

158172

T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
İMMÜNOLOJİ ALERJİ BİLİM DALI  
Prof. Dr. Filiz Sebik

**ALERJİK RİNİTLİ HASTALARDA PRİCK  
TEST SONUÇLARININ VE ALERJİNİN  
SERUM GÖSTERGELERİNİN METAKOLİN  
HİPERREAKTİVİTESİNE ETKİSİ**

ALERJİ UZMANLIK TEZİ

TEZ SORUMLUSU

Prof. Dr. Ali Kokuludağ

Dr. Nihal Mete

İZMİR-2004

## KISALTMALAR

<b>BHR</b>	: Bronş hiperreaktivitesi
<b>M-BPT</b>	: Metakolin bronş provokasyon testi
<b>ECP</b>	: Eozinofil katyonik protein
<b>sECP</b>	: Serum eozinofil katyonik protein
<b>PC<sub>20</sub></b>	: Provokatif konsantrasyon dozu
<b>M-PC<sub>20</sub></b>	: Metakolinin provokatif konsantrasyon dozu
<b>sIgE</b>	: Spesifik IgE
<b>PPT</b>	: Pozitif prick test

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	4
<b>GENEL BİLGİLER</b>	
Alerjik Rinit ve Astım İlişkisi .....	5
Bronş Hiperreaktivitesi.....	6
Bronş Hiperreaktivitesi Ölçümü.....	7
Metakolin Bronş Provokasyon Testi (M-BPT) .....	7
Atopinin Bronş Hiperreaktivitesine Etkisi .....	8
Alerjik İnflamasyon ve Bronş Hiperreaktivitesi .....	9
AMAÇ .....	10
<b>MATERYAL ve METODLAR</b>	
Hasta Seçimi.....	11
Deri Prick Testi .....	12
Serum ECP ve Total IgE Ölçümleri.....	12
Metakolin Bronş Provokasyon Testi (M-BPT) .....	13
Araştırmanın Kurgusu.....	14
İstatistiksel Analiz .....	14
BULGULAR .....	15
TARTIŞMA .....	24
SONUÇLAR .....	28
ÖZET .....	29
KAYNAKLAR.....	31

## ÖNSÖZ

Alerji prevalansı giderek artan bir sağlık problemidir. Alerjik rinit sık rastlanması, yaşam kalitesini bozması ve astıma öncülük etmesi nedeni ile kritik bir role sahiptir. Alerjik rinitlilerin önemli bir bölümünde nonspesifik bronş hiperreaktivitesi saptanmaktadır. Son yıllarda, bronş reaktivitesine sahip alerjik rinitlilerin astım geliştirme risklerinin daha fazla olduğuna dair veriler artmaktadır. Alerjik rinitli hastalarda bronş aşırı duyarlılığını belirleyen faktörlerin belirlenmesi ileride astım geliştirecek hastaların saptanması için önemli olabilir. Alerjik rinitte bu konuda yapılmış bir çalışma yoktur.

Alerji literatüründe önemli bir yeri olacağına inandığım bu araştırmaya beni yönelttiği ve hazırlanması sırasında fikirleri ve yardımları için Prof. Dr. Ali Kokuludağ'a sonsuz teşekkür ederim. Alerji deri testlerini büyük titizlik ve sabırla gerçekleştiren sayın Nurgül Durmuş ve Neşfer Bütüner'e, kan örneklerinin analizinde özverili ve dikkatli çalışmasından dolayı sayın Gül Alp'e ve araştırmanın yürütülmesindeki katkılarından dolayı sayın Kemal Yurttaş'a teşekkür ederim.

Dünya tıbbının zorlu bir yarış içerisinde olduğu bilimsel arenada İmmünoloji Alerji Bilim Dalı'na fikirlerin tartışıldığı ve bu konuda her türlü desteğin verildiği bilimsel, modern ve huzurlu ortamı sağladığı için İmmünoloji Alerji Bilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Filiz Sebik'e, asistanlık eğitimim sırasında karşılaştığım zorlukları aşmamda bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen sayın Doç. Dr. Aytül Sin'e, ihtisasım süresince uyum içerisinde çalıştığım sayın Uzm. Dr. Okan Gülbahar ve Uzm. Dr. Ömür Ardeniz'e teşekkür ederim.

# GENEL BİLGİLER

## ALERJİK RİNİT VE ASTİM İLİŞKİSİ

Alerjik rinit nasal mukozanın IgE aracılıklı inflamatuvar bir hastalığıdır ve burun kaşınması, tıkanıklığı, akıntı ve hapşurma semptomları ile karakterizedir. Hastaların duyarlı olduğu alerjenlere bağlı olarak semptomlar aralıklı veya sürekli olabilir. Ağaç, ot, yabani ot polenleri gibi sadece belirli aylarda atmosferde bulunan alerjenler *mevsimsel alerjik rinit* semptomlarına neden olurlar. Ev tozu, hamamböceği, kedi, köpek tüyü gibi alerjenler solunan havada sürekli bulunurlar. Bu alerjenlerle duyarlanma sonucu sürekli ve *yılboyu alerjik rinit* semptomları oluşur.<sup>1</sup>

Epidemiyolojik çalışmalarda alerjik rinitlerin %19-38'inde astım semptomlarının da olduğu görülmüştür. Astımlı hastaların %28-78'inde ise rinit kliniğe eşlik etmektedir.<sup>2-4</sup> Alerjik rinit ve astımlı çocuklarda yapılan bir çalışmada olguların %59'unda rinitin ilk başlayan semptom olduğu saptanmıştır.<sup>5</sup> Diğer bir çalışmada ise yaşları 13-17 arasında değişen çocukların %64'ünde astım semptomları gelişmeden önce rinitin olduğu ve %21 çocukta ise hem rinit hem de astım semptomlarının aynı anda var olduğu görülmüştür.<sup>6</sup> Bu çalışmalar rinitin astım semptomlarına öncülük ettiğini ve üst hava yollarının alerjik hastalığının daha sonra gelişebilecek olan alt hava yolları alerjik inflamasyonunun göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Astım, çocukluk çağında ve erişkinlerde en sık görülen kronik hastalıklardan biridir. Astım tanısında kullanılan bir altın standart olmamakla birlikte pratikte tanı, öykü, fizik muayene ve solunum fonksiyon testleri ile konulmaktadır. Bronş hiperreaktivitesi (BHR) astımlı hastalarda saptanabilen en iyi objektif bulgudur ve astım epidemiyolojisinin belirlenmesinde kullanılabilen önemli kriterlerden biri olarak kabul edilir.<sup>7,8</sup>

## BRONŞ HİPERREAKTİVİTESİ

Bronş hiperreaktivitesi hava yolu inflamasyonuna yol açan hastalıklarda rastlanan bir bulgudur. İnflamasyon, bronş epitel yıkımına ve dökülmesine neden olur. Epitel harabiyeti, koruyucu tabakanın ortadan kalkması ve direkt-indirekt uyarıların kolayca mukozaya ulaşması ile sonuçlanır. Epitel hücreleri kısaca EpDRF (epitel derived relaxing factor) olarak adlandırılan epitel kökenli gevşetici faktör sentezlerler. Bu madde bronş düz kasını gevşeterek bronkomotor tonusta rol oynar. Epitel harabiyeti ile bu maddenin de yapımı azalır ve böylece bronş düz kas tonusu artar. Yine epitel hücreleri tarafından sentezlenen ve demyelinize sinirlerde oluşan taşıkininleri yıkan nötral endopeptidazların azalmış yapımı bronş hiperreaktivitesinden sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca hasarlı epitel hücresinde proinflamatuvar lökotrienler ve sitokinlerin sentezi artar ve inflamasyon yoğunlaşır.<sup>8,9</sup>

Otonom sinir sistemi, gerek kolinerjik sistem, gerek adrenerjik sistem ve gerekse non-adrenerjik ve nonkolinerjik sistem aracılığı ile havayollarında düz kas tonusu, mukus sekresyonu, kan akımı, mikrovasküler permeabilite ve inflamatuvar hücre fonksiyonları gibi birçok fizyolojik olayın regüleasyonunda rol oynar.<sup>10</sup>

