

Allerjik Rinitte, Astım Gelişimi, Bronşiyal Aşırı Duyarlılık ve Balgam Eozinofilisi Üzerine İmmünoterapinin Etkisi

EFFECT OF IMMUNOTHERAPY ON ASTHMA PROGRESSION, BHR AND SPUTUM EOSINOPHILS IN ALLERGIC RHINITIS

R. POLOSA,^a F. LI GOTTI,^a G. MANGANO,^a G. PAOLINO,^a C. MASTRUZZO,^a
C. VANCHERI,^a N. LISITANO,^a N. CRIMI^a

^aIstituto di Malattie Apparato Respiratorio, University of Catania, Catania, ITALY

© Polosa R, Li Gotti F, Mangano G, Paolino G, Mastruzzo C, Vancheri C, Lisitano N, Crimi N. Effect of immunotherapy on asthma progression, BHR and sputum eosinophils in allergic rhinitis. *Allergy* 2004;59:1224-1228.

Özet

Giriş: Bronşiyal aşırı duyarlılık (BAD) ve hava yolu inflamasyonu, sıklıkla allerjik rinitle birlikte görülür ve astım gelişiminde önemli bir risk faktörü olabilir. Spesifik immünoterapi (SİT) allerjik rinitli bireylerde semptomları azaltmaktadır fakat bu durumu meydana getiren mekanizma tam olarak bilinmemektedir.

Çalışmanın amacı: Parietaria SİT'in astımın ilerlemesi, rinitik semptomlar, BAD ve eozinofilik inflamasyon üzerindeki etkisini değerlendirmek.

Yöntem: Mevsimsel rinitli nonastmatik denekler, Parietaria polen aşısı (n= 15) ve plasebo (n= 15) verilerek rastgele dağıtıldılar. Semptomlar ve medikasyon skoru, metakoline BAD, balgamda eozinofili ile ilgili veriler 3 yıl boyunca toplandı.

Sonuçlar: Çalışmanın sonunda, plasebo grubunda, semptomlar ve medikasyon skoru anlamlı derecede, sırasıyla median %121 (15-280) (interquartile range) ve %263 (0-4400) kadar arttı (p< 0.01), oysa SİT grubunda hiçbir anlamlı değişiklik gözlenmedi. Çalışma süresince, her iki grupta da balgamda eozinofili ve metakoline BAD ile ilgili hiçbir anlamlı değişiklik görülmedi. Katılan 29 kişinin 9'unda çalışma sırasında astım semptomları gelişti ve bunların yalnızca 2 (%14)'si SİT grubundaydı (p= 0.056).

Tartışma: Parietaria-SİT, semptomları ve rescue medikasyon skorunu azaltmaktadır ancak, metakoline BAD ve balgamda eozinofili ile ilgili değişiklik gözlenmemektedir. Üstelik, Parietaria-SİT, allerjik rinitin astıma doğal dönüşümüne de engel olmaktadır ki bu durum, allerjik rinitli kişilerin tedavisinin ilk aşamalarında, SİT'in göz önünde bulundurulmasının yararlı olacağını akla getirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bronşiyal aşırı duyarlılık, indüklenmiş balgam, parietaria allerjisi, mevsimsel allerjik rinit, spesifik immünoterapi

Türkiye Klinikleri J Allergy-Asthma 2004, 6:117-122

Allerjik rinitli bireylerin bir kısmında, histamin veya metakolinle bronşiyal yüzleşme, hiçbir astmatik semptomun bulunmaması halinde

Yazışma Adresi/Correspondence: Riccardo POLOSA
Istituto di Malattie Apparato Respiratorio
University of Catania
Via Passo Gravina, 187
95125 Catania, ITALY

Abstract

Background: Bronchial hyperresponsiveness (BHR) and airway inflammation are frequently associated with allergic rhinitis, and may be important risk factors for the development of asthma. Specific immunotherapy (SIT) reduces symptom in subjects with allergic rhinitis, but the mechanisms are not clear.

Aims of the study: To assess the effect of Parietaria-SIT on asthma progression, rhinitic symptoms, BHR, and eosinophilic inflammation.

