı gerçekleri yudum yudum içeriz.

Diderot