Mast hücreleri de bronş hiperreaktivitesinin oluşumundan sorumludurlar. Bu hücrelerden salınan mediatörler havayollarında daralmaya ve astım semptomlarına yol açabilmektedir. Astımlılarda, aktif hastalık sırasında submukozal ve epitelyal mast hücrelerinin degranüle olduğu gösterilmiştir.<sup>11</sup>

## BRONŞ HİPERREAKTİVİTESİ ÖLÇÜMÜ

Bu amaçla kullanılan uyarılar direkt ve indirekt olmak üzere ikiye ayrılırlar: Direkt uyarılar havayolu düz kas hücreleri, bronş vasküler endotel hücreleri ve mukus üreten hücreler gibi efektör hücreleri doğrudan etkilerler. İndirekt uyarılar ise etkilerini, efektör hücreler üzerinden gösteren intermedier hücreleri, inflamatuvar hücreleri ve nöronal hücreleri uyararak oluştururlar.<sup>12</sup>

Tablo 1. Bronş hiperreaktivitesi ölçümünde kullanılan uyarılar

Direkt Uyarılar	İndirekt Uyarılar
Asetilkolin	Adenozin (AMP)
Metakolin	Taşikininler Substans P, Nörokinin A
Karbakol	Bradikinin
Histamin	Metabisülfid/SO <sub>2</sub>
Prostoglandin D	Propranolol
Lökotrien C <sub>4</sub> /D <sub>4</sub> /E <sub>4</sub>	Egzersiz
	Hipertonik ve hipotonik aerosoller
	İzokapnik hiperventilasyon

## METAKOLİN BRONŞ PROVOKASYON TESTİ (M-BPT)

Metakolin, sentetik yapıda muskarinik reseptörlere bağlanarak agonistik etki gösteren bir maddedir. Bronş düz kaslarını doğrudan etkileyerek daralmaya neden olur. Pratikte M-BPT, yüksek negatif prediktif değerler göstermesi nedeni ile özellikle astım tanısını

dışlamada kullanılan bir testtir. Bronş provokasyon testi sırasında kullanılan metakolin solüsyonları kuru toz şeklindedir. Kuru toz halindeki etken madde acetyl-beta-methylcholine chloride, serum fizyolojik ilavesi ile 0.03, 0.06, 0.125, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0, 16.0 mg/ml konsantrasyonlarında hazırlanır. Daha sonra uygulanılacak protole göre hastalara tatbik edilir.<sup>13-14</sup>

#### ATOPİNİN BRONŞ AŞIRI DUYARLILIĞINA ETKİSİ

BHR alerjik rinitli hastalarda sık rastlanan bir bulgudur.<sup>15</sup> Alerjik rinitli hastalarda bronş hiperreaktivitesinin prognostik önemini araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bazı çalışmalarda BHR'i pozitif olan alerjik rinitli hastalarda astım riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır.<sup>16,17</sup> Atopi, bir kişide herhangi bir alerjene karşı prick testinin ve/veya serum spesifik IgE değerlerinin pozitif olması olarak tanımlanabilir. Astım semptomları olan atopik hastalarda hangi alerjenlerin bronş hiperreaktivitesi oluşumunu belirlediği bilinmektedir. Bu hastalarda *Dermatophagoides farinea*, kedi tüyü ve ot poleni duyarlılığının bulunması BHR oluşum riskini artırıyor gibi gözükmektedir.<sup>18,19</sup> Ayrıca deri prick testinde pozitif reaksiyon saptanan aeroalerjenlerin sayısı da astımlı hastalarda metakolin duyarlılığı ile doğru orantılı olarak bulunmuştur.<sup>20</sup> Ancak astım semptomları olmayan alerjik rinitli olgularda BHR oluşumuna katkıda bulunan aeroalerjen/ler bilinmemektedir. Yine alerjik rinitli olgularda pozitif deri prick test sayısının metakolin duyarlılığına etkisi araştırılmamıştır.



## ALERJİK İNFLAMASYON VE BRONŞ HİPERREAKTİVİTESİ

Astımlılarda BHR'inin alt hava yollarının inflamasyonu ile paralel seyrettiği saptanmıştır.<sup>21</sup> İnflamasyon, alerjik rinit hastalarında sıklıkla saptanan bir bulgudur.<sup>22</sup> Bronkoalveoler lavaj, bronş biyopsisi ve balgamın sitolojik incelemelerinde mevsimsel alerjik rinitlilerde alt hava yollarında inflamasyonun olabileceği ve bu inflamasyonun eozinofil birikimi ile karakterize olduğu gösterilmiştir. Daha da önemlisi bu hastalarda balgam eozinofil sayısının metakolin duyarlılığı ile korele olduğu bulunmuştur.<sup>23</sup> Eozinofil katyonik protein (eosinophil cationic protein-ECP) eozinofiller için bir aktivasyon belirleyicisi olarak bilinmektedir.<sup>24,25</sup> Astımlılarda BHR derecesi ile serum ECP düzeyleri arasındaki korelasyonu araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bazı araştırmacılar sECP düzeylerinin astım semptomlarının şiddetini belirlemede solunum fonksiyon testlerinden daha etkili bir yöntem olduğunu öne sürmektedirler.<sup>26,27</sup> Bazıları ise astımlı hastalarda saptanan BHR derecesi ile sECP düzeyleri arasında korelasyon olmadığını savunmaktadırlar.<sup>28,29</sup> Astım semptomları olmayan alerjik rinitli olgularda ise artmış bronş hiperreaktivitesine paralel olarak sECP düzeylerinin de arttığı bildirilmiştir.<sup>30,31</sup> Halbuki astım semptomları olmayan alerjik rinitli olgularda sECP düzeyleri ile bronşial hiperreaktivite derecesi arasındaki ilişki tam olarak incelenmemiştir.

## AMAÇ

Alerjik rinitlilerin yaklaşık 1/3'ünde bulunabilen nonspesifik bronşial hiperreaktivite daha sonra astım geliştirecek hastaları belirleyici bir bulgu kabul edilebilir. Bazı alerjenlerle duyarlanma astımlılarda nonspesifik BHR'e yatkınlık oluşturur. Ancak literatürde sadece alerjik rinitli hastaları içeren ve spesifik alerjen duyarlılıklarının BHR oluşumuna etkilerini inceleyen bir araştırma bulunmamaktadır. Bu bilgiler eşliğinde çalışmamızın ilk amacı alerjik rinitlerde BHR oluşumuna yatkınlık oluşturan alerjen duyarlılıklarını ortaya çıkarmaktır. Alerjik astım ve alerjik rinitli hastalarda BHR riskini arttıran alerjenlerin aynı olması halinde söz konusu alerjenlere duyarlı hastaların astım gelişiminin önlenmesi amacı ile bu alerjenlerden koruyucu tedbirleri alması ve özellikle bu alerjenlerle immünoterapinin önerilmesi gerekecektir.

Son yıllarda astımlılarda prick testinde pozitif bulunan alerjen sayısı ile metakolin PC<sub>20</sub> dozlarının ters korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Alerjik rinitlerde bu ilişkiyi araştıran bir çalışma henüz yapılmamıştır. Araştırmamızın bir diğer amacı da alerjik rinitli hastalarda BHR derecesi ile pozitif prick test sayısı arasında korelasyon olup olmadığını incelemektir. Dolayısı ile polisensitize ve monosensitize hastalar arasındaki BHR oluşum riskinin ortaya konulması amaçlandı.

Bu çalışmada araştırmayı amaçladığımız üçüncü bir konu da eozinofiller için aktivasyon belirleyicisi olarak kabul edilen eozinofil katyonik proteinin serum düzeylerinin bronş provokasyon testinde saptanan metakolin dozlarını belirlemedeki yerini saptamaktır. Başka bir deyişle "sECP düzeyleri bronş hiperreaktivitesi pozitif alerjik rinitli hastaları belirlemede kullanılabilir mi?" sorusunun cevabını bulmaktır.

