

Bronş Astımlı Hastalarda Serum Eozinofilik Katyonik Protein Düzeyi

SERUM EOSINOPHILIC CATIONIC PROTEIN LEVELS IN ASTHMATIC PATIENTS

Serpil ARIKAN*, Sema CANBAKAN**, Nermin ÇAPAN**, Yılmaz BAŞER**

* Dr., Ankara Numune Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği,

** Dr., Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahi Merkezi Göğüs Hastalıkları Kliniği, ANKARA

Özet

Bu çalışmanın amacı, bronş astımında serum Eozinofilik Katyonik Protein (ECP) düzeyi ile hastalık şiddeti, hastalık süresi ve astıma ilave diğer bir allerjik hastalık öyküsü dolayısıyla atopi arasındaki ilişkiyi araştırmak, sağlıklı kişilerle karşılaştırmak ve tedavi sonrası değişimini incelemektir. Bu amaçla 36 bronş astımlı (25 hafif-orta, 11 ağır astımlı) hastanın tedavi öncesi serum ECP düzeyleri ölçüldü. Onaltı sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubunun serum ECP düzeyleri ile karşılaştırıldı. Tedavi öncesi hafif- orta astım grubunun (remisyonunda olan grup) serum ECP seviyesi (15.8±11.4 mg/ml) ve ağır astım grubunun (atak ile gelen grup) serum ECP seviyesi (25±20.8 mg/ml) kontrol grubuna göre (10.±5.4 mg/ml) anlamlı derecede yüksekti (p<0.05 ve p<0.01). Hafif- orta astım grubu ile ağır astım grubu karşılaştırıldığında, ağır astım grubunda serum ECP düzeyi yüksek bulunmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Tedavi sonrası ECP düzeyinde düşüş, ağır astımlı grupta anlamlı iken (p<0.05) hafif-orta astımlı grupta anlamlı değildi (p>0.05). Beş yıldan daha az süredir astımı olan hastalarda, tedavi ile serum ECP düzeylerindeki düşüş, 5 yıldan daha uzun süredir astım yakınması olan hastalardan anlamlı olarak yüksekti (p<0.05). Tedavi öncesi serum ECP düzeyi astıma ilave allerjik hastalığı olanlarda olmayanlardan anlamlı yüksek idi (p<0.05).

Sonuç olarak, serum ECP düzeyinin tedaviye yanıtın bir göstergesi olarak kullanılabileceği ve hastalık şiddetini belirlemede yararlı olacağı düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Bronş astımı, İnflamasyon, Eozinofil Katyonik Protein

T Klin Allerji Astım 2001, 3:50-55

Summary

The aim of our study was to explore serum ECP levels of asthmatic patients comparing with healthy control group, changes with treatment and the relationship with severity of disease duration and the atopy. Before the treatment serum ECP levels were measured in 36 patients with bronchial asthma (25 mild-moderate asthma, 11 severe asthma). Serum ECP levels were compared with those 16 healthy subjects selected as control group. Serum ECP levels before treatment were significantly higher in the mild-moderate asthma group (15.8±11.4 mg/ml) and the severe asthma group (25.9±20.8 mg/ml) than the control group (10±5.4 mg/ml), (p<0.05 and p<0.01, respectively). Although the serum ECP levels were higher in the severe asthma group in comparison to the mild - moderate asthma group, there was no statistically significant difference (p>0.05). The decrease in serum ECP levels after treatment was significant in severe asthma group (p<0.05) but wasn't statistically significant in mild-moderate asthma group (p>0.05). The decrease was significantly higher in patients who had suffered asthma less than 5 years compared to the patients who had suffered asthma longer than 5 years (p<0.05). Serum ECP levels before treatment were significantly higher in patients who have additional allergic disease than patients who don't (p<0.05).

As a conclusion, serum ECP can be used as a marker of response to treatment and can give opinion about the severity of the disease.

Key Words: Bronchial asthma, Inflammation, Eosinophilic Cationic Protein (ECP)

T Klin J Allergy-Asthma 2001, 3:50-55

Geliş Tarihi: 17.10.2000

Yazışma Adresi: Dr.Serpil ARIKAN
Ankara Numune Hastanesi
Göğüs Hastalıkları Kliniği, ANKARA

¶ Bu çalışma European Thoracic Society Yıllık Kongresinde sunulmuştur (19-23 Eylül 1998, İSVİÇRE).

