

Astımlı Çocuklarda İnhaled Budesonid ve Flutikazon Propiyonat Kullanımının Serum Eozinofilik Katyonik Protein (ECP) Üzerine Etkisi

THE EFFECTS OF INHALED BUDESONIDE AND FLUTICASONE PROPIONATE ON SERUM EOSINOPHILIC CATIONIC PROTEIN (ECP) LEVELS IN ASTHMATIC CHILDREN

Gülbin BİNGÖL KARAKOÇ*, Derya Ufuk ALTINTAŞ*, Sevgi CAN*, Mustafa YILMAZ*, Seval GÜNEŞER KENDİRLİ*

* Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji-İmmunoloji BD, ADANA

Özet

Astım çocukluk çağında sık görülen hava yollarında obstrüksiyon ve eozinofillerden zengin inflamasyonla karakterize, yineleyen kronik bir hastalıktır. Son yıllarda eozinofillerden salgılanan eozinofilik katyonik protein (ECP) inflamasyonun önemli göstergelerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada orta astımlı olgularda inhale budesonid ve flutikazon propiyonat tedavisinin belirlemede serum ECP düzeyine etkisi ve bunun klinik bulgular ile korelasyonunun incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışma kapsamına Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji İmmunoloji polikliniğinde izlenmekte olan orta astımlı 30 olgu alındı. Randomize olarak seçilen 15 olguya inhale budesonid (Grup 1), diğer 15 olguya flutikazon propiyonat (Grup 2) verildi. Kontrol grubu hafif intermitant astımlı, gerektiğinde β_2 mimetik kullanan 10 olgudan oluşmaktaydı. Olgular iki aylık aralıklarla izlendi. Bütün olgularda başlangıçta ve 6 aylık süre sonunda semptom skoru, solunum fonksiyon testleri, total kan eozinofil sayısı ve serum ECP düzeyi incelendi. Her iki grupta 6 aylık süre sonunda semptom skoru ve solunum fonksiyon testlerinde istatistiksel anlamlı düzelme bulunurken ($p<0.05$), kan eozinofil ve serum ECP düzeylerinde anlamlı düşme olduğu saptandı ($p<0.05$). Serum ECP düzeyinin grup 1 ve grup 2'de kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulundu ($p<0.05$). Ayrıca serum ECP düzeyi ile total eozinofil düzeyi, semptom skoru ve solunum fonksiyon testleri arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptandı ($p<0.05$).

Sonuç olarak astımlı olgularda serum ECP düzeyinin ölçümünün, tedavinin etkinliğini belirlemede non-invaziv nesnel bir ölçüt olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk astımı, Serum ECP, İnhaled steroid

T Klin Allerji Astım 2001, 3:1-5

Summary

Inhaled corticosteroids have been used increasingly for treatment of childhood asthma. Recently ECP is thought to be one of the most important markers of airway inflammation. The purpose of this study is to determine the effects of inhaled budesonide and fluticasone propionate on serum ECP levels.

Thirteen children with moderate asthma were enrolled in the study. Fifteen children (8 boys, 7 girls, mean age: 10.6 ± 2.1) were assigned to treat with budesonide (group 1), fifteen (9 boys, 6 girls, mean age: 9.4 ± 2.6) with fluticasone propionate (group 2). Control group included 10 children with the mean age of 9.5 ± 2.4 years. In all patients symptom scores, pulmonary function tests, total blood eosinophil count and serum ECP levels were evaluated at the beginning of the study and after six month period. Symptom scores and pulmonary functions were significantly improved in the sixth month ($p<0.05$). Blood eosinophil count and serum ECP levels decreased with therapy ($p<0.05$). Serum ECP level was significantly higher in group 1 and 2 than control group before and after the therapy. There was positive correlation between eosinophil count and serum ECP levels ($p<0.05$). Symptom scores and pulmonary functions correlated with serum ECP levels significantly ($p<0.05$).

In conclusion we suggest that measurement of serum ECP levels as a non-invasive method may be helpful to investigate the effectiveness of treatment in asthmatic children.