# MATERYAL ve METODLAR

## HASTA SEÇİMİ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Alerji Polikliniğine şubat-2001 ve şubat-2002 tarihleri arasında alerjik rinit şikayeti ilk kez başvuran 131 hasta değerlendirilmiştir. Dahil edilme kriterlerine uyan 59 hasta (40 kadın ve 19 erkek, ortalama yaş  $28.71 \pm 9.66$  yıl, yaş aralığı 17 - 49) çalışmaya alınmıştır. Hastaların çalışmaya dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Alerjik rinitli hastaların çalışmaya dahil edilme ve hariç bırakılma kriterleri

Dahil Edilme Kriterleri	Hariç Bırakılma Kriterleri
Semptomatik alerjik rinit	Astım ve sinüzit semptomları
Yeni tanı konmuş alerjik rinit	Sigara kullanımı
Normal sinüs grafisi	İmmünoterapi öyküsü
Normal akciğer grafisi	Son iki ay içerisinde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü
Normal solunum fonksiyon testleri	Son 2 ay içerisinde nazal kortikosteroid kullanımı

Değerlendirmeye alınan 131 hastadan 72'sinin hariç bırakılma kriterlerine sahip olduğu görülmüştür. Sigara kullanan 27 hasta, sinüzit semptomlarına sahip 21 hasta, son iki ay içerisinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmiş olan 11 hasta ve nazal kortikosteroid kullanan 7 hasta ve kolitis ülseroza tanısı alan bir hasta çalışmadan çıkarılmışlardır. Beş hasta çalışmaya katılmayı kabul etmemiştir.

Semptomlarının oluşma sürelerine göre hastaları incelediğimizde 28 hastanın (%47.5) mevsimsel alerjik rinit, 9 hastanın (%15.3) yılboyu alerjik rinit ve 22 hastanın (%37.3) mevsimsel artış gösteren yılboyu alerjik rinit olduğu belirlenmiştir.

#### DERİ PRICK TESTİ

Bu çalışmada solunan havada en sık rastlanan alerjenler olan ot, ağaç, yabancı ot, parietarya, *Alternaria*, *Aspergillus*, ev tozu akarları (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinea*) ve albümin içermeyen kedi ve köpek ekstreleri ile prick testi yapılmıştır (Stallergenes, France). Prick testleri aynı teknisyen tarafından gerçekleştirilmiş ve hastaların ön kol iç yüzüne lancet yardımı ile uygulanmıştır. Histamin fosfat (10 mg/ml) ve gliserinli salin sırasıyla pozitif ve negatif kontrol olarak kullanılmıştır. Prick testi, alerjen ve kontrol solüsyonlarının uygulanmasından 15 dakika sonra değerlendirilmiştir. Ortalama endürasyon çapının 3 mm ve üzerinde olması pozitif yanıt olarak kabul edilmiştir.

#### SERUM ECP VE TOTAL IGE ÖLÇÜMLERİ

Serum ECP düzeyleri için kan örnekleri M-BPT öncesi alınmıştır. Serum separatör tüplerin içersine alınan kanlar 60-120 dakika arasında oda ısısında pıhtılaşmaya bırakılmışlar ve ardından oda ısısında 1300xg'de 10 dakika santrifüj edilmişlerdir. Daha

sonra serumlar ECP analizi yapılıncaya kadar -20°C'de saklanmışlardır. ECP, Unicap ECP Fluoroenzymeimmunosay Kit ve Unicap 100 cihazı (Immunocap, Phadebas, Pharmacia Cap System, Uppsala, Sweden) kullanılarak kantitatif ölçülmüştür.

Total IgE düzeyleri fluoroenzim immünosorbent yöntemi ile ölçülmüştür (Pharmacia CAP System, Uppsala, Sweden).

#### METAKOLİN BRONŞ PROVOKASYON TESTİ (M-BPT)

Öncelikle SensorMedics 2200 spirometre (Cardipulmoner Care Company™, Yorba Linda, California) ile bazal ve 1. saniye zorlu ekspiratuvar akım (FEV<sub>1</sub>) ve FEV<sub>1</sub>/VC (vital kapasite) indexi saptanmıştır. Metakolin bronş provokasyon testi (M-BPT) için dozimetrik aerosol püskürtücü yöntemle çalışan jet nebulizör (Pari-Boy, Germany) kullanılmıştır. Test sırasında 2 dakikalık tidal solunum dozu protokolu uygulanmıştır. Metakolin (acetyl-β-methyl choline chloride) 0.031, 0.062, 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16 mg/ml sırasıyla artan konsantrasyonlarda tatbik edilmiş ve dilüsyonlar testin yapıldığı gün taze olarak hazırlanmıştır. Metakolin uygulanımı ile bazal FEV<sub>1</sub> düzeyinde %20 ve üzerinde azalma olması veya en yüksek konsantrasyondaki metakolinin sorunsuz verilmesinin ardından test sonlandırılmıştır. En yüksek metakolin konsantrasyonu olan 16 mg/ml'i tolere edebilen hastalarda istatistiksel değerlendirme amacı ile PC<sub>20</sub> değeri 32 mg/ml kabul edilmiştir. Metakolinin 8 mg/ml ve altındaki dozlarına reaksiyon veren hastalar BHR pozitif kabul edilmiştir. Sonuçlar M-PC<sub>20</sub> metakolinin provokatif konsantrasyon dozu olarak verilmiştir.

## ARAŞTIRMANIN KURGUSU

Bu alıŐma ardıŐık iki günde gerçekleŐtirilmiŐtir. Birinci gün, çalışmaya dahil edilen hastalardan anamnez alınmıŐ ve fizik muayeneleri yapılmıştır. Total IgE, eozinofil sayısı ve ECP lmleri için venöz kan alınmıştır. İkinci gün, M-BPT ve prick testleri uygulanmıştır. Prick testi ve M-BPT uygulanımı öncesi 5 gün hastaların antihistaminik kullanmamaları istenmiŐtir. Tüm hastalarda M-BPT, sECP ve total IgE düzeyleri semptomatik dönemde ölçülmüştür.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sonuçlar SPSS Windows 10.0 istatistik programı kullanılarak analiz edilmiştir. Bilgiler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. Gruplar arasındaki farkları değerlendirmek için nonparametrik Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. DeęiŐkenler arasındaki ilişki Spearman's rank korelasyon katsayısı ile değerlendirilmiştir. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya alerjik riniti olan ancak astım semptomları göstermeyen 59 olgu alınmıştır. Semptomların oluş süresine göre hastalar mevsimsel, yılboyu ve mevsimsel artışlı yılboyu alerjik rinitliler olmak üzere 3 gruba ayrılmışlardır. Hastaların genel özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Her üç grup arasında yaş, cinsiyet, hastalık süresi, BHR pozitifliği ve total IgE, PC<sub>20</sub> ve sECP düzeyleri açısından fark saptanmamıştır. Fakat periferik kan eozinofil sayısı, mevsimsel artışlı yılboyu alerjik riniti olan hastalarda mevsimsel alerjik rinitlilere göre anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır (p=0.007).

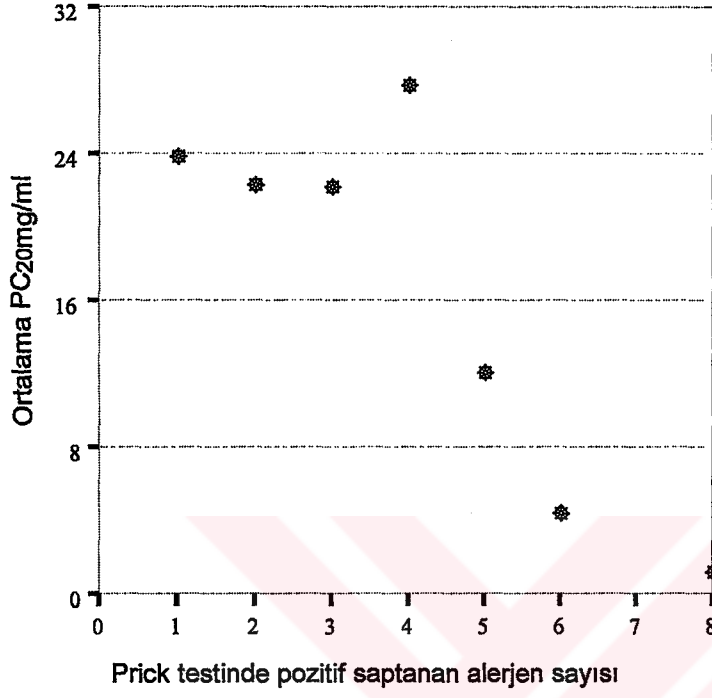
Prick testinde pozitif saptanan alerjen sayısına göre hastalar gruplandırılmışlar ve her bir grup için ortalama PC<sub>20</sub> dozu hesaplanmıştır. Figür 1'de gösterildiği gibi ortalama PC<sub>20</sub> dozları ile pozitif prick test (PPT) sayısı arasında anlamlı bir ters korelasyon vardı (p=0.031, r=-0.28). Sadece bir alerjene pozitif yanıt saptanan hastalarda (n=14) ortalama PC<sub>20</sub> düzeyi 23.4±14 mg/ml iken, 2 alerjene pozitif yanıtı olanlarda (n=8) 21.5±14.6 mg/ml, 3 alerjene pozitif yanıtı olanlarda (n=15) 21.7±14.9 mg/ml, 4 alerjene pozitif yanıtı olanlarda (n=12) 27.4±10.8 mg/ml, 5 alerjene pozitif yanıtı olanlarda (n=3) 11.6±17.6 mg/ml, 6 alerjene pozitif yanıtı olanlarda (n=3) 4±3.4 mg/ml, 8 alerjene pozitif yanıtı olanlarda (n=4) 0.88±0.84 mg/ml olarak saptanmıştır.