Methods: Nonasthmatic subjects with seasonal rhinitis were randomly assigned to receive Parietaria pollen vaccine (n= 15) or matched placebo (n= 15). Data on symptoms and medication score, BHR to methacholine, eosinophilia in sputum were collected throughout the 3-year study.

Results: By the end of the study, in the placebo group, symptoms and medication scores significantly increased by a median (interquartile range) of 121% (15-280) and 263% (0-4400) respectively (p< 0.01), whereas no significant difference was observed in the SIT group. We found no significant changes in sputum eosinophils and BHR to methacholine in both groups throughout the study. Nine of 29 participants developed asthma symptoms during the study; of these, only two subjects (14%) in the SIT-treated group (p= 0.056).

Conclusions: Parietaria-SIT reduces symptom and rescue medication scores, but no changes in BHR to methacholine or sputum eosinophilia were observed. Moreover, Parietaria-SIT appears to prevent the natural progression of allergic rhinitis to asthma suggesting that SIT should be considered earlier in the management of subjects with allergic rhinitis.

Key Words: Bronchial hyperresponsiveness, induced sputum, parietaria allergy, seasonal allergic rhinitis, specific immunotherapy

bile, bronşiyal aşırı duyarlılığı (BAD) gün yüzüne çıkarılabilir ve bu, alt hava yollarında subklinik inflamatuvar değişikliklerin habercisi olabilir.¹⁻⁵ BAD'nın, astım gelişim riski altında bulunan bireyleri tanımamıza yardımcı olabileceğine ilişkin kanıtlar da bulunmaktadır.^{6,7} Ayrıca, birçok çalışma, allerjik rinitin, astımla ilişkili hava yolu

semptomlarının öncülü olduğunu düşündürmektedir.^{8,9}

Allerjen spesifik immünoterapi (SİT), allerjik hadiselerde yaygın olarak kullanılan tedavi şeklidir.¹⁰ Astımdaki etkinliğine dair kanıtların tartışmalı olmasına karşın, allerjik rinokonjuktivitle ilişkili semptomların şiddetini azaltmadaki etkinliği iyi bilinmektedir.¹⁰⁻¹² Hatta duyarlı bireylere profilaktik amaçlı verildiğinde SİT'in, astım gelişimini önlemedeki başarısının, yerleşik bir astımın seyrini değiştirmede gösterdiği başarıdan daha yüksek olduğu bile bilinmektedir.¹³⁻¹⁵ Bu yararlı etkinin mantığı henüz anlaşılammıştır.

Polen mevsiminde nonspesifik BAD ve balgam eozinofilisinde artış olduğu gösterilmiş ve Parieteria polenine monosensitize edilmiş nonastmatik rinitik hastalarda, randomize plasebo kontrollü 3 yıllık SİT araştırması gerçekleştirdik.

Nihai ölçümler mevsimsel semptomları, rescue medikasyonları, metakoline BAD'yı ve balgamda havayolu inflamasyonunu içermektedir. Her iki tedavi grubunda allerjik rinitten astıma doğru muhtemel ilerlemeler de değerlendirildi.

Yöntem

Çalışmanın Tasarlanması

Paralel grup, çift-kör, plasebo-kontrollü bu çalışma 3 yıl sürdü (Aralık 1997-Aralık 2000) ve bu süre zarfında, Parieteria'ya allerjik, rinitik denek grubunda, Parieteria Judaica ekstresiyle SİT'in; (i) semptomlar ve medikasyon skoru, (ii) hava yolu metakolin aşırı duyarlılığı, (iii) balgamda eozinofil sayısı ve (iv) atopinin klinik seyri üzerindeki etkisi incelendi.