Key Words: Childhood asthma, Inhaled steroids, Serum ECP

T Klin J Allergy-Asthma 2001, 3:1-5

Geliş Tarihi: 13.12.2000

Yazışma Adresi: Dr. Gülbin BİNGÖL KARAKOÇ
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Allerji-İmmunoloji BD
01330, ADANA

T Klin J Allergy-Asthma 2001, 3

Astım çocukluk çağında sık görülen hava yollarında obstrüksiyon ve inflamasyonla karakterize, yineleyen kronik bir hastalıktır. Astımda bronş mukozasında eozinofillerden zengin kronik bir inflamasyon oluşur (1). Hava yollarındaki bu infla-

masyonun derecesi farklı yöntemlerle belirlenebilir. Son yıllarda eozinofillerden salgılanan major basic protein (MBP), eozinofilik katyonik protein (ECP), eozinofilik peroksidaz (EPO) hava yolu inflamasyonunun önemli göstergeleri olarak kabul edilmektedir (1-3). Eozinofillerin uyarılması ile daha önce sentezlenip sitoplazmik granüllerde depolanan MBP, ECP, EPO açığa çıkar ve bronko alveolar lavaj, indükte balgam ve serumda düzeyleri ölçülebilir (4-6).

Astımlı olgularda semptomlar ve klinik bulgular hava yollarındaki inflamasyon ve yapısal değişikliklere paralel olarak ortaya çıkar ve inflamasyonun derecesi hastalığın ağırlığını belirler. Astımın immunopatolojisindeki inflamasyonun önemi anlaşıldıktan sonra antiinflamatuvar ilaçlar ön plana çıkmıştır (7-8). Antiinflamatuvar tedavi ile hava yollarındaki inflamasyon baskılanır, semptom ve klinik bulgular düzelir. İn hale kortikosteroidler astım tedavisinde en etkili antiinflamatuvar ilaçlar olarak kabul edilmektedir ve bu ilaçların etkinliğini belirlemek için farklı yöntemler uygulanmaktadır.

Bu çalışmada çocukluk çağı astımı tedavisinde inhale budesonid ve flutikazon propiyonat kullanımının serum ECP düzeyine etkisinin incelenmesi ve bunun klinik bulgulardaki düzelme ile korelasyonu değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Çalışma kapsamına Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji İmmunoloji polikliniğine yeni başvuran ve/veya düzenli olarak gelen orta astımlı 30 olgu alındı. Astım tanısı, klinik evresi ve verilen tedavi uluslararası uzlaşma raporlarında düzenlenen kriterlere göre belirlendi (9). Daha önce

inhale steroid tedavisi almamış 30 olgudan randomize olarak seçilen 15 olguya 400 mg/gün inhale budesonid (Grup 1), diğer 15 olguya 250 mg/gün flutikazon propiyonat (Grup 2) verildi. Kontrol grubu hafif intermitant astımlı, gerektiğinde β_2 mimetik kullanan 10 olgudan oluşmaktaydı. Olgular iki aylık aralıklarla izlendi. Bütün olgularda total kan eozinofil düzeyi, immunoglobülinler (immunotirbudimetrik yöntem), phadiatop ve serum ECP düzeyi (CAP sistem, Pharmacia, İsveç), deri prick testi (Allergopharma, Almanya), solunum fonksiyon testleri incelendi. Solunum fonksiyon testleri vitalograf ile ölçüldü, vital kapasite (VC), zorlu vital kapasite (FVC), birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volum (FEV1) ve zirve akım hızı (PEF) parametreleri değerlendirildi ve yaşa ve boya göre beklenen değerlerin yüzdesi olarak belirtildi. Semptom skoru aşağıdaki Tablo 1'deki gibi uygulandı, semptom ve medikasyon skorunun toplamı olarak belirtildi ve hastalık aktivasyon kriteri olarak değerlendirildi (10). Semptom skoru ve medikasyon skoru çalışma başlangıcında, kontrollerde ve 6 aylık tedavi sonunda aynı doktor tarafından belirlendi. Altı aylık süre sonunda semptom skoru, solunum fonksiyon testleri, total eozinofil ve serum ECP düzeyleri tekrar incelendi.