Tablo 1. Alerjik rinitli hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları (mean±SD). Mann-Whitney U testi.

	Mevsimsel septomu olan hastalar	Yılboyu ve mevsimsel artışlı septomu olan hastalar	Yılboyu septomu olan hastalar
N	28	22	9
Cins (Kadın%)	18 (64%)	16 (72.7%)	7 (77.8%)
Ortalama yaş (yıl)	28.8±9.1 (21-36)	29±10.5 (17-48)	27.4±10.1
Hastalık süresi (yıl)	5.4±3.3	7.3±7.2	5.8±2.8
Kan eozinofil sayısı (hücre/mm <sup>3</sup> )	238.9±217.6	375.8±285.9*	291.6±164.4
Total IgE (kU/l)	190.3±179	309.8±287.2	210.1±184.6
PC <sub>20</sub> (mg/ml)	20.7±14.4	20.9±14.9	18.3±16.2
Pozitif BHR	11 (39.3%)	8 (36.4%)	4 (44.4%)
Serum ECP (µg/l)	14.23±11.59	17.05±13.05	20.65±23.55

Kısaltmalar: BHR, bronşial hiperreaktivite; ECP, eozinofil katyonik protein; PC<sub>20</sub>, metakolin provokatif dozu.





Şekil 1. Prick testinde pozitif saptanan alerjen sayısı ile ortalama PC<sub>20</sub> düzeyleri arasında anlamlı derecede negatif korelasyon vardı (p=0.031, r=-0.28), Spearman korelasyon testi.

59 hastanın 23'ünde (%39) metakolinin  $\leq 8$  mg/ml konsantrasyonları ile bronş aşırı duyarlılığı saptanmıştır. BHR açısından mevsimsel, mevsimsel artışlı yılboyu ve yılboyu alerjik rinitli hastalar arasında fark saptanmamıştır (p>0.05). BHR pozitif ve negatif hastaların cinsiyet, hastalık yaşı, eozinofil sayısı ve total IgE düzeyi açısından benzer

olduğu görülmüştür. Ancak BHR'i olan hastaların BHR negatiflere göre daha genç oldukları belirlenmiştir ( $25.47\pm7.34$  ve  $30.77\pm10.47$ ,  $p=0.05$ ). Bronş hiperreaktivitesi olan hastalar istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla PPT'e (pozitif prick testi) sahiptiler. Metakolin duyarlı hastalarda ortalama PPT sayısı 4.06 iken metakolin duyarlılığı olmayanlarda PPT sayısı ortalama 2.63 bulunmuştur ( $p=0.04$ ) (Tablo 2).

Tablo 2. Bronşial hiperreaktivitesine göre hastaların özellikleri

N	BHR (+) hastalar	BHR (-) hastalar	P
	23 (%)	36 (%)	
Cins (Kadın%)	16 (69.6%)	25 (69.4%)	0.9
Ortalama yaş (yıl)	$25.47\pm7.34$	$30.77\pm10.47$	0.05
Hastalık süresi (yıl)	$6.13\pm3.52$	$6.27\pm6.00$	0.39
Kan eozinofil sayısı (hücre/mm <sup>3</sup> )	$338.43\pm326.29$	$272.18\pm172.36$	0.8
Total IgE (kU/l)	$301.78\pm291.15$	$197.13\pm264.74$	0.1
Serum ECP ( $\mu\text{g/l}$ )	$14.20\pm12.02$	$19.49\pm17.18$	0.2
Pozitif prick testi sayısı	$4.04\pm2.43$	$2.63\pm1.24$	0.04

Kısaltmalar: BHR, bronşial hiperreaktivite; ECP, eozinofil katyonik protein; PC<sub>20</sub>, metakolin provokatif dozu.

Tablo 3'de gösterildiği üzere alerjik rinitli hastalar pozitif prick testi sayılarına göre 3 gruba ayrıldılar. Grup I'de sadece 1 alerjene pozitif deri testi bulunanlar, Grup II'de 2-4

alerjene pozitif yanıt elde edilenler ve Grup III'de 5 ve daha fazla alerjene pozitif yanıt olanlar bulunmaktaydı. Grup III hastalarda bronşial hiperreaktivite oluşturan ortalama metakolin dozu Grup I ve II e göre anlamlı oranda düşüktü (sırasıyla, p=0.002 ve p=0.001). Bununla birlikte Grup I ve II arasında bronşial aşırı duyarlılık oluşturan ortalama metakolin dozu arasında fark saptanmamıştır. Bronşial hiperreaktivitesi olan grupta 5 ve üzerinde prick test pozitifliğine sahip hastaların (Grup III) oranı 13 kat daha fazlaydı (p=0.008).

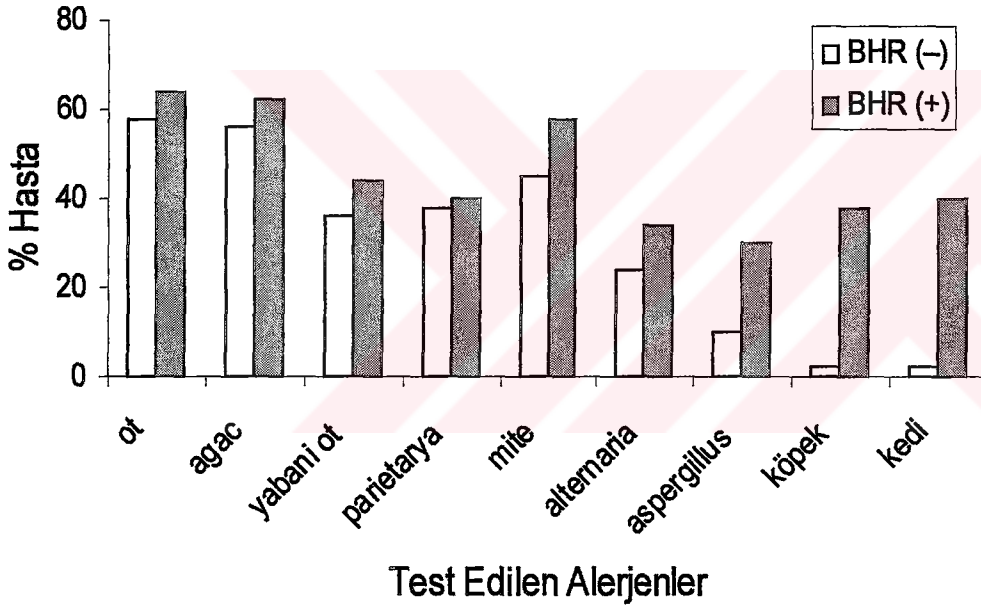
Tablo 3. Bronşial hiperreaktivitesi olan ve olmayan hastalarda arasında pozitif prick test dağılımı.