Bronş astımı kronik inflamasyon ile karakterize bir akciğer hastalığıdır. Günümüzde eozinofillerin bronş astımında havayolu inflamasyonunun efektör hücreleri olduğu bilinmektedir. Etiyoloji ne olursa olsun patogenezdaki ortak nokta hava yol-

larının eozinofilik inflamasyonudur. Değişik uyarılarla eozinofiller hava yollarında birikmekte; aktive olmakta, aktive olmuş bu hücreler değişik enzimler, proteinler ve mediatörler sentez edip salgılayarak doku harabiyetine neden olmaktadır (1-3). Salınan proteinlerden Eozinofilik Katyonik Protein (ECP), non-oksidatif mekanizmalar ile etki göstererek pnömosit hasarına neden olmakta (4), silyer fonksiyonları etkilemekte ve bronşiyal hiperreaktivite (BHR)'yi artırmaktadır (5).

Biz de bu çalışmada bronş astımında biyolojik bir belirteç olarak serumda ECP seviyesini ölçmeyi, bu düzeyin normal sağlıklı kişilerden farkını, hastalık süresi, şiddeti ve ilave allerjik hastalıklarla ilişkisini ve tedavi ile değişip değişmediğini araştırmayı planladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya Nisan 96-Nisan 97 tarihleri arasında Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahi Merkezine başvuran; yatarak ya da ayaktan tedavi gören ve Uluslararası Konsensus raporuna göre (1) daha önce tanı almış ya da yeni tanı konan 36 bronşiyal astmalı hasta alındı. Olgular 18-49 yaş arasında, sigara içmeyen, sistemik hastalığı olmayan, son 6 ay içinde sistemik kortikosteroid kullanmamış ve son 1 ay içinde solunum yolu enfeksiyonu geçirmemiş hastalar arasından seçildi. Olgular hastalık öyküleri, semptomları, ilaç kullanım öyküleri ve solunum fonksiyon testleri (SFT) dikkate alınarak uluslararası konsensus raporuna uygun olarak hafif, orta ve ağır astım gruplarına ayrıldılar (1).

Hafif astmatik grup gereğinde inhaler β_2 agonist (salbutamol) kullanan olgulardan, orta astım grubu düzenli 400-800 $\mu\text{g/gün}$ inhaler steroid (budesonid) ile gereğinde kısa etkili inhaler β_2 agonist (salbutamol) kullanan olgulardan oluşuyordu. Bu iki grup (25 hasta, 17 kadın, 8 erkek) hasta remisyondaydı ve tedavi altındayken astıma ait şikayet tariflemiyordu. Ağır astımlı 11 olgu vardı (7 kadın, 4 erkek) ve astım eksazerbasyonu ile gelen hastalardı. Hasta grubu remisyonunda olan hafif-orta astım grubu ve eksazerbasyonda olan ağır astım grubu olarak iki grupta incelendi. Kontrol grubu ise 16 sağlıklı gönüllüden oluşuyordu. Bunlar da sigara

içmeyen, son 1 ay içinde solunum yolu enfeksiyonu geçirmemiş sağlıklı gönüllülerdi.

Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi rutinlerine ek olarak solunum fonksiyon testleri yapıldı, astıma ilave allerjik hastalık öyküsü sorgulandı. İlave allerjik hastalık öyküsü bulunan hastalar ilgili bölümlerce allerjik rinit, allerjik konjunktivit ve ürtiker tanısı alan olgulardı.

Serum ECP Düzeyi Ölçümü

Alınan kan örnekleri oda ısısında 1 saat bekletildi. Koagule olduktan sonra 1500 devir/dakika, 5 dakika santrifüj edilerek serum ayrıldı ve örnekler $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 'de bekletildi ve aynı gün içerisinde serum ECP düzeyleri radyoimmünoassey yöntemi ile ECP RIA kiti (Pharmacia, Uppsala, Sweden) kullanılarak ölçüldü (6).