İstatistik

Çalışmanın istatistiksel işlemleri "SPSS for MS Windows (ver 9.0) paket programı ile yapıldı. Veriler ortalama + standart sapma olarak belirtildi. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde Mann Whitney U, Wilcoxon, ve Pearson korelasyon testleri kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 1. Astım semptom ve medikasyon skoru

Medikasyon		Semptom	
İlaç yok	0	Yok	0
İnhale salbutamol (200 mg)	1	Ekspiryumda wheezing	1
İnhale salbutamol (600 mg)	2	Ekspiryum ve inspiyumda wheezing	2
İnhale kromalin, nedokromil veya oral ketotifen	3	Dışarıdan duyulan wheezing	3
İnhale steroid	4		
İnhale steroid + oral aminofilin	5		
Oral steroid <20mg	6		
Oral steroid >20mg	7		

Tablo 2. İnhale kortikosteroid alan olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası semptom skorları ve solunum fonksiyon testleri (yaşa ve boya göre beklenen değerin yüzdesi), kan eozinofil ve serum ECP düzeyleri ve grupların karşılaştırılması

	Grup1 (budesonid)			Grup2 (flutikazon propiyonat)			Grup1-2 (p değerleri)	
	Tedavi öncesi	6.ay	p	Tedavi öncesi	6.ay	p	Tedavi öncesi	6.ay
Semptom skoru	5.6+0.5	4.2+0.4	0.000	5.5+0.5	4.1+0.3	0.000	0.473	0.972
Solunum fonksiyon testleri								
VC	66.6+8.7	85.3+10.7	0.001	69.1+5.8	85.0+3.1	0.001	0.086	0.346
PEF	62.4+5.5	82.5+14.3	0.001	69.0+4.7	84.5+2.5	0.001	0.604	0.440
FEV1	60.6+9.4	82.8+10.0	0.001	71.6+4.1	84.7+2.7	0.001	0.076	0.133
Kan eozinofil	316.6+229.6	215.3+124.4	0.014	303.3+100.8	202.3+50.6	0.016	0.082	0.110
Serum ECP	64.1+38.2	30.1+16.7	0.001	52.8+28.3	23.5+21.4	0.001	0.983	0.534

Tablo 3. Olguların serum ECP düzeyleri (mcg/L)

Olgular	Grup 1 (budesonid)		Grup 2 (flutikazon propiyonat)		Grup 3 (kontrol)
	Tedavi öncesi	6.ay	Tedavi öncesi	6.ay	11.2
1	34.9	23.2	57.8	24.2	9.5
2	73.3	34.3	35.1	19.6	6.2
3	26.2	14.3	24.8	21.2	4.3
4	30.5	16.7	32.3	19.7	2.7
5	38.2	10.2	56.2	23.2	7.3
6	127.0	63.2	56.4	21.4	5.6
7	186.0	64.6	13.8	14.2	3.8
8	39.0	11.1	94.7	38.3	4.9
9	98.6	49.7	19.2	18.7	8.0
10	82.7	32.1	71.4	26.7	
11	18.1	9.5	99.4	36.7	
12	13.6	15.1	98.2	28.9	
13	30.2	12.9	52.0	19.2	
14	148.0	58.9	26.7	23.4	
15	14.5	11.4	51.2	17.9	
Ortalama+SD	64.1+53.7	28.4+16.7	52.6+28.3	23.5+6.7	6.4+2.7

Sonuçlar

Birinci gruptaki (budesonid grubu) olguların 8'i erkek (%53.3), 7'si kız (%46.7) idi, yaşları 7-13 yaş arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması 10.6±2.1 olarak bulundu. İkinci grupta (flutikazon propiyonat grubu) 9 erkek (%60), 6 kız (%40) vardı, yaş ortalaması 9.4±2.6 idi (6-12 yaş). Kontrol grubu (Grup 3); 5 kız (%50), 5 erkek (%50) olgudan oluşmaktaydı, yaş ortalaması 9.5±2.4 idi.