Prick pozitifliğine göre hastaların dağılımı	Metakolin PC <sub>20</sub> (mg/ml) (mean±SD)	BHR pozitif hastalar (n, %)	BHR negatif hastalar (n, %)
Grup I (1 pozitif)	23.4±14	4 (17%)	10 (27%)
Grup II (2-4 pozitif)	23.6±13.4	10 (43%)	25 (69%)
Grup III (5 ve üstü pozitif)	5±9.7*	9 (39%) <sup>†</sup>	1 (2.7%)

Kısaltmalar: BHR, bronşial hiperreaktivite; PC<sub>20</sub>, metakolin provokatif dozu.

Bu çalışmada semptomatik alerjik rinitli hastalarda kedi ve köpek tüyü prick testi pozitifliğinin metakolin bronş hiperreaktivitesi ile kuvvetli bir birliktelik gösterdiği saptanmıştır (kedi için p=0.0001 ve köpek için p=0.001). Metakolin bronş

hiperreaktivitesi olan 23 hastanın 9'unda (%39.1) kedi tüyü ve 8'inde (%34.8) köpek tüyü alerjisi varken metakoline duyarlı olmayan 36 hastanın sadece 1'inde (%2.8) kedi ve köpek alerjisi vardı. Alerjik rinitli hastalarda ev tozu akarları, *Alternaria*, *Aspergillus* ve ot poleni prick test pozitifliği ile BHR arasında birliktelik saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Şekil 2).



Şekil 2. Bronşial hiperreaktivitesi pozitif hastalar ile negatif hastaların prick testinde saptanan alerjen duyarlılık oranları. Kedi ve köpek duyarlılığı bronşial hiperreaktivite riskini belirgin derecede arttırmaktadır. (Mann-Whitney U testi).

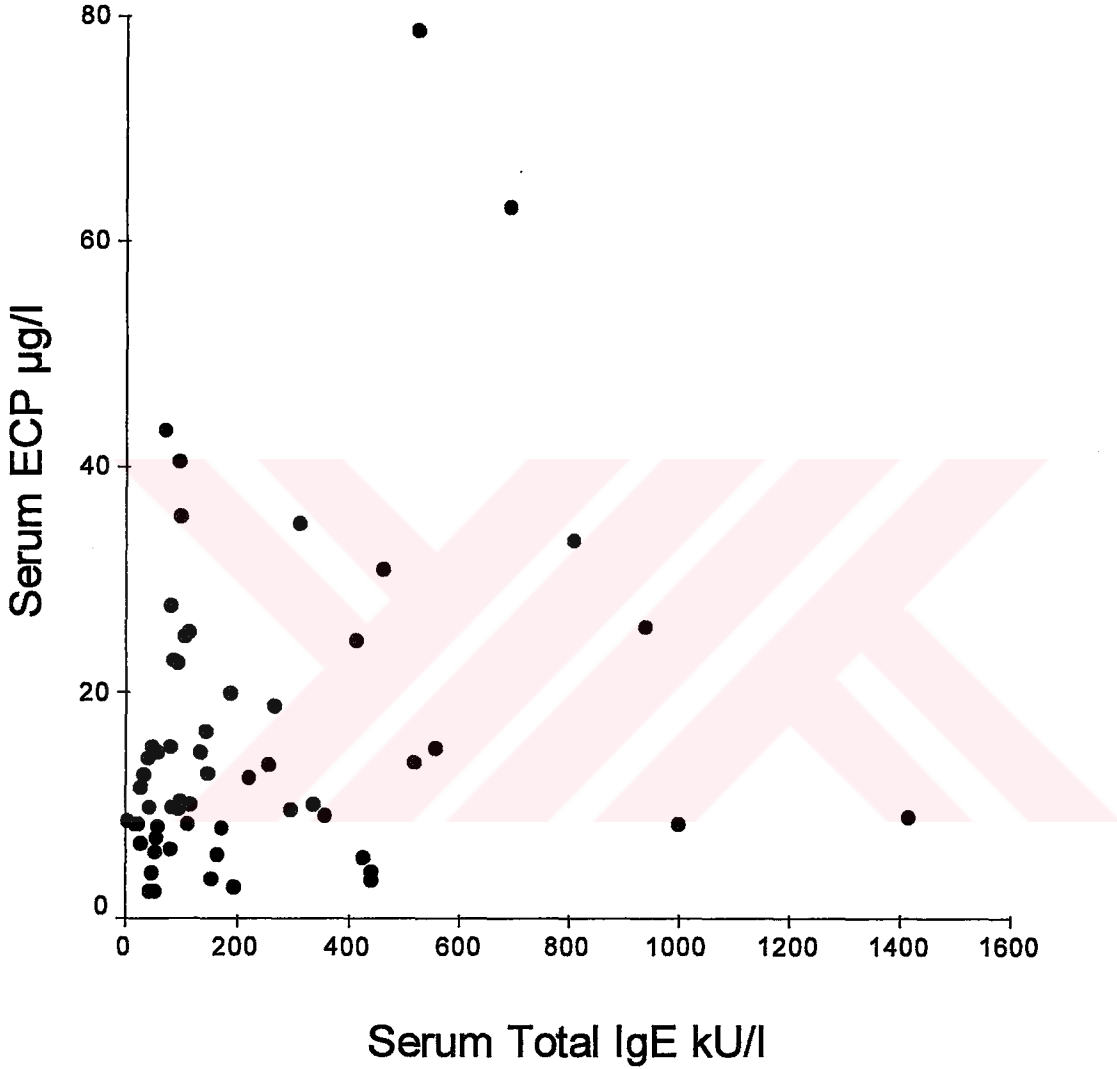
Alerjik rinitli hastalarda sECP düzeyleri 2.4 ile 78.8 µg/ml arasında saptanmıştır. 33 hastada (%55.9) sECP 10 µg/ml'den yüksek bulunmuştur. Bu 33 hastanın 15'inde de (%45.4) 20 µg/ml'nin üzerinde sECP düzeyleri saptanmıştır. SECP düzeylerinin M-BPT'inde saptanan metakolin dozları ile korele olmadığı görülmüştür ( $p>0.05$ ). Serum ECP düzeylerine göre [0-10 µg/ml (n=26), 10-20 µg/ml (n=18) ve  $20 \leq$  (n=15)] hastalar sınıflandırıldığında gruplar arasında yaş, cinsiyet, hastalık yaşı, PPT sayısı, metakolin duyarlılığı ve PC<sub>20</sub> seviyeleri açısından fark bulunmamıştır. (Tablo 4). Ancak sECP düzeyleri 20 µg/ml'den fazla olan grupta periferik eozinofil sayısının istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu görülmüştür.