Solunum Fonksiyon Testlerinin Ölçümü

Spirometrik değerlendirmeler Vitalograf a solunum fonksiyon testi cihazı ile yapıldı. Her ölçüm üç kez tekrarlanarak en iyi değer seçildi. Spirometrik değerlendirmelerden FEV1 (% beklenen) çalışmada kullanıldı.

İstatistiksel Yöntemler

Mann-Whitney U Testi, Willcoxon Testi, Kruskal-Wallis Varyans Analizi, Korelasyon Analizi ve Ki-kare Testi kullanıldı.

Sonuçlar

Olguların 12'si erkek (%33), 24'ü kadın (%67) idi. Yaş ortalaması 31.6 ± 8.8 yıl idi. Kontrol grubu 3 erkek (%18.7), 13 kadından (%81.3) oluşuyordu. Yaş ortalaması 24.6 ± 5.7 yıld. Tüm bronşiyal astım grubunda tedavi öncesi serum ECP düzeyi, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derece yüksek bulundu ($p < 0.01$) ve astımlı grubun tedavi sonrası serum ECP seviyesi de başlangıça oranla anlamlı olarak düşüş gösterdi ($p < 0,05$). Tedavi sonrası astımlılardaki ECP düzeyleri ile kontrol grubu ECP düzeyleri arasında anlamlı fark kalmadı (Tablo 1).

Bronş astımlı grubun tedavi sonrası FEV1 düzeyleri de anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,05$). Ancak tedavi öncesi ECP düzeyi ve FEV1 değeri arasında korelasyon bulunmadı. Aynı

Tablo 1. Tüm bronş astımı grubu, hafif-orta astım grubu ve ağır astım grubu ile kontrol grubunun serum ECP (mg/L) düzeylerinin karşılaştırılması

	Bronş astımı Grubu n=36	Hafif-Orta Astım Grubu n=25	Ağır Astım Grubu n=11	Kontrol Grubu n=16
Tedavi Öncesi	19.00 ± 15.10	15.8 ± 11.4	25.9 ± 20.8	
Tedavi Sonrası	12.5 ± 12.6	12.6 ± 12.3	12.2 ± 13.2	10 ± 5.4

şekilde hastalık süresi ve ECP düzeyleri arasında da bir ilişki bulunamadı. Ancak hastalık süresi 5 yılın altında olan olgularda serum ECP düzeyinde tedavi ile olan düşüş, hastalık süresi 5 yılın üzerinde olan olgulara göre daha yüksekti ($p<0,05$). Başka bir deyişle hastalık süresi 5 yılın altında olan olgularda tedaviyle ECP' deki düşüş yanıtı daha iyi idi.

Bronş astımlılar arasında astıma ilave allerjik hastalık olma öyküsü 15 (%41.6) olguda mevcuttu. Bu hastalıklar daha önce tanı konmuş allerjik rinit, allerjik konjunktivit ve ürtikerdi. Ek allerjik hastalığı olanlarda tedavi öncesi ECP düzeyi, ek allerjik hastalığı olmayanlardan anlamlı yüksekti ($p<0,05$), (Tablo 2). Ancak ek allerjik hastalığı olanlarda serum ECP düzeyinde tedavi sonrası olan düşme diğerlerinden farklı değildi.

Hafif-orta astım grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tedavi öncesi serum ECP düzeyleri yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Tedavi ile serum ECP düzeylerinde azalma oldu ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$), (Tablo 1).

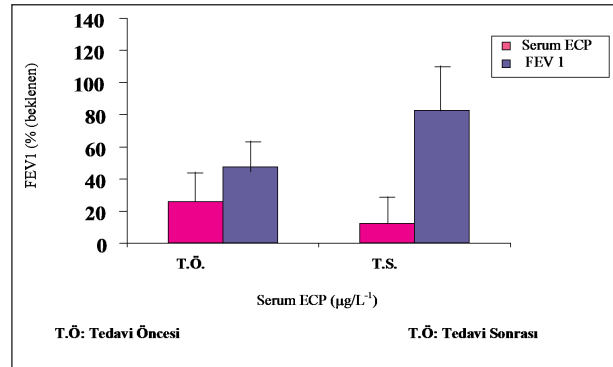
Hafif-orta astım grubu için serum ECP düzeyinde tedavi sonrası ortaya çıkan azalma ile FEV1 düzeyinde yükselme, hastalık süresi arasında anlamlı korelasyon izlenmedi. Ancak anlamlı olmasa da ek allerjik hastalığı olanlarda serum ECP düzeyinde tedavi ile olan düşme daha belirgindi.

