



56-2004
49.7003

ALLERJİK RİNİTLİ HASTALARDA NONSPESİFİK BRONŞ HİPERREAKTİVİTESİ VE SERUM EOSİNOFİLİK KATYONİK PROTEİN İLE İLİŞKİSİ

NONSPECIFIC BRONCHIAL HYPERREACTIVITY IN PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS AND ITS RELATIONSHIP WITH SERUM EOSINOPHILIC CATIONIC PROTEIN

Ali KOKULUDAĞ¹ Nihal ERDEM¹ Münewer ERDİNÇ² Ender TERZİOĞLU¹ Filiz SEBİK¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, immünoloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bornova, İzmir

Anahtar Sözcükler: allerjik rinit, bronş hiperreaktivitesi, eosinofilik katyonik protein

Key Words: allergic rhinitis, bronchial hyperreactivity, eosinophilic cationic protein

ÖZET

Allerjik rinit ile astma arasındaki bağlantı uzun zamandan beri bilinmektedir. Allerjik rinit astma gelişmeden önce var olabilir. Astma semptomlarına sahip olmayan allerjik rinitli hastalar bronş hiperreaktivitesine sahip olabilir. Bu çalışmanın amacı allerjik rinitli hastalarda bronş hiperreaktivitesi sıklığını ve bronş hiperreaktivitesi ile serum eosinofilik katyonik protein seviyeleri arasında ilişki olup olmadığını araştırmaktır. Bu çalışmaya 49 allerjik rinitli hasta dahil edildi. Metakolin ile bronş uyan testi yapıldı. Serum eosinofilik katyonik protein seviyeleri fluoroimmunoassay kit ile ölçüldü. Hastaların 18'de (%36.7) bronş hiperreaktivitesi saptandı. Bronş hiperreaktivitesine sahip yılboyu allerjik riniti olan hastaların yaş ortalaması, mevsimsel allerjik riniti olan hastalara göre daha küçüktü. Bronş hiperreaktivitesi sıklığı hastalık yaşının artması ile arttı. Bronş hiperreaktivitesi saptanan yılboyu allerjik rinitli hastalarda, serum eosinofilik katyonik protein seviyeleri bronş hiperreaktivitesi olmayan hastalardan anlamlı olarak daha yüksekti. Ancak serum eosinofilik katyonik protein seviyeleri ile bronş hiperreaktivitesi arasında korelasyon saptanmadı. Sonuç olarak, allerjik rinitli hastaların önemli bir kısmında solunum yollarına ait semptomlar olmasa bile bronş hiperreaktivitesi vardır.

SUMMARY

A link between allergic rhinitis and asthma has been known for a long time. Allergic rhinitis may precede to asthma. Nonasthmatic patients with allergic rhinitis may have bronchial hyperreactivity. The aim of this study was to investigate both the prevalence of bronchial hyperreactivity in patients with allergic rhinitis without any asthmatic symptoms and a possible relationship between bronchial hyperreactivity and serum eosinophil cationic protein. Fourty-nine patients with allergic rhinitis were included in this study. Bronchial challenges were performed with increasing concentrations of metacholine. The serum concentrations of eosinophil cationic protein were measured with a commercially available fluoroimmunoassay kit. Bronchial hyperreactivity was found in 18 (36.7%) patients. The mean age of the patients with perennial allergic rhinitis who have bronchial hyperreactivity was less than the mean age of the patients with seasonal allergic rhinitis. The prevalence of bronchial hyperreactivity increased as the disease progressed, in the perennial allergic rhinitis group. Serum eosinophil cationic protein levels of patients with bronchial hyperreactivity were higher than those of patients without bronchial hyperreactivity. No correlation was found between serum eosinophil cationic protein levels and bronchial hyperreactivity. In conclusion, it seems like an important percent of allergic rhinitis patients have a bronchial reactivity without asthmatic symptoms.

Yazışma adresi: Ali Kokuludağ, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç

Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir

Makalenin geliş tarihi: 26. 07.2000; kabul tarihi:30. 10. 2000

GİRİŞ

Allerjik rinit ile astma arasındaki ilişki uzun zamandan beri bilinmektedir (1-3). Allerjik rinit, astma gelişimine öncelik edebilmektedir ve astma gelişimi için risk oluşturmaktadır (4). Allerjik rinitli hastalarda astma, olmayanlara göre 3 kat daha fazla gelişmektedir (2). Astmalı hastaların %78'i nazal semptomlardan yakınabilir ve allerjik rinitli hastaların %38'i astma semptomları geliştirebilir (5).