Deneklerin çalışmaya dahil edilmesi üzerine (Aralık 1997-Parieteria mevsimi haricinde), ayrıntılı öykü alındı ve fizik muayene, spirometri ve metakolin bronşiyal challenges testi yapıldı. En az bir hafta sonra da balgam indüksiyonu gerçekleştirildi. Denekler aktif tedavi (artan dozda allerjen ekstre verilerek) veya plasebo grubuna alınmak üzere randomize edildi. 1998, 1999 ve 2000 yılında, katılımcılar, mart ayından temmuza kadar günlük semptomlarını ve rescue medikasyonları günü gününe kaydettiler. Metakolinle Bronchial

challenges testi ve balgam indüksiyonu 1998, 1999 ve 2000 yıllarında Parieteria'nın en yüksek olduğu mevsimde tekrarlandı. Her vizitten önce en az 3 gün, rinit semptomlarını rahatlatan ilaçlar kesildi.

Denekler

Mevsimsel allerjik rinitli 30 sigara içmeyen denek (15 erkek, 15 kadın, ortalama yaş: 33, yaş aralığı: 20-54) kurumumuzun (Istituto Malattie Apparato Respiratorio, University of Catania, Sicily) allerji kliniğinden kaydedildi (Tablo 1). Denekler, P. Judaica deri testi pozitif (kabarıklık > 3 mm) ve 21 aeoallerjen paneline negatif olan kişiler arasından seçildi. Denekleri araştırmaya dahil etmeme kriteri olarak, geçmişte veya halihazırda astım öyküsü, daha önceki astım semptomları veya astım ilacı kullanma öyküsü ve/veya anormal spirometre değerlerinin varlığı kabul edildi.

Araştırma Sonuçlarının Değişkenleri

Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi: İzleyen üç yılda (1998-2000) Parieteria polen mevsimi boyunca (mart-temmuz) allerjik semptomların ve kullanılan rahatlatıcı ilaçların kaydı tutuldu. Üst ve alt solunum yollarına ilişkin semptomların insidansı ve tedavi edici ilaçların kullanımı skorlandı ve günlük olarak toplandı. Çalışma süresince deneklerden nazal veya oral kortikosteroid kullanmamaları rica edildi.

Hava yolu aşırı duyarlılığının ölçümü: Metakolin bronşiyal challenge testi ile daha önce tarif edilen şekilde BAD değerlendirildi.⁵ İnhal metakoline karşı bronşiyal tepki logaritmik skalada, yapılandırılmış konsantrasyon-tepki eğrisinden lineer interpolasyon yöntemiyle hesaplanan FEV₁'de (PC₁₅), %15 düşmeye yol açan provokatif konsantrasyon olarak ifade edildi.

Balgam indüksiyonu ve işlenmesi: İndüksiyon daha önce yayınladığımız yöntemle sağlandı.⁵ Balgam tıkaçları 0.01 M dithioerythritol (DTE; Fluka, Gillingham, Dorset, UK) eklenerek solubl hale getirildi. Spesmenler vortekslendi, filtrelenerek, 400 g'de ve 4°C'de 10 dk. süreyle santrifüje edildi. Kümelenmiş hücreler Ca²⁺ ve Mg²⁺ içermeyen fosfatla tamponlanmış tuzda (FTT) yeniden süspanse edildi ve sağlam hücreler hemositometrede sayıldı. Ayrıcı (diferansiyel) sayma 600 hü-

re (skuamöz hücreler dışarda bırakılarak) üzerinde May-Grunwald-Giemsa ile boyanmış cytospinlerde gerçekleştirildi. Slaydlar kodlanarak bir gözlemci tarafından kontrol edildi, sayılar, toplamın yüzdesi ve mutlak sayı şeklinde ifade edildi.

Spesifik İmmünoterapi

Deneklere standardize edilmiş P. Judaica ekstresi (Alutard SQ, ALK-Abello, Milan, Italy), "küme" tarzında, Aralık 1997 ve Şubat 1998 arasında verildi ve enjeksiyonlara aylık idame dozlarıyla Aralık 2000'e kadar devam edildi. Aynı görünümdeki plasebo enjeksiyonları, allerjen çözelti (FTT) içinde 0.01 mg/ml histamin asit fosfat içeriyordu.

Deneklerin çoğuna 80 000 standart kalite birimi (SQ-U) idame dozu başarıyla verildi. Her bir 80 000 SQ-U idame dozu 8000 biyolojik birime eş değerdirdi ve 4.8 µg majör allerjen *Par J1* içeriyordu.