Ağır astım grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tedavi öncesi serum ECP düzeyi anlamlı derecede yüksekti ($p<0,01$) ve tedavi sonrası kontrol grubundan anlamlı farkı yoktu. Tedavi ile serum ECP düzeyinde anlamlı derecede azalma izlendi ($p<0,05$), (Tablo 1).

Ağır astım grubunun tedavi öncesi ve sonrası

Tablo 2. Tüm bronş astımı grubunda ek allerjik hastalığı olan ve olmayanların serum ECP ($\mu\text{g/L}$) düzeyleri.

Ek Allerjik Hastalık	Serum ECP ($\mu\text{g/L}$) Düzeyi
Yok	15.31 ± 10
Var	25.8 ± 20.4

**Şekil 1.** Ağır Astım Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrası ECP- FEV1 Değişimi.

FEV1 değerleri arasında belirgin derecede artış vardı ($p<0,05$), (Şekil 1).

Tedavi öncesi serum ECP düzeyleri, hafif-orta astım grubu ile ağır astım grubu karşılaştırıldığında ağır astım grubunda yüksek bulundu. Fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Her iki grubun tedavi sonrası serum ECP değerleri aynı düzeye inmişti. Tedavi öncesi ağır astım grubunda FEV1 değerleri hafif-orta astım grubunda anlamlı düşüktü ($p<0,05$) ancak tedavi sonrası fark

Tablo 3. Bronş astımlı hasta gruplarında ek allerjik hastalığı olan olgular

Astıma İlave Allerjik Hastalık Öyküsü	Hafif-Orta Astım Grubu	Ağır Astım Grubu
Yok	17(%68)	4(%36.4)
Var	8(%32)	7(%63.7)
Toplam	25	11

kalmamıştı ($p>0,05$) Ağır astım grubunda hafif-orta astım grubuna göre ek allejik hastalık anlamlı olarak fazla idi ($p<0,05$), (Tablo 3).

Tartışma

Serumda ve bronkoalveolar lavaj sıvısında ECP seviyelerinin eozinofil kaynaklı solunum epiteli hasarı ile astım patogenezinde önemli bir inflamasyon belirteci olduğu gösterilmiştir (7-10). Bronş astımlı hastalarda tedavi süresince güvenilir bir takip metodu kullanma isteği son zamanlarda gözleri aktive eozinofillerden salınan, vücut sıvı ve dokularında mevcudiyeti eozinofilik aktivasyonun markırı olarak gösterilen sitotoksik proteinlere çevirmiştir (11,12). Özellikle ECP ve major basic protein (MBP) bronş epiteli için oldukça sitotoksik olup silier fonksiyonları etkiler, bronşial aşırı cevaplılığı artırır (5,13,14). Aktive eozinofillerden salınarak pnömosit hasarına neden olan eozinofil granül proteinlerinden ECP seviyeleri, bronşial astımlı hastaların BAL ve serumlarında yüksek bulunmuş ve hastalık şiddeti ile korele olduğu gözlenmiştir (2,8,15). Çalışmamızda da bronş astımı grubunda tedavi öncesi serum ECP düzeyleri kontrol grubundaki sağlıklı kişilerden anlamlı derecede yüksek bulundu.

İnhaler glukokortikoid tedavisi geç astmatik reaksiyon gelişimini ve serum ECP artışını inhibe etmektedir (3). Ayrıca teofilin (16) inhaler budesonid ve sodyum kromoglikat (17) ve beta 2 agonistler ile yapılan astım tedavisi sırasında serum ECP seviyelerinin düştüğü bildirilmiştir. Yine Dahl ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada budesonid ile tedavi edilen bronş astımlı hastalarda BAL'da ECP'nin normale inişi ile biyopsi sonuçlarının iyi-