Astma ve allerjik rinit eosinofilik inflamasyon ile karakterlidir. Eosinofiller aktif duruma geldiklerinde, ortama bronş epitel hücrelerinde hasar oluşturan proteinleri salarlar ki, bunlar içinde eosinofilik katyonik protein (ECP) en önemlisidir. Serum ECP seviyeleri ile allerjik inflamasyonun şiddeti arasında paralellik vardır.

Astmada, hava yollarındaki inflamasyon bronş hiperreaktivitesine (BHR) neden olmaktadır. Bu nedenle BHR, hastalık aktivitesinin dolaylı bir göstergesidir. Astma semptomlarına sahip olmayan allerjik rinitli hastalarda BHR olabilmektedir. Literatürde allerjik rinit ile nonspesifik bronş hiperreaktivitesi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar alınmıştır. BHR ile serum ECP düzeyleri arasında paralellik olup olmadığı ve serum ECP düzeylerinin BHR varlığını önceden gösterip göstermediği konusunda yapılan çalışmalarda da birbirleri ile çelişkili sonuçlar alınmıştır.

Bu çalışmada, astma semptomlarına sahip olmayan allerjik rinitli hastalardaki BHR sıklığı ve BHR ile serum ECP arasında bir ilişki araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Allerji polikliniğe başvuran 17'si (%34.7) erkek, 32'si (%65.3) kadın toplam 49 allerjik rinitli hasta alındı. Hastaların yaşları 16 ile 49 (28.8 ± 10.3) arasında idi. Şikayetlerinin özelliklerine göre 29 hasta mevsimsel allerjik rinitli (MAR) ve 20 hasta yıl boyu allerjik rinitli (YAR) hasta gruplarına ayrıldı. BHR'ni etkileyebilecek solunum sistemi şikayetleri olan, son iki ay içinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren, sinüziti olan, sigara içen, nazal steroid kullanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Bronş hiperreaktivitesini değerlendirmek üzere metakolin ile nonspesifik bronş provokasyon testi (MPT) yapıldı (6). Bronş provokasyon testi için manuel tetiklenen, ortalama 0.6 micron (0.3-1.2) partikül boyutu oluşturacak şekilde dizayn edilmiş olan Pari-Boy tipi jet nebulizatör kullanılmıştır. Solunum fonksiyon testlerinin yapılmasında Sensor Medics spirometre cihazı kullanıldı. Hastaların FEV1 düzeyleri beklenenin %70'nin üzerinde veya FEV1/FVC oranı %80'nin üzerinde ise bronş provokasyon testi yapıldı. Bazal FEV1 değeri ölçüldükten sonra 0.03 mg/ml konsantrasyondaki metakolin (acetyl-(3-methyl

choline chloride) solüsyonundan 1ml, jet nebulizatör aracılığı ile 2 dakika tidal solunumla inhale ettirildi. Ardından FEV1 ölçüldü. 5 dakika aralar ile katlanan konsantrasyonlarda işlem tekrarlandı. FEV1'de bazal değere göre %20'lik bir azalma veya FEV1<1500 ml olduğunda işlem sonlandırıldı. FEV1'de % 20 azalmaya yol açan provokatif konsantrasyon (PC20) 8mg/ml nin altında ise bronş hiperreaktivitesi var olarak kabul edildi.

Serum ECP seviyeleri tüm hastalarda MPT yapılmadan önce (ECP1) ve testten 24 saat sonra (ECP2) ölçüldü. Serum örnekleri önerilen standardize metotla elde edildi (7). SST (Becton-Dickonson) tüplere alınan kan pıhtılaşma için oda ısısında 120 dakika bekletildi. Oda ısısında 1000xg 10 dakika santrifüj edildi. Serum örnekleri başka tüpe alındı ve çalışma yapıncaya kadar -20°C de bekletildi. Serum ECP seviyeleri fluoroimmunoassay metodu ile ölçüldü (Unicap ECP, Pharmacia Diagnostics AB, Upsala, Sweden).