Tablo 4. Serum ECP düzeylerine göre hastaların özellikleri

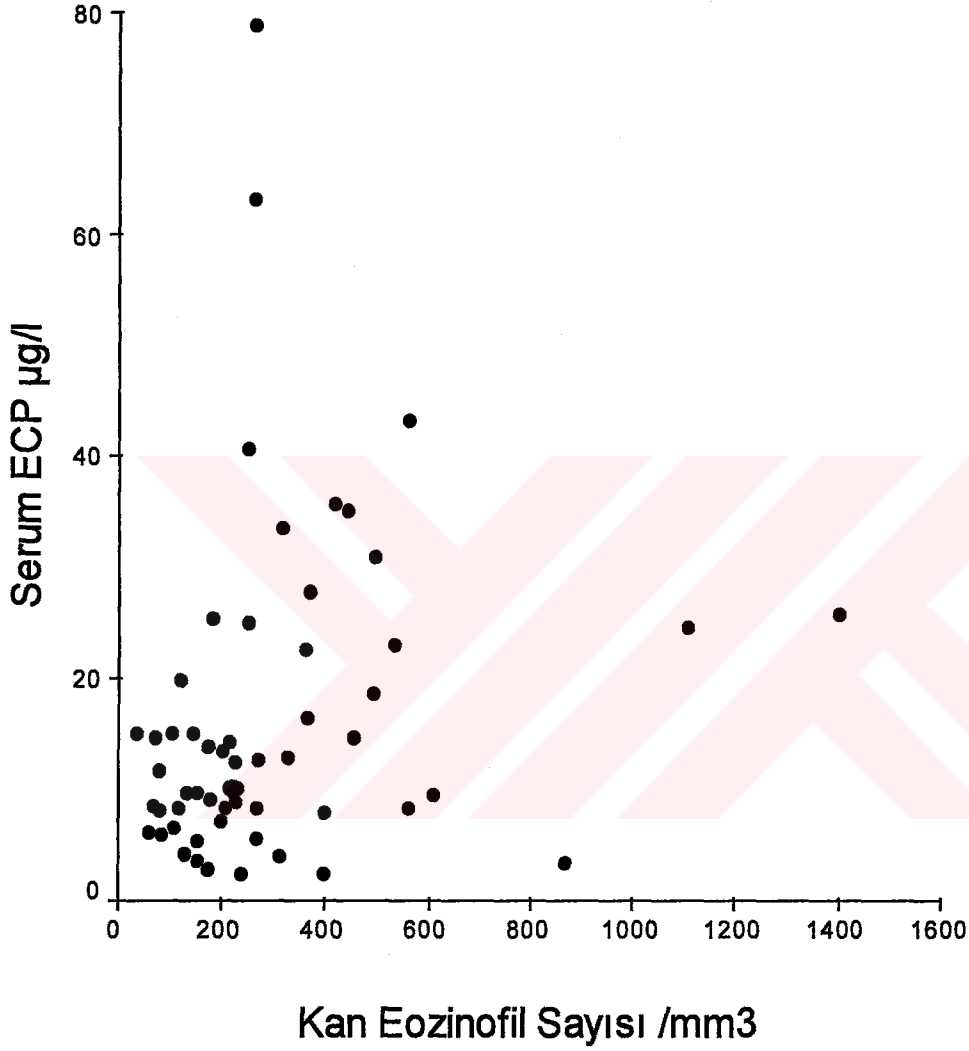
	Grup 1	Grup 2	Grup 3
	Serum ECP<10	Serum ECP=10-20	Serum ECP>20
	µg/l	µg/l	µg/l
	N=26	N=18	N=15
Kadın(%)	19 (73%)	12 (70.6%)	9 (60%)
Ortalama yaş (yaş aralığı)	30.1±10.7 (18-49)	26.8±9 (17-42)	28.5±8.5 (18-47)
Hastalık süresi (yıl)	6.6±5.8	5.7±5	6±4.8
Kan eozinofil sayısı (sayı/mm <sup>3</sup> )	245.9±188.8	220.1±126	481.6±337.6 #
Total IgE (kU/l)	225.6±324.7	181.8±156.5	326.6 ±297.5
PC <sub>20</sub> (mg/ml)	21.8±14.3	22.3±14.1	15.7±15.7
BHR pozitifliği	6 (34.6%)	(36.4%)	4 (44.4%)
Pozitif prick test (n)	3.6±2.1	2.8±1.5	2.8±1.8

Kısaltmalar: BHR, bronşial hiperreaktivite; PC<sub>20</sub>, metakolin provokatif dozu.

SECP düzeylerinin total IgE ile korele olmadığı (Şekil 3) ancak periferik kan eozinofil sayısı ile anlamlı oranda korele olduğu ( $p=0.012$ ) (Şekil 4) saptanmıştır.



Şekil 3. Alerjik rinitli hastalarda serum ECP (eozinofil katyonik protein) düzeyleri ile total IgE düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı ( $p=0.074$ ,  $r=0.23$ ). Spearman korelasyon testi.



Şekil 4. Alerjik rinitli hastalarda serum ECP (eozinofil katyonik protein) düzeyleri ile kan eozinofil sayısı arasında pozitif korelasyon saptandı ( $p=0.012$ ,  $r=0.32$ ). Spearman korelasyon testi.



## TARTIŞMA

Bu çalışmada alerjik rinitli hastalarda prick test pozitifliği, duyarlılık saptanan alerjen cinsi ve sECP düzeyleri ile bronşial hiperreaktivite arasındaki korelasyon araştırılmıştır. Semptomatik alerjik rinitli olguların %39'unda bronşial hiperreaktivite saptanmıştır. Literatürde alerjik rinitlerde BHR %24-40 arasında değişen oranlarda rapor edilmiştir.<sup>32-34</sup> Mevsimsel alerjik rinit, yılboyu alerjik rinit ve mevsimsel artışlı yılboyu alerjik rinit gruplarında BHR eşit oranlarda dağılmıştır. Verdiani ve ark.<sup>35</sup> yılboyu alerjik rinitlerde mevsimsel alerjik rinitlere oranla daha fazla BHR saptamışlardır. Di Lorenzo ve ark.<sup>32</sup> ise mevsimsel alerjik rinitlerde polen sezonunda BHR'e sahip olanların sayısının 2 kat arttığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda M-BPT tüm hastalarda semptomatik dönemde yapılmıştır. Bu nedenle mevsimsel, yılboyu, mevsimsel artışlı yılboyu alerjik rinitlerde semptom dışı dönemde olması muhtemel BHR farklılıkları ekarte edilememiştir.

Atopi, BHR oluşumu için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Solunan havada bulunan alerjenlere karşı serumda spesifik IgE'i ve prick testi pozitif saptanan kişilerde BHR rastlanma oranı nonatopiklere göre daha yüksektir.<sup>36-37</sup> Fowler ve ark. IgE aracılı alerjinin kanıtı olabilen prick test pozitifliğinin varlığı yanısıra pozitif prick test sayısının da astımlılarda M-BPT'inde saptanan metakolin dozu ile korele olduğunu göstermişlerdir.<sup>20</sup> Fowler ve ark.'nın çalışmasında M-BPT'inde FEV<sub>1</sub>'i %20 ve daha fazla azaltan metakolin dozunun prick testinde pozitif bulunan alerjen sayısı ile ters orantılı olduğu rapor edilmiştir. Biz de alerjik astımlılarda saptanan bu bulguya uygun olarak alerjik rinitlerde pozitif prick test sayısının BHR oluşumunda önemli olduğunu gösterdik. Alerjik rinitli hastalarda prick testinde pozitif bulunan alerjen sayısı arttıkça M-

BPT'inin pozitif olma olasılığı da artmaktadır. Özellikle 5 ve üzerinde alerjenle pozitif reaksiyon gösteren alerjik rinitliler en yüksek risk grubunu oluşturmaktadırlar. Ancak sadece bir alerjene pozitif reaksiyon veren hastalar ile 2-4 alerjene pozitif reaksiyon veren hastalar arasında, BHR sıklığı ve ortalama metakolin PC<sub>20</sub> dozlarında fark bulunmamıştır. Astımlı hastalarda da oldukça benzer sonuçlar elde edilmiştir. Fowler ve ark.<sup>20</sup> prick testinde sadece bir alerjene duyarlı astım grubu ile 2-4 alerjene duyarlı astım grubunun ortalama metakolin PC<sub>20</sub> seviyelerinin farksız olduğunu tesbit etmişlerdir. Halbuki 5 ve fazla sayıda prick test pozitifliği olan astımlılarda hem daha yüksek oranda BHR saptanmış hem de bu hastalar daha düşük metakolin dozlarına reaksiyon vermişlerdir. Bu sonuçlar eşliğinde şu yorum yapılabilir: alerjik rinitli hastalarda, BHR, astım semptomlarına öncülük eden bir bulgu ise 5 ve üzerinde prick test pozitifliğine sahip olma astım gelişimi için risk faktörüdür. Literatürde alerjik rinitlilerde prick testinde pozitif saptanan alerjen sayısı ile metakolin PC<sub>20</sub> dozu arasındaki ilişkiyi araştıran başka bir çalışma bulunmamaktadır.