leşmesinin paralellik gösterdiği bildirilmiştir (18). Çalışmamızda tüm bronş astımı grubunun tedavi sonrası serum ECP düzeyi kontrol grubu ile benzer düzeye indi. 2 haftalık tedavi sonrasında ECP düzeyinde kontrol grubu seviyesine kadar gerçekleşen düşüş Minander J. tarafından yapılan akut fazdaki hastaların tedaviye cevabının ECP seviyeleri ile ölçüldüğü çalışma sonuçları ile uyumludur (19). Bu düşüş bizim çalışmamızda hem semptomatik ağır astımlı grupta hem de remisyon-daki hafif orta astım grubunda mevcuttu. Ancak remisyon grubundaki düşüş anlamlı değildi. Çünkü bu hasta grubu zaten tedavi altında olan takipli hastalardan oluşuyordu. Serum ECP seviyesi tedaviye yanıtı değerlendirmede güvenilir bir belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır ve klinik iyileşme, inflamasyonun gerilemesi ile paralellik göstermektedir (20). Nitekim çalışmamızda bronş astımlı hastaların tedavi sonrası ECP seviyesi düşerken, FEV1 değeri anlamlı derecede yükseldi. Çalışmamızda hastalarımızın 15'inde bronşial astıma ilave diğer bir allerjik hastalık öyküsü dolayısıyla atopi öyküsü mevcuttu ve bu olguların ECP düzeyi ek allerjik hastalığı olmayanlardan anlamlı derecede yüksekti. Sin A. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarında 5 rinit ve astımlı, 16 rinitli allerjik hastada serum ECP düzeyi ölçülmüş ve hasta gruplarında ECP düzeyleri yüksek bulunmuş. Astım + rinitli olgularda ECP düzeyi istatistiki olarak anlamlı olmasa da diğer gruptan daha yüksek bulunmuş (21). Zimmerman B. ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada da atopik bronşial astımlı hastalarda nonatopiklere göre serum ECP düzeylerinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (22). Hastalık şiddetine göre bakıldığında ağır astım grubundaki yani ataktaki hastalarda ECP düzeyleri, hafif-orta astımlı yani remisyon-daki olgulardan yüksekti. Ancak fark diğer çalışmalarda gösterildiği (23,24,25) gibi anlamlı değildi. Hafif orta astım grubu ile ağır astım grubu arasında fark olmayışına sebep olarak orta astımlı olgularla hafif astımlıların stabil grup olarak birlikte ele alınması olduğu düşünüldü. Kalaycı ve arkadaşlarının atopik astımlı çocuklarda atakta ve remisyondayken ECP seviyelerini çalıştıkları makalelerinde remisyonla karşılaştırıldığında atak durumunda ECP düzeyinin yükseldiğini göstermişlerdir (27). Ancak bu yük-

seklik anlamlı bulunmamıştır. Tedavi ile ağır astım grubunda anlamlı derecede düşüş izlenirken hafif orta astım grubunda serum ECP düzeyindeki düşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Yapılan bir çalışmada budesonid ve sodyum kromoglikat tedavisi ile 5 aylık tedavi sonunda ECP seviyesindeki değişimin başlangıçtaki ECP düzeyi ile belirgin ilişki gösterdiği başlangıçta ECP ne kadar yüksekse tedavi ile o kadar çok düşüş gösterdiği bildirilmiştir (17).