Eosinofil düzeyleri hastalar çalışmaya alındıkları zaman bakılmıştır, MPT öncesi ve sonrası tekrarlanmamıştır.

İstatistiksel analizler MS Windows SPSS programı kullanılarak yapılmıştır. Sonuçlar ortalama \pm SD olarak verilmiştir. Gruplar arasındaki farkları göstermede normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U testi, normal dağılım gösteren veriler için student-T testi kullanılmıştır. Hastalık yaşları arasındaki fark Wilcoxon Rank testi ile saptanmıştır. Korelasyon Pearson katsayısı analizi ile araştırılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya dahil olan 49 hastanın 18'inde (% 36.7) BHR'si saptanmıştır. 29 MAR'li hastanın 10'unda (%34.4), 20 YAR'lı hastanın 8'inde (% 40) BHR vardır. BHR'i, MAR'li hastalardan mevsim sırasında yapılan 19'unun 7'inde (% 36.6), mevsim dışında yapılan 10 hastanın 5'inde (%50) saptanmıştır. Tüm hastaların, MAR ve YAR tanılı hasta gruplarının serum ECP1 ve serum ECP2 düzeyleri toplu halde Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Tüm hasta gruplarında serum ECP seviyeleri. Sonuçlar ortalama \pm SD olarak verilmiştir. * BHR'si olan YAR'lı olgularda ECP2 anlamlı olarak yüksektir(p<0.05).

		ECP1(ug/L)	ECP2(uq/L)
Tüm hastalar	Tüm hastalar		
	BHR (+) olan grup	20.4 \pm 17.5	25.2 \pm 17.9
	BHR (-) olan grup	15.8 \pm 14.3	19.5 \pm 17.4
YAR'lı hastalar	Tüm YAR'lı hastalar	16.2 \pm 12.9	23.2 \pm 18.1
	BHR (+) olan grup	23.2 \pm 12.6	34.9 \pm 22.1*
	BHR (-) olan grup	12.3 \pm 11.7	15.5 \pm 9.9*
MAR'lı hastalar	Tüm MAR'lı hastalar	15.7 \pm 13.4	20.4 \pm 17.9
	BHR (+) olan grup	12.1 \pm 6.6	16.4 \pm 11.7
	BHR (-) olan grup	17.9 \pm 16.1	22.9 \pm 20.8

Serum ECP seviyeleri tüm gruplarda MPT sonrasında arttı. Ancak bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. MPT öncesinde bakılan serum ECP1 seviyeleri, tüm olgularda ve YAR'lı olgularda BHR olan grupta, BHR olmayan gruba göre daha yüksektir. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.06$). Serum ECP2 seviyeleri sadece YAR'lı olgularda BHR olan hastalarda, olmayan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p < 0.05$).

BHR saptanan hastalarda serum ECP2 seviyeleri ile PC20 arasında korelasyon saptanmamıştır. Tüm hastalar açısından bakıldığında periferik kan eosinofil sayısı ile serum ECP1 seviyeleri arasında paralellik yok iken, ECP2 seviyeleri arasında vardır. Periferik kan eosinofil sayıları ile PC20 değerleri arasında da korelasyon saptanmamıştır.

MAR ve YAR'lı hastaların yaşları arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla 29.5 ± 10.1 ve 28.4 ± 10.7). MAR'lı olgularda BHR olan hastaların yaşları, BHR olmayan hastalara göre daha büyük iken (sırasıyla 35.4 ± 9.7 ve 25.8 ± 8.5 , $p < 0.01$), YAR'lı hastalarda tersine BHR olan hastaların yaşları, daha küçüktü (sırasıyla 26.5 ± 7.6 ve 29.7 ± 12.6 , $p > 0.05$). BHR olan hastalarda, YAR'lı hastaların yaşları, MAR'lı hastalara göre düşük idi (sırasıyla 26.5 ± 7.6 ve 35.4 ± 9.7 , $p < 0.05$). YAR'lı hastalarda, BHR'nin daha erken oluştuğunu söylemek mümkündür.