Birinci ve ikinci grupta olguların semptom skorunda ve solunum fonksiyon testlerinde 6 aylık süre sonunda istatistiksel anlamlı düzelme

($p<0.05$) saptandı (Tablo 2). Serum ECP ve total kan eozinofil düzeylerinde de istatistiksel anlamlı düşme ($p<0.05$) bulundu (Tablo 2). Tüm olguların serum ECP düzeyleri Tablo 3'de verilmiştir. Her iki gruptaki olgular birlikte değerlendirildiğinde, serum ECP düzeyleri kontrol grubuna göre gerek başlangıçta gerekse 6 aylık tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4).

Tedavi öncesi her iki grupta serum ECP düzeyi ile kan eozinofil düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı ($r: 0.627, 0.741, p<0.01$). Serum ECP düzeyi ile semptom skoru ve solunum fonksiyon

Tablo 4. İnhal steroid alan olguların (grup 1 ve 2) tedavi öncesi ve tedavi sonrası kan eozinofil ve serum ECP düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması (p değerleri)

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Kan eozinofil	0.001	0.001
Serum ECP	0.000	0.000

testleri arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası güçlü korelasyon bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 5).

Tartışma

Eozinofilik katyonik proteinin serum ve diğer sıvılarda ölçümü astım tanısı ve tedavi etkinliğini belirlemede giderek önem kazanmaktadır. Eozinofilik katyonik proteinin hava yolu inflamasyonun göstergesi olması nedeniyle tedavi sonrası ECP düzeyinin düşmesi ve bunun klinik bulgular ile korelasyon göstermesi beklenmektedir. Bizim çalışmamızda da serum ECP düzeyinin astımlı olgularda kontrol grubuna göre yüksek olduğu ve gerek flutikazon propiyonat gerekse budesonid alan grupta 6 aylık tedavi sonrası ECP düzeylerinin düştüğü gözlemlendi. Literatürde serum ECP düzeyi ile astımın derecesi ve tedavi etkinliğinin gösterilmesi ile ilgili farklı görüşler olmakla birlikte genel kanı serum ECP düzeyinin astımlı olgularda yüksek olduğu şeklindedir (4-5,11-14). Bavbek ve ark. ECP düzeyinin orta ve ağır astımlı olgularda daha yüksek olduğunu bulmuşlar ve astım ağırlık derecesini belirleyen risk faktörlerinden birinin ECP

olduğunu belirtmişlerdir (15). Astım tedavisinin serum ECP düzeyine etkisi ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Flutikazon propiyonat ile yapılan çalışmalar sonucu tedavi sonrası serum ECP düzeyinin düştüğü bildirirken (12,16), bir çalışmada flutikazon propiyonat ile tedavi sonrası ECP düzeyinde farklılık olmadığı saptanmıştır(17). Prehn ve ark.ise 12 aylık budesonid tedavisi sonrası serum ECP düzeyinin düştüğünü gözlemişlerdir (18).Türkiye'den yapılan diğer bir çalışmada Türkteş ve ark. bizim bulgularımıza benzer olarak budesonid ve beklametazon tedavisi sonrası serum ECP düzeylerinin düştüğünü bildirmişlerdir (19).

Serum ECP düzeyi ile diğer klinik ve laboratuvar bulguları ile ilişkiyi incelediğimizde tedavi öncesi serum eozinofil düzeyi ile serum ECP düzeyinin ilişkili olduğunu saptarken, tedavi sonrası ECP ile eozinofil arasında zayıf ilişki olduğunu ancak bunun istatistiksel anlam taşımadığını bulduk. Ancak biz çalışmamızda total eozinofil düzeyini değerlendirdiğimiz ve hedef organdaki eozinofil düzeyini ölçmediğimiz için farkın anlamsız olabileceğini düşünmekteyiz. Hoekstra ve ark. da orta astımlı olgularda inhale steroid tedavisi sonrası bronş hiperreaktivitesinde azalma saptarken, periferik kan eozinofil düzeyinde değişiklik gözlemişlerdir (17). İnhal steroidlerin sistemik etkiden çok lokal etkileri nedeniyle periferik kanda gözlenen bu bulgunun astımın aktivitesini tek başına belirlemeyeceğini düşünmektedirler.