İstatistik Analizler

Semptomlar ve medikasyon skorları, her yılın polen miktarının pik seviyede olduğu dönemde 8 hafta boyunca derlendi ve bu değer eğri altında kalan alan (EAKA) olarak ifade edildi. EAKA ve balgamdaki değişiklikler, ki bunlar normal bir dağılım göstermezler, median değer (interquartile ranges) olarak kabul edildi. PC₁₅ değerleri, dağılımını normalize etmek için logaritmik olarak dönüştürüldü ve bu geometrik ortalama (range) olarak ifade edildi.

Bütün nonparametrik veriler için (EAKA ve balgamdaki değişiklikler) gruplar arası farklılıklar Mann-Whitney U-testini müteakip, Kruskal-Wallis one-way ANOVA kullanılarak karşılaştırıldı, grup içi karşılaştırmalar ise bu durumlar için daha uygun olan Wilcoxon karşılaştırmalı çift işaretli sıra testini müteakip Friedman testi kullanılarak analiz edildi. Logaritmik olarak dönüştürülen veriler (PC₁₅ değerleri) çift öğrenci t-testini müteakip two way ANOVA kullanılarak analiz edildi. Çoklu karşılaştırmalara olanak sağlamak için Bonferroni sağlanması uygulandı.

Her iki çalışma grubunda astım gelişim sıklığını karşılaştırmak için Fisher's Exact testi kulla-

ıldı. Astım gelişimi ile PC₁₅ değerleri veya çalışmanın başlangıcında balgam eozinofilisi yüzdelik oranları arasındaki ilişki, bağımsız örneklem t-testi kullanılarak analiz edildi.

Sonuçlar

Otuz katılımcıdan 29'u 3 yıl süren çalışmayı sonuna kadar sürdürdü. Denek grupları; yaş, metakoline hava yolu aşırı duyarlılığı, balgam eozinofilisine göre karşılaştırılabilir nitelikteydi (Tablo 1). Tedavi, son derece iyi tolere edildi ve çalışma boyunca hiçbir sistemik reaksiyon meydana gelmedi.

SİT'in Semptomlar ve Medikasyon Skorları ve Astım İlerleyişi Üzerine Etkileri

Üçüncü yılın sonuna kadar gruplar arasında semptom skorları arasında anlamlı bir farklılık izlendi, plasebo grubunda 310 olan (198-387) median semptom skoru SİT grubunda 145 (55-210)'e düşmüştü (p= 0.001) (Şekil 1). 1998 ve 2000 verileri karşılaştırıldığında, tüm median skorlarda (plasebo grubunda %121 (15-280) ve SİT grubunda -%16 (-64'ten 37'ye) (p= 0.001)) anlamlı değişiklikler izlendi. Benzer şekilde gruplar arasında medikasyon skorlarında da anlamlı değişimler gözlemlendi, en büyük etki, çalışmanın 3. yılına kadar gözlenmişti (Şekil 2). Astım semptomlarının zamana bağlı ilerleyişi ve antiastım medikasyon skorları mevsimsel allerjik rinitli deneklerde belirlendi. Araştırmanın sonuna kadar, 29 katılımdan 9'unda astım tanısıyla uyumlu semptomlar gelişti,

Tablo 1. Katılanların klinik karakterisitikleri.

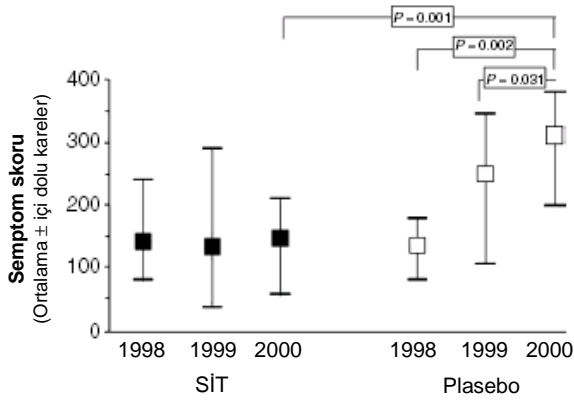
	Parietaria-SİT	Plasebo
Katılan sayısı	15	15
Cinsiyet (E/K)	10/5	5/10
Yaş	32 (21-54)	34 (20-53)
Rinit süresi (yıl)	7.8 (4-14)	8.2 (4-16)
Mevsimsel nazal semptom skoru 1998*	140 (80-240)	133 (78-176)
Mevsimsel medikasyon skoru 1998*	12 (6-47)	18 (0-58)
Metakoline olumlu yanıt †	5/15	10/15
Balgamda eozinofil (%)	3.0 (0.5-6.5)	4.5 (1.5-5.0)