Hastalık yaşları ile BHR arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere hastalar, hastalık yaşlarına göre 0-5, 5-10 ve 10 yılın üzeri şeklinde gruplandırıldı. Bu gruplarda sırasıyla 26 hastanın 7'de (%26.9), 12 hastanın 5'de (%41.6), 11 hastanın 6'da (%54.5) BHR saptanmıştır. Gruplar arasındaki farklar anlamlı idi ($p < 0.001$). Hastalık yaşının artması BHR gelişme olasılığını arttırmaktadır.

Periferik kandaki eosinofil sayısı YAR'lı hasta grubunda, MAR'lı hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla 416 ± 324 ve 266 ± 213 , $p < 0.05$). MAR'lı 29 hastanın 10'unda eosinofil sayımı mevsim dışında, 19'unda mevsim sırasında yapılmıştır.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde BHR olan hastalarda, BHR olmayan hastalara göre eosinofil sayısı daha yüksek olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla 374 ± 358 ve 293 ± 192 , $p > 0.05$). MAR ve YAR'lı grupların kendi içlerinde de eosinofil sayıları, BHR olanlar ile olmayanlar arasında farklı değildi (Tablo-2).

Serum IgE değerleri YAR'lı grupta 258.7 ± 298.1 kU/L, MAR'lı grupta 260.3 ± 281.1 kU/L bulundu ($p=1.5$). Serum IgE değerleri, BHR olan ve olmayan hasta grupları arasında farklı bulunmadı ($p=0.3$).

Tablo 2. Tüm hasta gruplarında periferik kan eosinofil sayısı ve serum IgE seviyeleri. Sonuçlar ortalama \pm SD olarak verilmiştir.

		Eosinofil (mm^3)	IgE (kU/L)
Tüm hastalar	Tüm hastalar	325 ± 274 (50-1500)	255.7 ± 284 (17-1414)
	BHR (+) olan grup	376.7 ± 357.8	290.9 ± 302.0
	BHR (-) olan grup	289.6 ± 198.4	230.7 ± 274.6
YAR'lı hastalar	Tüm YAR'lı hastalar	416.0 ± 324.1	258.7 ± 298.1
	BHR (+) olan grup	487.5 ± 417.2	438.5 ± 400.3
	BHR (-) olan grup	368.3 ± 253	138.9 ± 111
MAR'lı hastalar	Tüm MAR'lı hastalar	262.2 ± 219.3	252.8 ± 280.2
	BHR (+) olan grup	302 ± 1308	192.5 ± 170.7
	BHR (-) olan grup	234.1 ± 128.9	295.5 ± 335.7

TARTIŞMA

Allerjik rinit ve astma, üst ve alt hava yollarının inflamasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Toplumda astma ve allerjik rinit sıklığı sırasıyla %10 ve %20'dir (8). Buna karşılık allerjik rinitli hastaların %20-38'inde birlikte astma olabilmektedir (3,9). Astmanın önemli bir bulgusu olan BHR, astma semptomu olmayan allerjik rinitli hastalarda saptanabilmektedir. Allerjik rinitli hastalarda BHR sıklığı ve bunun astma gelişimi açısından risk oluşturup oluşturmadığı konusunda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bu çalışmada MPT sonucunda, allerjik rinitli hastaların %36.7'sinde BHR'si saptanmıştır. Hastalık yaşının artması ile BHR sıklığı da artmaktadır. Hastalık yaşı 10 yılın üzerinde olan hastalarda %54.5'e çıkmaktadır. Allerjik rinitli hastalarda metakolin veya histamine karşı artmış hava yolu yanıtılığını %73 gibi yüksek oranlarda bildiren çalışmalar vardır (10). Son yayınlarda ise %11 ile %32 arasında BHR saptanmıştır (11-13). Hastaların duyarlı olduğu allerjenler BHR sıklığını etkileyebilmektedir. Bunun sonucu olarak yılboyu semptomlara neden olan ev içi allerjenlere duyarlı allerjik rinitli hastalar, mevsimsel allerjik rinitli hastalardan daha yüksek BHR'ne sahiptirler (14). Bu çalışmada da benzer olarak, MAR'lı hastaların %34.4'de, YAR'lı hastaların ise %40'ında BHR saptanmıştır.