Sonuç olarak astımda serum ECP'nin tedaviye cevabı değerlendirmede markır olarak kullanılabileceği ve hastalık şiddeti hakkında fikir verebileceğine karar verildi. Ek olarak çalışmada hastalık süresi 5 yılın altında olan bronşial astımlı olguların tedaviye cevabının daha iyi olduğu ve serum ECP düzeyinin atopik olgularda daha yüksek olduğu ve bu tip inflamasyonun tedaviye cevabının da iyi bir göstergesi olduğu sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Astma. Global strategy for asthma management and prevention NHLB / WHO workshop report. National Heart, Lung and Blood. Institute Publication Number 1995; 95-3659.
2. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990; 323: 1033-9.
3. Venge P, Hakansson L, Petreson CGB. Eosinophil activation in allergic diseases. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1987; 82: 333-9.
4. Ayars GH, Altman LC, Gleich GJ et al. Eosinophil - and eosinophil granule - mediated pneumocyte injury. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 595-604.
5. Kantelip B, Delage J, Molinac et al. Etude ultrastructurale de biopsies bronchiques obtenues au cours d ' une fibroscopie effectu' e en pe ' io de d'acalmie intercrise chez des astmatiques adults. *Ann Pathol* 1984; 4 : 97-104.
6. Peterson CGB. Radioimmunoassay of human eosinophil cationic protein (ECP) by an improved method. Establishment of normal levels and turnover in vivo. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 56-67.
7. Durham SR, Loegerina DA, Dunnette S et al. Blood eosinophils and eosinophil-derived proteins in allergic asthma. *N Engl J Med* 1990; 323:1033-9.
8. Carlson M, Hakansson L, Peterson C et al. Secretion of granule proteins from eosinophils and neutrophils is increased in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 27-33.
9. Gleich GJ, The eosinophil and bronchial asthma: current understanding. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 422-36.
10. Holgate ST, Roche WR, Church MK. The role of the eosinophil in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991 ; 143 : 566-70.
11. Gleich GJ, Loegering DA. Immunobiology of eosinophils. *Ann Rev Immunol* 1984; 2: 429-59.
12. Olsson I, Venge P, Spitanegal JK, Lehrer RI. Arginine rich cationic proteins of human eosinophil granules: comparison of constituents of eosinophilic and neutrophilic leukocytes. *Lab Invest* 1977; 36: 493-500.
13. Spry CJF. Eosinophils: a comprehensive review and guide to the scientific and medical literature. Oxford: Oxford University Press 1988.
14. Frigas E, Loegering DA, Gleich GJ. Cytotoxic effects of the guinea pig eosinophil major basic protein on tracheal epithelium. *Lab Invest* 1980; 42: 35-43.
15. Durham SR, Kay AB. Eosinophils, bronchial hyperreactivity and late-phase asthmatic reactions. *Clin Allergy* 1985; 15: 411-18.
16. Sugai T, Sakiyama Y, Matumoto S. Eosinophil cationic protein in peripheral blood of pediatric patients with allergic disease. *Clin Exp Allergy* 1992;22:275-81.
17. Kaisu JB, Jarvinen P, Sorva R. Serum eosinophil cationic protein during treatment of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:34-37.
18. Dahl R, Venge P. Blood eosinophil count and eosinophil cationic protein. In vivo study of the influence of beta-2-adrenergic drugs and steroid medication. *Scand J Respir Dis* 1978;59:319-22.
19. Minander J. Clinical documentation of inflammation markers in asthma. *Clin. Exp Allergy*, 1993, 23 (2):13-14.
20. Turktas I, Demisoy S, Koc E, Gokcora N, Elbeg S. Effects of inhaled steroid treatment on serum eosinophilic cationic protein (ECP) and low affinity receptor for IgE (Fc epsilon RII/Scd23) in childhood bronchial asthma. *Arch Dis Child* 1996; 75 (4):314-8.
21. Sin A, Terzioglu, Kokuludag A, Sebik F, Kabakci T. Serum eosinophil cationic protein (ECP) levels in patients with seasonal allergic rhinitis and allergic asthma. *Allergy Asthma Proc* 1998; 19 (2):69-73.
22. Zimmerman B, Enender I, Zimmerman R, Ahlstedt S. Asthma in children less than 5 years of age: eosinophils and serum levels of the eosinophil protein ECP and EPX in relation to atopy and symptoms. *Clin Exp Allergy* 1994 ; 24 : 149-55.
23. Zimmerman B, Lanner A, Enander I et al. Total blood eosinophils, serum eosinophil cationic protein and eosinophil protein x in childhood asthma: Relation to disease status and therapy. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 564-70.
24. Venge P, Henriksen J, Dahl R. Eosinophils in exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:699-

704.

25.Baybek S, Çelik G, Ediger D et al. Severity and associated risk factor of adult astma patients in Turkey. Ann Allergy Astma Immunol 2000;85:134-9.

26.Kalaycı O, Saraclar Y, Kilinc K, Sekerel BE. Serum levels of eosinophilic cationic protein (ECP), myeloperoxidase

(MPO), lipid peroxidation products, interleukin (IL)-5 and interferon (IFN)-gamma in children with bronchial asthma at acute asthma attack and remission. Turk J. Pediatr 2000; 42 (1):9-16.