Atopi, serumda solunum alerjen(ler)ine karşı sIgE'nin veya prick testinde en az bir alerjenin pozitif saptanması olarak tanımlanabilir. Otuzdan fazla merkezin katılımı ile gerçekleştirilen bir çalışmada ev tozu, ingiliz çimi ve kedi tüyü alerjilerinin atopik kişilerde BHR oluşumunda risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada değişik merkezlerde atopik kişilerin duyarlı olduğu alerjen türlerinin de farklı olduğu ve bu alerjenlerin BHR oluşumuna katkılarının da değiştiği rapor edilmiştir. Örneğin, Fransa'da BHR sıklığı zeytin ve ingiliz çimi duyarlılığı ile anlamlı oranda artarken, İngiltere'de kedi, İngiliz çimi ve *Cladosporium* duyarlılığı ile artmaktaydı. Bu çalışmada alerjik rinitlilerde ev tozu ve ot poleni alerjisi en çok duyarlanılan alerjen olmasına rağmen bu alerjenlere duyarlılık ile BHR arasında ilişki saptanamamıştır. Öte yandan kedi ve köpek tüyü duyarlılığının

metakolin reaktivitesi arasında anlamlı birliktelik saptanmıştır. Bununla birlikte Chinn ve ark.'larının<sup>19</sup> bu çok merkezli çalışması ile bizim çalışmamız arasında yöntem bakımından belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Chinn ve ark.<sup>19</sup> solunan havada bulunan alerjenlere, sIgE yanıtı pozitif atopik kişileri çalışmaya dahil etmişlerdir sonuçta asemptomatik atopik kişiler, alerjik rinitliler ve alerjik astımlılar aynı grupta incelenmiştir. Gruplar alerjik rinit ve alerjik astım olarak ayrılmamıştır. Halbuki atopik kişilerin yarısından fazlası asemptomatiktir.<sup>36</sup> Bu nedenle Chinn ve ark.'nın ve bizim hastalarımızın farklı duyarlılaşma paternlerine sahip olması semptomatik alerjik rinitli hastalarla, asemptomatik atopik kişiler arasında duyarlanma paterninin farklı olması ile açıklanabilir. Alerjik astımlılarda alerjen türleri ile astım semptomları arasındaki ilişkiyi inceleyen pek çok çalışma bulunmaktadır. Ev tozu alerjisi astım kliniğinin gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.<sup>38-40</sup> Halbuki ev tozu duyarlılığı ve BHR arasındaki ilişki tam olarak ortaya konulamamıştır. Bir çalışmada ev tozu alerjisi ve kedi tüyü duyarlılığının BHR riskini anlamlı oranda arttırdığı saptanırken, Carter ve ark.<sup>41</sup> prick testinde saptanan ev tozu alerjisinin klinisyen tarafından konulmuş astım tanısı ile birliktelik gösterdiği ancak BHR ile göstermediğini yayınlamışlardır. Alerjik rinitli hastalarda alerjen türü ile BHR arasındaki ilişkiyi inceleyen başka bir çalışma bulunmamaktadır. Bulgularımız eşliğinde alerjik rinitli hastalarda BHR gelişimini belirleyen alerjen türünün alerjik astımlılardan farklı olduğu söylenebilir.

Bu çalışmada kedi ve köpek duyarlılığının metakolin reaktivitesini belirgin arttırdığı belirlenmiştir. BHR'i pozitif alerjik rinitli hastalarda kedi tüyüne %39.1 ve köpek tüyüne %34.8 oranında duyarlılık saptanmıştır. Bir başka çalışmamızda üst solunum yolu alerjisi ile başvuran hastalarda kedi tüyüne %44.7 ve köpek tüyüne %27.2 oranında duyarlılık bulduk. Bu çalışmada İzmir'deki evlerin %92.3'ünde evde kedi

beslenmesinden bağımsız olarak kedi alerjeni tesbit ettik. Türkiye'de kedi ve köpek besleme alışkanlığı yaygın olmasa bile sokaklarda yaşayan kedi ve köpekler alerji hastalarındaki yüksek duyarlanma oranını açıklayabilir.<sup>42</sup>

Alerjik rinitli olgularda sECP düzeylerinin sağlıklı kişilerden yüksek olduğu bilinmektedir.<sup>43</sup> Metakoline bronş aşırı duyarlılığı ile sECP düzeyleri arasındaki ilişki oldukça az sayıdaki çalışmada incelenmiştir. Tomassini ve ark.<sup>44</sup> sECP seviyelerinin yılboyu alerjik rinitli hastalarda mevsimsel semptomu olanlara göre daha yüksek olduğunu yayınlamışlardır. Halbuki biz her iki grup arasında sECP açısından herhangi bir fark saptayamadık. Ayrıca sECP düzeyleri ile PC<sub>20</sub> dozları arasında da korelasyon olmadığını gördük. Tüm olguları düşük, orta ve yüksek sECP düzeylerine sahip alerjik rinitliler olmak üzere gruplandırdığımızda ve PC<sub>20</sub> düzeyleri açısından incelediğimizde gruplar arasında fark olmadığını gördük. Bu sonuçlar eşliğinde sECP düzeylerinin alerjik rinitli olgularda bronş provokasyon testinde saptanan metakolin dozunu belirlemede yeri olmadığı söylenebilir. Alvarez ve ark.<sup>31</sup> da eozinofilik inflamasyon ile metakolin PC<sub>20</sub> dozları arasında korelasyon saptayamamışlardır. Bununla birlikte sECP düzeyleri ile periferik kan eozinofil sayısı arasında bizim çalışmamızda da farklı yayınlarda olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı oranda pozitif korelasyon bulunmuştur.<sup>29,45</sup>

## SONUÇLAR

Çalışmaya alınan alerjik rinitlilerde ev tozu ve ot poleni alerjisi en çok duyarlanılan alerjen olmasına rağmen bu alerjenlere duyarlılık ile BHR arasında ilişki saptanamamıştır. Öte yandan kedi ve köpek tüyü duyarlılığının metakolin reaktivitesi arasında anlamlı birliktelik saptanmıştır.

Bu çalışmanın sonuçları eşliğinde alerjik rinitlilerde prick testinde pozitif bulunan alerjen sayısı arttıkça nonspesifik bronşial hiperreaktivite riskinin arttığı söylenebilir. Özellikle 5 ve daha fazla alerjene duyarlı alerjik rinit hastalarında metakolin provokasyon testinde hiperreaktivite oluşma riski 5'in altında prick pozitifliğine sahip olanlara göre 13 kat fazladır. Ancak pozitif prick test sayısının klinikte astım oluşumu için risk faktörü olup olmadığı bundan sonra araştırılması gereken önemli bir konudur.

## ÖZET

Alerjik rinitli hastalarda bronşial hiperreaktivite (BHR) sık rastlanan bir bulgudur, ancak BHR gelişimindeki risk faktörleri bilinmemektedir. Bu çalışmada alerjik rinitli hastaların duyarlı olduğu alerjen türü ve sayısı ile BHR gelişimi arasındaki ilişkinin ortaya konulması amaçlanmıştır. Aynı zamanda serum ECP düzeyleri ile bronş provokasyon testinde saptanan metakolin dozları arasındaki korelasyon araştırılmış ve serum ECP (sECP) düzeylerinin BHR'i belirlemedeki rolü incelenmiştir.

Öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile astım ve sinüzit olmadığı belirlenen alerjik rinit tanılı 59 hasta çalışmaya alınmıştır. Ot, ağac, yabancı ot, parietarya, Alternaria, Aspergillus, mites (*D. pteronyssinus*, *D. farinae*) ve kedi, köpek alerjenleri kullanılarak prick testleri ile hastaların duyarlı olduğu aeroalerjenler belirlenmiştir. BHR, metakolin bronş provokasyon testi (M-BPT) ile spirometrik yöntem kullanılarak araştırılmıştır. Metakolinin 8 mgr/ml $\geq$  dozlarına reaktif hastalar BHR pozitif olarak gruplandırılmıştır. Yanısıra sECP düzeyleri ölçülmüştür.

Tüm hastalarda BPT'de reaksiyon oluşturan metakolin dozları ile prick testinde pozitif saptanan alerjen(ler)in sayısı arasında ters korelasyon bulundu ( $p=0.031$ ,  $r=-0.28$ ). BHR pozitif grupta ( $n=23$ , %39), 5 ve üzerinde deri testi pozifliğine sahip olma oranı BHR negatif gruba göre 13 kat fazla saptandı. BHR pozitif grupta prick testinde ortalama pozitif alerjen sayısı 4.06, BHR negatif grupta ise 2.63 idi ( $p=0.04$ ). Kedi ve köpek epiteli duyarlılığı alerjik rinitli hastalarda BHR'i belirlemede önemli bir risk faktörü olarak saptandı (sırasıyla,  $p=0.0001$  and  $p=0.001$ ). SECP düzeyleri ile metakolin dozları arasında korelasyon yoktu.