Skorlar ve eozinofil yüzdelikleri için median değerler verildi, interquartile range parantez içindedir.

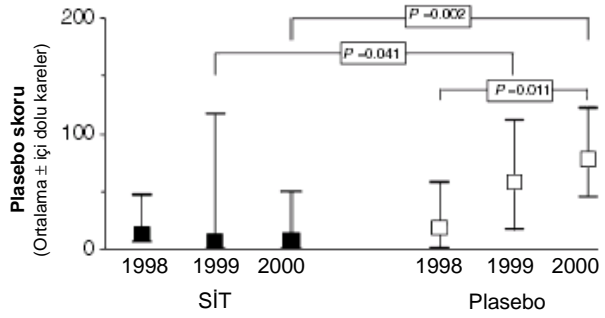
Yaş için ortalama değerler verilmiştir, range parantez içindedir.

*Skorlar Parietaria polen mevsiminde (1998) pik seviyede elde edilmiştir ve eğrinin altında kalan alan (EAKA) olarak ifade edilmiştir.

† PC₁₅ metakolin <16 mg/ml.



Şekil 1. 1998, 1999 ve 2000 yıllarında pik Parietaria polen mevsiminde spesifik immünoterapi (SİT-İÇİ DOLU KARELER) ve plasebo ile tedavi edilen grupta (İÇİ BOŞ KARELER) median semptom skorlarında değişiklikler (± interquartile range). Tedavinin üçüncü yılına kadar anlamlı değişiklikler gözleniyor ($p=0.001$).



Şekil 2. 1998, 1999 ve 2000 yıllarında pik Parietaria polen mevsiminde spesifik immünoterapi (SİT-İÇİ DOLU KARELER) ve plasebo ile tedavi edilen grupta (İÇİ BOŞ KARELER) median medikasyon skorlarında değişiklikler (± interquartile range). Tedavinin ikinci ($p=0.041$) ve üçüncü ($p=0.002$) yılında anlamlı değişiklikler gözleniyor ($p=0.001$).

bunlardan 7 (%47)'si plasebo grubundan yalnızca 2 (%14)'si SİT ile tedavi edilen gruptandı ($p=0.056$) (Şekil 3).

SİT'in Metakoline Hava yolu Aşırı Duyarlılığı ve Balgam Eozinofilisi Üzerindeki Etkisi

Çalışma süresince grup karşılaştırmalarında PC₁₅ metakolinde anlamlı bir fark izlenmedi. Benzer şekilde, PC₁₅ metakolin değerlerinde de, plasebo ve SİT ile tedavi edilen grupta anlamlı bir değişiklik izlenmedi. Üstelik, çalışma süresince

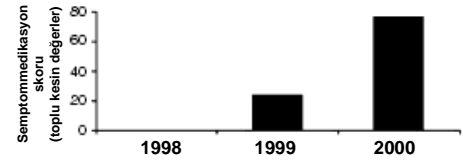
grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarda eozinofil sayısının yüzdelik oranında da anlamlı bir değişiklik gözlenmedi.

Daha ileri analizler çalışmanın başlangıcındaki balgam eozinofilisinin ($p=0.014$) (PC₁₅ metakolin değerlerin değil ($p=0.108$)) astım ilerleyişini gösterme bakımından iyi bir gösterge olmadığını gösterdi.