Solunum fonksiyon testleri ve semptom skoru hava yolu inflamasyonunun derecesini gösteren diğer klinik değişkenlerdir. Çalışmamızda inhale steroid tedavisi sonrası her iki değişkende de düzelme gözlerken, serum ECP düzeyi ile semptom

Tablo 5. Serum ECP düzeyi ile eozinofil sayısı, semptom skoru ve solunum fonksiyon testleri arasındaki ilişki

	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası	
	Grup 1	Grup 2	Grup 1	Grup 2
ECP- eozinofil	r:0.627 p:0.012	r:0.741 p:0.002	r:0.399 p:0.141	r:0.350 p:0.095
ECP-semptom skoru	r:0.626 p:0.013	r:0.582 p:0.023	r:0.619 p:0.014	r:0.541 p:0.037
ECP-PEF	r:-0.598 p:0.018	r:-0.460 p:0.035	r:-0.541 p:0.037	r:-0.476 p:0.031
ECP-FEV1	r:-0.556 p:0.031	r:-0.480 p:0.046	r:-0.555 p:0.032	r:-0.485 p:0.042

skoru, FEV1 ve PEF değerleri arasında istatistiksel anlamlı korelasyon olduğunu gözledik. Solunum fonksiyon testleri ve ECP düzeyi arasında ilişkiyi gösteren diğer çalışmalar bizim bulgularımızı desteklemektedir (4,11,20). Ancak serum ECP düzeyi ile solunum fonksiyon testleri arasında ilişki olmadığını bildiren yayınlar da vardır. Bu çalışmalardan birinde Prehn ve ark. serum ECP düzeyi ile semptom skorunun ilişkili olduğunu fakat solunum fonksiyon testleri ile ilişkisinin gözlenmediğini bildirmişler ve hava yolu inflamasyonunun gösterilmesinde semptom skorunun daha önemli olduğunu vurgulamışlardır (21). Literatürde gerek akut astım atağı sırasında gerekse kronik tedavide astımın izlenmesinde semptom skoru ve ECP arasındaki ilişki üzerinde durulmaktadır (21-24). Bizim bulgularımızda da orta astımlı olgularda tedavi öncesi serum ECP düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek olması ve antiinflamatuvar tedavi sonrası serum ECP düzeyinin düşmesi, ayrıca semptom skoru ve solunum fonksiyon testleri arasında anlamlı ilişkinin saptanması, astımlı olguların izlenmesinde serum ECP düzeyinin önemli role sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda olgu sayısı ve izlem süresinin kısıtlı olmasıyla birlikte, astımlı olgularda serum ECP düzeyinin ölçümünün, tedavinin etkinliğini belirlemede non-invaziv nesnel bir ölçüt olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Daha geniş ve farklı tedavi gruplarıyla yapılacak çalışmalar bu konuda yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kay AB. Asthma and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87: 893-910.
2. Carlson M, Hakansson L, Peterson C, Stalenheim G, Venge P. Secretion of granule proteins from eosinophils and neutrophils is increased in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:27-33.
3. Holgate ST, Lackie PM, Davies DE, Roche WR, Walls AF. The bronchial epithelium as a key regulator of airway inflammation and remodelling in asthma. *Clin Exp Allergy* 1999; 29 : 90-5.
4. Remes S, Korppi M, Remes K, Savolainen K, Manonen I, Pekkanen J. Serum eosinophilic cationic protein (ECP) and eosinophil protein X (EPX) in childhood:the influence of atopy. *Pediatr pulmonol* 1998; 25: 167-74.
5. Krug N, Napp U, Enander I, Eklund E, Rieger CH, Schauer U. Intracellular and serum levels of eosinophil peroxidase (EPO) and eosinophilic cationic protein (ECP) in asthmatic children. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1507-15.
6. Oddera S, Silvestri M, Balbo A. Airway eosinophilic inflammation, epithelial damage, bronchial hyperresponsiveness in patient with mild-moderate, stable asthma. *Allergy* 1996;51:100-7.
7. Juniper EF, Kline PA, Vanzielegem A, Ramsdale EH, O'Byrne PM, Hargreave FE. Effect of long term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *Am Rev Resp Dis* 1990;142:832-6.