Sonuç olarak, alerjik rinitlilerde prick testinde pozitif bulunan aeroalerjen sayısı arttıkça BHR yatkınlığı artmaktadır. Özellikle 5 ve üzerinde farklı tür aeroalerjene duyarlılık ve/veya kedi-köpek epiteli alerjisi BHR açısından risk faktörü gibi gözükmektedir.



## KAYNAKLAR

1. Howarth PH. Allergic and nonallergic rhinitis. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER, ed. Middleton's Allergy Principles & Practice, 6<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Mosby Publishing. 2003: 1391-1410.
2. Blair H. Natural history of childhood asthma: 20-year follow-up. Arch Dis Child 1977; 52: 613-619.
3. Smith JM. Epidemiology and natural history of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis (eczema). In: Middleton E, ed. Allergy: principles and practice. St. Louis: Mosby, 1988: 891-929.
4. Pederson PA, Weeke ER. Asthma and allergic rhinitis in the same patients. Allergy 1983;38:25-29.
5. Van Arsdell PP Jr, Motulsky AG. Frequency and heritability of asthma and allergic rhinitis in college students. Acta Genet 1959;9:101-114.
6. Maternowski CJ, Mathews KP. The prevalence of ragweed pollinosis in foreign and native students at a midwestern university and its implications concerning methods for determining inheritance of atopy. J Allergy 1962;33:130-140.
7. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, et al. Airway responsiveness: standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Eur Respir J 1993;6:53-83.
8. Pekkanen J, Pearce N. Defining asthma in epidemiological studies. Eur Respir J 1999;14:951-957.



9. Holgate ST, Busse WWW. *Inflammatory Mechanisms in Asthma*. New York, Marcel Dekker. 1998;497-570.
10. Murray JF, Nadel JA. *Textbook of Respiratory Medicine*, 2. ed. WB Saunders Company 1994;27-30.
11. Church MK, Levi-Schaffer F. The human mast cell. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:155-160.
12. Schoors VJ, Joos GF, Paulwels RA. Indirect bronchial hyperresponsiveness in asthma: mechanisms, pharmacology and implications for clinical research. *Eur Respir J* 2000;16:514-533.
13. Official statement of the European Respiratory Society. Standardized lung function testing. *Eur R Journal* 1993;6,suppl 16,53-83.
14. ATS guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161,309-329.
15. Corren J. Allergic rhinitis and asthma: How important is the link? *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:781-786.
16. Braman SS, Barrows AA, DeCotiis BA, et al. Airway hyperresponsiveness in allergic rhinitis. A risk factor for asthma. *Chest* 1987;91:671-674.
17. Laprise C, Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a three- year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:403-409.
18. Wong GWK, Li ST, Hui DSC, et al. Individual allergens as risk factors for asthma and bronchial hyperresponsiveness in Chinese children. *Eur Respir J* 2002;19(2):288-293.
19. Chinn S, Burney P, Sunyer J, et al. Sensitization to individual allergens and bronchial hyperresponsiveness in the ECRHS. *Eur Respir J* 1999;14(4):876-884.

20. Fowler SJ, Lipworth BJ. Relationship of skin-prick test reactivity to aeroallergens and hyperresponsiveness to challenges with methacholine and adenosine monophosphate. *Allergy* 2003;58:46-52.
21. Jeffrey PK, Warldlaw AJ, Nelson FC, et al. Bronchial biopsies in asthma: an ultrastructural quantitative study and correlation with hyperreactivity. *Am rev Respir Dis* 1989;140:1745-1753.
22. Raphael GD, Baraniuk JN, Kaliner MA. How and why the nose runs? *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:457-467.
23. Foresi A, Leone C, Pelucchi A, 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.
24. Sugai T, Sakiyama Y, Matumoto S. Eosinophilic cationic protein in peripheral blood of paediatric patients with allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 1992;22:275-278.
25. Ahlstedt S, Enander I, Peterson CGB, et al. Clinical assessment of the inflammatory component of asthma with particular emphasis on the eosinophils. *Pharm Med* 1992;6:99-111.
26. Roquet A, Hallden G, Ihre E, et al. Eosinophilic activity markers in peripheral blood have high predictive value for bronchial hyperreactivity in patients with suspected mild asthma. *Allergy* 1996;51:482-488.
27. Koller DY, Halmerbauer G, Frischer T, Roithner B. Assessment of eosinophil granule proteins in various body fluids: is there a relation to clinical variables in childhood asthma? *Clin Exp Allergy* 1999;29:786-793.

28. Ferdousi HA, Dreborg S. Asthma, bronchial reactivity and mediator release in children with birch pollinosis. ECP and EPX levels are not related to bronchial hyperreactivity. *Clin Exp Allergy* 1997;27:530-537.
29. Ferguson AC, Vaughan R, Brown H, Curtis C. Evaluation of serum eosinophilic cationic protein as a marker of disease activity in chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:23-28.
30. Greiff L, Andersson M, Christer S, et al. Demonstration of bronchial eosinophil activity in seasonal allergic rhinitis by induced plasma exudation combined with induced sputum. *Thorax* 1999;54:33-36.
31. Alvarez MJ, Olaguibel JM, Garcia BE, et al. Airway inflammation in asthma and perennial allergic rhinitis. Relationship with nonspecific bronchial responsiveness and maximal airway narrowing. *Allergy* 2000;55:355-362.
32. Di Lorenzo G, Mansueto P, Melluso M, et al. Non-specific airway responsiveness in mono-sensitive Sicilian patients with allergic rhinitis. Its relationship to total sIgE levels and blood eosinophils during and out of the pollen season. *Clin Exp Allergy* 1997;27:1052-1059.
33. Ramsdale EH, Moris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J Allergy Clinical Immunol* 1985;75:573-577.
34. Annesi I, Oryszczyn MP, Neukirch F, et al. Relationship of upper airways disorders to FEV<sub>1</sub> and bronchial hyperresponsiveness in an epidemiological study. *Eur Respir J* 1992;5:1104-1110.
35. Verdiani P, Di Carlo S, Baronti A. Different prevalence and degree of nonspecific bronchial hyperreactivity between seasonal and perennial rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:576-582.

36. Kerkhof M, Schouten JP, De Monchy JG. The association sensitization to inhalant allergens with allergy symptoms: the influence of bronchial hyperresponsiveness and blood eosinophil count. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1387-1394.
37. Forastiere F, Corbo GM, Dell'Orco V, et al. A longitudinal evaluation of bronchial responsiveness to methacholine in children: role of baseline lung function, gender, and change in atopic status. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1098-1104.
38. Obase Y, Shimoda T, Mitsuta K, et al. Sensitivity to the house dust mite and airway hyperresponsiveness in a young adult population. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999 Oct;83(4):305-310.
39. Platts-Mills TA, Sporik RB, Chapman MD, Heymann PW. The role of indoor allergens in asthma. *Allergy* 1995;50:5-12.
40. Tunnicliffe WS, Fletcher TJ, Hammond K, et al. Sensitivity and exposure to indoor allergens in adults with differing asthma severity. *Eur Respir J.* 1999;13:654-9.
41. Carter PM, Peterson EL, Ownby DR, et al. Relationship of house-dust mite allergen exposure in children's bedrooms in infancy to bronchial hyperresponsiveness and asthma diagnosis by age 6 to 7. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:41-44.
42. Gulbahar O, Sin A, Mete N, et al. Sensitization to cat allergens in non-cat owner patients with respiratory allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90:635-639.
43. Sin A, Terzioglu E, Kokuludag A, et al. Serum eosinophil cationic protein levels in patients with seasonal allergic rhinitis and allergic asthma. *Allergy Asthma Proc* 1998;19:69-73.

14. Tomassini M, Magrini L, De Petri G, et al. Serum levels of eosinophilic cationic protein in allergic diseases and natural allergen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1350-1355.
15. Kramer MF, Osterlag P, Pfrogner E, Rasp G. Nasal interleukin-5, immunoglobulin E, eosinophilic cationic protein, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in chronic rhinitis, allergic rhinitis and nasal polyposis. *Laryngoscope* 2000;110:1056-1062.