Tartışma

Parietaria polenine sensitize edilmiş allerjik rinitli deneklerde semptomların ve medikasyon skorlarının kontrolünde SİT'in etkili olduğunu gösterdik. Plasebo grubu ve SİT ile tedavi edilen grup arasında semptomlar ve medikasyon skorlarındaki farklılıklar tedavinin ilk yılı itibarıyla belirgin hale gelmişti. Bununla birlikte klinik semptomlar ve medikasyon skorlarında iyileşmeler, metakoline BAD ve balgam eozinofilisindeki modifikasyonlarla birlikte değildi.

Bu çalışmadaki en ilginç bulgu, mevsimsel allerjik rinitli nonastmatik deneklerin bronşiyal



	1998	1999	2000
Astmatik semptomlar gösteren rinitik hastalar	yok	n= 2	n= 9
Rinitli astmatik olmayan hastalar	n= 30	n= 28	n= 20
	1998 (n= 30)	1999 (n= 30)	2000 (n= 29)

● = SİT ile tedavi
○ = Plasebo ile tedavi

Şekil 3. Üst panel: Astmatik semptomların zamana bağlı ilerleyişi ve mevsimsel allerjik rinitli hastalarda antiastım ilaç alımı. Alt panel: Üç yıllık çalışma süresi boyunca rinitik deneklerin (daireler) astıma ilerleyişi. Spesifik immünoterapi (SİT) muhtemelen astım gelişimini engellemekte. Katılan 29 kişinin 9'unda çalışma sırasında astım semptomları gelişti ve bunların yalnızca 2 (%14)'si SİT grubundaydı. SİT ve plasebo grupları sırasıyla içi dolu ve boş daireler şeklinde gösteriliyor.

astıma ilerlemesi ve SİT'in bu doğal gelişim seyri-
nin ilerleyişini önlediğinin gösterilmesidir. Örnek-
lemin küçüklüğü nedeniyle, SİT'in bu etkisi anlamlı bulunmayabilir (p= 0.056) ancak, bu yönde bir eğilimin olduğu açıktır. Çalışmada plasebo grubundaki deneklerin %47'sinde SİT grubunun ise yalnızca %14'ünde allerjik rinitin astıma ilerlediği kaydedilmiştir. Bu bulgular, rinitik nonastmatik bireylerde immünoterapinin astım oluşumunu önlediğine ilişkin kanıtları desteklemektedir.^{14,16,17} SİT alan allerjik rinitli nonastmatik deneklerle yapılan bir çalışmada, tedavi edilmeyen gruba göre %40 daha az astım geliştiğinin gösterilmesi, bu durumun bir vakıa olduğuna da delalet edebilir.¹⁸

Atopisi ve riniti olan bireylerin büyük bir kısmının bronşiyal astıma ilerlemesinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Rinitik bireylerde atopi tek başına astım gelişiminde risk oluşturmasına karşın, havadaki allerjenlere kronik maruziyetin de önemli olması muhtemeldir. Parieteria poleni Akdeniz havzasında yüksek sensitizasyon sıklığıyla yaygındır (Sicilya'da yaklaşık %80) ve uzun süre atmosferde kalışı (Sicilya'da Parieteria polen mevsimi şubattan ekime kadar sürmektedir) nedeniyle hemen hemen bütün perennial semptomların oluşumundan sorumludur.¹⁹ Allerjik rinitli nonastmatik deneklerle yapılan önceki çalışmalardaki gibi, biz de balgam eozinofil sayısında kayda değer bir artış ve Parieteria polenine maruz kalınan dönemde yükselmiş BAD varlığını gözledik ki bu durum hava yollarının aktif allerjik inflamasyonunu göstermektedir.^{4,5,20} Üstelik bir multivariate analizde, Parieteria'ya sensitizasyonun (fakat ev tozu akarına değil) üst ve alt hava yolu semptomlarının kötüleşmesi ve ilerleyişinin anlamlı bağımsız bir risk faktörü oluşturduğunu göstermiştik.¹⁸ Bu yüzden, sürekli Parieteria polenine maruz kalış astıma ilerleyebilen allerjik rinitli deneklerin hava yollarında inflamatuvar değişikliklere sebebiyet verebilir. Metakoline BAD ve balgam eozinofilisi karşısında Parieteria-SİT etkisinin olmadığını gözlenmesi mevsimsel astım ve rinitli deneklerdeki bulgularla da uyumludur.²¹ Bununla birlikte, elde ettiğimiz sonuçlar akar, birch ve çayır polenleri allerjileriyle ilgili daha önce yapılmış araştırmalarla da biraz