BHR'de allerjenlere bağlı olarak mevsimsel değişiklikler olabilmektedir. BHR'ndeki değişiklikler, sadece polenlere duyarlı hastalarda değil, ev tozu akarlarının yoğunluğunda ısı ve nem değişiklikleri nedeniyle mevsimsel farklılıklar olabildiğinden, ev tozu akarlarına duyarlı hastalarda da görülebilmektedir (15). Astma semptomu olmayan mevsimsel allerjik rinitli hastalarda polen mevsimi sırasında BHR artmaktadır. MAR'lı hastalarda BHR mevsim dışında yapılanlarda %50, mevsim sırasında yapılanlarda %36.6 oranında idi. Bu bulgu allerjik rinitte BHR'si gelişmesinde allerjene maruz kalma dışında başka faktörlerin de rol oynayabileceğini ima eder. Bu konuda da literatürde farklı sonuçlar vardır. Mevsimsel allerjik rinitli hastaların mevsim

öncesinde yapılan testlerinde % 11-18.3, mevsim sırasında yapılan testlerinde % 26.3-48 oranlarında BHR'si saptanmıştır (11,16-18).

Allerjik rinitte saptanan BHR'nin nedeni bilinmemektedir. Üst ve alt solunum yolları arasındaki bağlantı, nasal-bronşial refleks, nasal obstrüksiyona bağlı olarak ağızdan nefes alıp verme, nasal içeriğin alt solunum yollarına aspirasyonu ile açıklanmaya çalışılmaktadır (19). Allerjik rinitli hastalarda BHR gelişiminde eosinofillerin rol oynadığını gösteren birçok çalışma vardır. Astma ve BHR'ne sahip mevsimsel allerjik rinitli hastalarda, metakolin PC20 değerleri ile indükte balgamdaki eosinofil ve mast hücre sayısı arasında korelasyon saptanmıştır (20). BHR'ne sahip allerjik rinitli hastalarda PEF (peak expiratory flow) değişimleri daha fazladır ve indükte balgamda eosinofil sayısı daha fazladır (21). Başka bir çalışmada, Parietaria polenine duyarlı hastalarda, BHR ile serum IgE ve eosinofil sayısı arasında paralellik saptanmış ve eosinofiller dışında allerjen cinsinin ve IgE seviyelerinin BHR oluşumunda ve rinitli hastalarda astma gelişiminde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (16). Sunulan çalışmada da BHR saptanan hastalarda periferik kan eosinofil sayıları, BHR olmayan hastalarınkine oranla daha yüksek saptanmış, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca allerjik rinit ve astmada BHR farklı mekanizmalar ile oluştuğunu öne süren yazarlar da vardır (22).

Eosinofilik inflamasyonun bir göstergesi olan serum ECP seviyeleri astmada klinik bulguların şiddetine paralel olarak artmaktadır (23,24). Allerjen ile yapılan provakasyon testlerinde eosinofillerin aktivasyonu sonucu serum ECP düzeyleri 30 dakika içinde artmaya başlamakta ve 24 saat süreyle yüksek kalmaktadır (25). Ev tozu akarına duyarlı astmalı hastalarda allerjen ile uyarı sonrasında serumda ECP değerleri, solubl IL-2 reseptör düzeyi ve eosinofil sayısı artmıştır (26). MPT testi pozitif olan allerjik rinitli hastalarda serum ECP değerleri, negatif teste sahip olanlara göre daha yüksek bulunmuştur (17). Bu çalışmada da YAR'lı hastalarda MPT sonrasında ölçülen serum ECP değerleri, BHR saptanan olgularda, BHR saptanmayan olgulara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Bu bulgu YAR'lı hastalarda devamlı allerjene maruz kalma sonucu BHR'sinin daha sık oluşması ile paralellik göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Blair H. Natural history of childhood asthma: 20-year follow-up. Arch Dis Child 1977;52:613-619.
2. Settiane RJ, Hagy GW, Settiane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. Allergy Proc 1994; 15:21-25
3. Braman SS, Barrows AA, DeCotiis BA, et al. Airway hyperresponsiveness in allergic rhinitis: a risk factor for asthma. Chest 1987; 91:671-674
4. Pedersen PA, Weeke ER. Asthma and allergic rhinitis in the same patients. Allergy 1983; 38:25-29.
5. Corren J: Allergic rhinitis and asthma: how important is the link? J Allergy Clin Immunol 1997; 99(2):781-786.