8. Hoekstra MO, Grol MH, Bouman K. Fluticasone propionate in children with moderate asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1039-44.
9. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Expert Panel Report II. Bethesda (MD) : National Institutes of Health, Lung and Blood Institute, 1997; Publication No. 97-4051.
10. Bousquet J, Guerrin B, Dotte A. Comparison between rush immunotherapy with a standardised allergen and an alum adjuved pyridine extracted material in grass pollen allergy. *Allergy* 1985 ; 15: 82.
11. Marouf R, Khadadah ME, Onedeko BO, Mustafa HT, Khamis A, Ezeamuzie CE, Sugathan TN. The effects of corticosteroid therapy on blood eosinophils and eosinophilic cationic protein in patients with acute and chronic asthma. *J Asthma* 1999; 36:555-64.
12. Fujisava T, Terada A, Atsuta J, Iguchi K, Sakurai M. Clinical utility of serum levels of eosinophil cationic protein (ECP) for monitoring and predicting clinical course in childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 19-25.
13. Sin A, Terzioğlu E, Kukuludağ A, Sebik F, Kabakçı T. Serum eosinophil cationic protein (ECP) levels in patients with seasonal allergic rhinitis and allergic asthma. *Allergy Asthma Proc* 1998; 19: 69-73.
14. Yazıcıoğlu M, Ones U, Salman N, Yalcın İ, Güler N. The significance of sputum ECP levels in differential diagnosis of asthma in children. *J Asthma* 1999; 36: 493-502.
15. Bavek S, Çelik G, Ediger D, Mungan D, Sin B, Demirel YS, Mısırlıgil Z. Severity and associated risk factors in adult asthma patients in Turkey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 134-9.
16. Meijer RJ, Kerstjens HA, Arends LR, Kauffman HF, Koeter GH, Postma DS. Effects of inhaled fluticasone and oral prednisolone and inflammatory parameters in patients with asthma. *Thorax* 1999, 54: 894-9.
17. Hoekstra MO, Grol MH, Hovenga H, Bouman K, Stijnen T, Koeter GH. Eosinophil and mast cell parameters in children with stable moderate asthma. *Pediatric Allergy Immunol* 1998; 9:143-9.
18. Prehn A, Seger RA, Toresani J, Molinari L, Sennhauser FH. Evaluation of a clinical algorithm involving serum eosinophil cationic protein for guiding the anti-inflammatory treatment of bronchial asthma in childhood. *Pediatric Allergy Immunol* 2000; 11: 87-94.
19. Turктаş I, Demirsoy S, Koc E, Gokcara N, Elbeg S. Effects of inhaled steroid treatment on serum eosinophil cationic protein (ECP) and low affinity receptor for IgE (Fc epsilon RII/sCD23) in childhood bronchial asthma. *Arch Dis Child* 1996; 75: 314-8.
20. Vanto T, Koskinen P. Serum eosinophil cationic protein in the evaluation of asthma severity in children. *Allergy* 1998; 53: 415-9.
21. Prehn A, Seger RA, Faber J, Torresani T, Molinari L, Gerber A, Sennhauser FH. The relationship of serum eosinophilic cationic protein and eosinophil count to disease activity in children with bronchial asthma. *Pediatric Allergy Immunol* 1998; 9: 197-203.
22. Zimmerman B, Enander I, Zimmermann R, Ahlstedt S. Asthma in children less than 15 years of age : eosinophils and serum levels of eosinophil proteins ECP and EPX in relation to atopy and symptoms. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 149-55.
23. de Blay F, Purohit A, Stenger R, Gries P, Hamberger C, David B, Frossard N, Pauli G. Serum eosinophil cationic protein measurement in the management of perennial and periodic asthma: a prospective study. *Eur Respir J* 1998; 11: 594-8.
24. Kalaycı O, Saraçlar Y, Kılınc K, Sekerel B. Serum levels of eosinophilic cationic protein (ECP), myeloperoxidase (MPO), lipid peroxidation products, interleukin (IL)-5 and interferon (IFN)-gamma in children with bronchial asthma attack and remission. *Turk J Pediatr* 2000; 42: 9-16.