çelişmektedir.^{17,22-24} SİT'in BAD ve balgam eozinofilisi üstündeki bu uyumsuz etkisinin mantığı tam olarak belirgin değildir, ancak muhtemelen inhale allerjen tipleriyle ilişkilidir. Akar allerjenlerinin aksine, Parieteria poleni (çok güçlü allerjenik özellikleri bulunmaktadır), mevsiminde çok yüksek pik seviyelerine ulaşmaktadır. Bu sebeple, Parieteria duyarlı bireyler muhtemelen çok yüksek seviyede allerjene maruz kalmaktadırlar ve bu yüksek allerjenik yük metakoline hava yolu aşırı duyarlılığı ve balgam eozinofilisi karşısında SİT'in koruyucu etkisini dengelemektedir.

Bu çalışma semptomlar ve medikasyon skorlarında iyileşmeyi de içerecek şekilde Parieteria SİT'in olumlu etkilerinin, metakoline BAD veya balgam eozinofilisindeki değişikliklerle ilişkili olmadığını göstermektedir. Mevsimsel allerjik rinit, bronşiyal astıma ilerlemektedir ve SİT hastalığın doğal seyrinde gelişmesini engelleyebilir. Bulgularımız, astıma ilerleyişi önlemek amacıyla SİT'in rinit tedavisinin erken aşamalarında dikkate alınmasının yararlı olabileceğine işaret etmektedir fakat, bunu doğrulamak ve böyle bir terapötik yaklaşımdan yarar sağlayabilecek hastaların karakteristiklerini tanımlayabilmek için daha büyük ölçekli çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:573-7.
2. Crimi N, Palermo F, Oliveri R, Vancheri C, Di Stefano SM, Palermo B, et al. Influence of asthmatic and rhinitic symptomatology and duration on bronchial responsiveness to histamine. *Int J Tissue React* 1987;9:515-20.
3. Djukanovic R, Lai CKW, Wilson JW, Britten KM, Wilson SJ, Roche WR, et al. Bronchial mucosal manifestation of atopy: A comparison of markers of inflammation between atopic asthmatics, atopic non-asthmatics and healthy controls. *Eur Respir J* 1992;5:538-44.
4. 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;100:58-64.
5. Polosa R, Ciamarra I, Mangano G, Prosperini G, Pistorio MP, Vancheri C, et al. Bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation markers in nonasthmatics with allergic rhinitis. *Eur Respir J* 2000;15:30-5.

6. Hopp RJ, Townley RG, Biven RE, Bewtra AK, Nair NM. The presence of airway reactivity before the development of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:2-8.
7. Braman SS, Barrows AA, DeCotiis BA, Settipane GA, Corrao WM. Airway hyperresponsiveness in allergic rhinitis: A risk factor for asthma. *Chest* 1987;91:671-4.
8. Greisner WA III, Settipane RJ, Settipane GA. Co-existence of asthma and allergic rhinitis: A 23-year follow-up study of college students. *Allergy Asthma Proc* 1998;19:185-8.

Orijinal İngilizce şeklinden Türkiye Klinikleri tarafından tercüme edilmiştir. Türkçeye tercümesinin doğruluğundan Türkiye Klinikleri sorumludur, Blackwell Publishing Ltd. sorumluluk kabul etmemektedir.

Translated by Türkiye Klinikleri Publishing House from the original English language version. Responsibility for the accuracy of the translation in the Turkish language rests solely with Türkiye Klinikleri Publishing House and is not the responsibility of Blackwell Publishing Ltd.

To cite any of the material contained in this translation, in English or in translation, please use the full English reference at the beginning of each article. To reuse any of the material, please contact the original copyright holder, Blackwell Publishing.