Allerjik rinitli hastalarda metakolin, histamin gibi farmakolojik ajanlarla veya soğuk kuru hava inhalasyonu, egzersiz gibi fiziksel uyarılarla yapılan bronş provakasyonları ile ölçülen BHR ile serum ECP seviyeleri arasında paralellik olup olmadığının araştırıldığı çalışmalarda, birbiri ile çelişkili sonuçlar alınmıştır. Bazılarında zayıf bir paralellik bulunurken bazılarında paralellik bulunmamıştır (27). Sunulan çalışmada da, PC20 değerleri ile serum ECP seviyeleri arasında paralellik saptanmamıştır. Önemli bir paralellüğün saptanmamasının nedeninin bu farmakolojik ajanların doğrudan bronş düz kaslarında konstrüksiyona yol açması olabileceği öne sürülmektedir (28). Serum ECP seviyelerinin BHR varlığını önceden göstereceğini bildiren yayınlar yanında, allerjen uyarısından sonra veya egzersiz sonrasında geç astmatik yanıt verenlerde serum ECP seviyelerinin uyarı öncesinde yüksek olduğunu bildiren çalışmalar vardır (29). Bu çalışmada YAR'lı olgularda BHR olan hastalarda MPT öncesinde ölçülen serum ECP düzeyleri, BHR olmayan hastalara göre daha yüksek ölçülmüş olmasına karşın fark anlamlı bulunmamıştır.

Allerjik rinitli hastalarda astma gelişimi risk oluşturan faktörler arasında ev içi allerjenlere duyarlılık, atopi, yüksek IgE seviyeleri ve eosinofil sayıları ve ailesel predispozisyon öne sürülmektedir (30,31). Astma semptomlarına sahip olmayan BHR saptanan hastaların ne kadarında daha sonra astma gelişeceği bilinmemektedir. Bazı araştırmacılar, metakolin için PC20 değeri 8 mg/mL gibi astmatik sınırın altında olduğunda, BHR'nin astma gelişimi için riskli kişileri önceden göstermede yardımcı olabileceğini öne sürmüşlerdir (13,14,32). Bazılarına göre ise BHR, astma gelişimini önceden saptamada faydalı değildir (33). Tek bir metakolin PC20 ölçümünün rinitli hastalarda astma gelişimi için güvenilir bir gösterge olmadığı da belirtilmektedir (34).

Sonuç olarak, allerjik rinitli hastaların önemli bir kısmında solunum yollarına ait semptomlar olmasa bile BHR vardır ve bu allerjik rinitli hastalarda astma gelişimi için risk faktörü olabilir. BHR, YAR'lı hastalarda, MAR'lı hastalara göre daha erken ve daha sık olarak oluşmaktadır. Hastalık yaşı arttıkça daha sık saptanmaktadır. Periferik kan eosinofil sayılarının yüksek olması, serum ECP seviyelerinin yüksek bulunması da BHR'inin oluşmasında risk oluşturmaktadır.

6. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993 Mar; 16:53-83
7. Venge P Serum measurements of eosinophil cationic protein (ECP) in bronchial asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23 (Suppl 2):3-6.
8. National Institutes of Health Clinical Center. Allergic diseases. In: *Medicine for the public*. Bethesda, Md: US Dept of Health and Human Resources, Public Health Services, National Institutes of Health, Warren Grant Magnusen Clinical Center. April 1991. NIH publication No. 91-3221
9. Grossman J. One Airway, One Disease. *Chest* 1997; 111:11-16.
10. Fontanari P, Burnet H, Zattara-Hartmann MC, Jammes Y. Changes in airway resistance induced by nasal inhalation of cold dry, dry, or moist air in normal individuals. *J Appl Physiol* 1996; 81:1739-1743.
11. Littell NT, Carlisle CC, Millman RP, Braman SS. Changes in airway resistance following nasal provocation. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:580-583.
12. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75:573-537.
13. Bucca C, Rolla G, Brussino L, DeRose V, Bugiani M. Are asthma-like symptoms due to bronchial or extrathoracic airway dysfunction? *Lancet* 1995; 346:791-795.
14. Bardin PG, Van Heerden BB, Joubert JR. Absence of pulmonary aspiration of sinus contents in patients with asthma and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:82-88.
15. Tilles SA, Bardana EJ Jr. Seasonal variation in bronchial hyperreactivity (BHR) in allergic patients. *Clin Rev Allergy Immunol* 1997; 15(2):169-185.
16. Di Lorenzo G, Mansueto P, Melluso M, et al. Non-specific airway hyperresponsiveness in mono-sensitive Sicilian patients with allergic rhinitis. Its relationship to total serum IgE levels and blood eosinophils during and out of the pollen season. *Clin Exp Allergy* 1997; 27 (9):1052-1059.
17. Chivato T, Martinez D, Blasco R, et al. Serum levels of eosinophil cationic protein and eosinophil protein x in pollen atopic patients with stable asthma and its relation with bronchial hyperresponsiveness. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1996; 24(6):243-247.
18. Kroczyńska-Bednarek J, Gondorowicz K, Kalinowska-Graczyk M, et al. Bronchial hyperresponsiveness in patients with seasonal allergic rhinitis and the influence of loratadine and beclomethasone on this hyperresponsiveness. *Pneumonol Alergol Pol* 1996; 64 (3-4): 182-188.
19. Corren J. Allergic rhinitis and asthma: How important is the link? *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99(2):PS0781-PS0786.
20. 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(1):58-64.
21. Gutierrez V, Prieto L, Torres V, Morales C, et al. Peak flow variability and sputum eosinophilia in allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81(2):143-150.
22. Prieto L, Gutierrez V, Morales C, Marin J . Differences in sensitivity, maximal response and position of the concentration-response curve to methacholine between asthmatics, patients with allergic rhinitis and healthy subjects. *Respir Med* 1998; 92(1):88-94.
23. Kunkel G, Ryden AC: Serum eosinophil cationic protein (ECP) as a mediator of inflammation in acute asthma, during resolution and during the monitoring of stable asthmatic patients treated with inhaled steroids according to a dose reduction schedule. *Inflamm Res* 1999; 48:94.
24. Parra A, Sanz ML, Vila L, et al. Eosinophil soluble protein levels, eosinophil peroxidase and eosinophil cationic protein in asthmatic patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1999: 27.
25. Niggemann B, Kleinau I, Schmitt M, Wahn U. Twenty-four-hour time course of eosinophil granule proteins ECP and EPX during bronchial allergen challenges in serum of asthmatic children. *Allergy* 1994; 49(2):74-80.
26. Van Bever HP, Moens MM, Bridts CH, et al. Effect of a bronchial provocation test with house-dust mite on blood eosinophilia, eosinophil cationic protein, soluble interleukin-2 receptor, and interleukin-6 in asthmatic children. *Allergy* 1993; 48(6):443-449.
27. Gruber W, Eber E, Pflieger A, et al. Serum Eosinophil Cationic Protein and Bronchial Responsiveness in Pediatric and Adolescent Asthma Patients. *Chest* 1999; 116(2):301-305.
28. Anderson SD, Smith CM. Osmotic challenges in the assessment of bronchial hyperresponsiveness. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:43-46.
29. Venge P, Dahi R. Are blood eosinophil number and activity important for the development of the late asthmatic reaction after allergen challenge? *Eur Respir J Suppl* 1989; 6:430-434.
30. Koh YY, Lee MH, Kim CK, et al. A familial predisposition in bronchial hyperresponsiveness among patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102(6 Pt 1):921-926.

31. Magnan A, Fourre-Jullian C, Jullian H, et al. Rhinitis alone or rhinitis plus asthma: what makes the difference? *Eur Respir J* 1998; 12 (5): 1073-1078.
32. Büfe A, Gehlhar K, Schramm G, Schlaak M, Becker W-M. Allergenic activity of a majör grass pollen allergen is elevated in the presence of nasal secretion. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1269-76
33. Devalia JL, Bayram H, Rusznak C, et al. Mechanisms of pollution-induced airway disease: in vitro studies in the upper and lower airways. *Allergy* 1997; 52(38 Suppl):45-51
34. Prieto L, Berto JM, Gutierrez V. Airway responsiveness to methacholine and risk of asthma in patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1994; 72(6):534-539.

*Bu çalışma 8-10 Eylül 1999 tarihinde Samsun'da yapılan Astma ve Allerjik Hastalıklar Kongresinde sunulmuştur.