

## ASTİM BRONŞİYALE' LİLERDE SERUM EOZİNOFİLİK KATYONİK PROTEİN DÜZEYİNİN KLİNİK VE FONKSİYONEL PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

Ferah ECE\*, Turhan ECE\*\*, Çağla ÇUHADAROĞLU\*\*, Emine AKKAYA, Baykal TÜLEK\*\*, Hatice TÜRKER\*, Adnan YILMAZ\*

### ÖZET

Astım bronşiyale'li olgularda serum eozinofil katyonik proteinin (ECP) klasik tanı ve izleme yöntemleri ile ilişkisini belirlemek amacı ile bu çalışmayı yaptık.

Çalışmamıza, I. grupta hafif astımlı 17, II. grupta orta derecede astımlı 19 toplam (26 kadın, 10 erkek) 36 olgu ve III. grupta aynı yaş grubunda (14 kadın, 5 erkek) 19 sağlıklı kontrol olgusu alındı. Atopi belirtisi ve bulguları, fizik muayene ve radyolojik bulguları, kan eozinofil sayıları, total ve spesifik IgE, prick deri testleri ve solunum fonksiyon testleri ile serum ECP düzeyleri karşılaştırıldı.

Çalışma grubunda; olguların % 78' inde (28/36) spesifik IgE pozitifliği, %78'inde (28/36) prick deri testi pozitifliği saptandı. 24 olguda (% 67) prick deri testi ile 25 olguda (%69) spesifik IgE ölçümü ile ev tozu akarı duyarlılığı saptandı. Serum ECP düzeyi ile astım şiddeti ve süresi, fizik muayene ve radyolojik bulgular, total ve spesifik IgE, allerjik prick deri testleri arasında korelasyon bulunamadı. Kan eozinofil sayısı ile pozitif ( $>400/\text{mm}^3$ ; ECP:  $36.08 \pm 22.94$ )-( $>400/\text{mm}^3$ ; ECP:  $18.93 \pm 14.88$ )  $p=0.034$ ,  $r=0.323$ , solunum fonksiyon testleri ile negatif (FEV1%-ECP;  $p=0.043$ ,  $r=0.375$ , FEV1/FVC-ECP;  $=0.018$ ,  $r=-0.449$ ) korelasyon saptandı.

Serum ECP düzeyi eozinofil aktivasyonunu yansıtan inflamatuvar hava yolu obstrüksiyonunun spesifik bir belirteçidir. Serum ECP' si kronik astımın tedavi ve izlemesinde yönlendirici olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Eozinofil katyonik protein, astım, bronş inflamasyonu.

### SUMMARY

*The comparison of serum eosinophil cationic protein levels with clinical and functional parameters in asthma bronchiale patients.* We reported this study in order to determine the relation between serum eosinophil cationic protein (ECP) levels, and classical diagnostic and follow up methods in asthmatic patients.

Seventeen patients with mild asthma as first group, 19 patients with moderate asthma as second group, a total of 26 female and 10 male, and 19 healthy persons (14 female, 5 male) in the same age range as third group were included in the study. Atopy signs and symptoms, physical and radiological examination findings, peripheral eosinophil counts, total and specific IgE levels, prick skin tests and pulmonary function tests were compared with serum ECP levels.

In 78% of study group cases (28/36) prick skin tests and specific IgE levels were positive. Sensitivity against house dust mite antigen was determined by prick skin test in 67% of patients (24/36) and by specific IgE level measurement in 69% of patients (25/36). There was no significant correlation between serum ECP levels and severity and duration of asthma, physical and radiological examination findings, total and specific IgE levels, and allergic prick test. On the other hand, serum ECP levels showed a significant correlation with peripheral eosinophil counts ( $>400/\text{mm}^3$ , ECP:  $36.08 \pm 22.94$ ;  $<400/\text{mm}^3$ , ECP:  $18.93 \pm 14.88$ )  $p=0.034$   $r=0.323$ , where as adverse relation was observed between serum ECP levels and pulmonary function tests (FEV1%-ECP  $p=0.043$ ,  $r=0.375$ ; FEV1/FVC%-ECP  $p=0.018$ ,  $r=-0.449$ )

In conclusion serum ECP level shows activation of eosinophils, is specific marker of inflammatory airway obstruction and may be of help in therapeutic approach in chronic asthma

**Key Words:** Eosinophil cationic protein, asthma, bronchial inflammation.

## GİRİŞ

Astım bronşiyale, başta mast hücreleri ve eozinofiller olmak üzere birçok hücrenin rol aldığı, hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Hastaların izlenmesinde alışıldık yöntemler yetersiz kalmaktadır (10). Bazı duyarlı testlerle fonksiyonda kalıcı bozukluklar saptanabilmektedir. Klinik tanının, reversibilite testleri, bronko-provokasyon testi (BPT), günlük zirve ekspiratuvar akım hızı (peak expiratory flow-PEF) izlemi ve deri testleri ile desteklenmesinin yanı sıra, astımdaki inflamasyonun temel hücresi olan eozinofiller ve ürünlerine yönelik değerlendirmeler de son yıllarda önem kazanmıştır (7,17). Kan eozinofil sayımları bronşial inflamasyonun düzeyini tam olarak göstermekte yetersiz kalmaktadır (1,18). Bu nedenle eozinofil granül ürünleri: eozinofil katyonik protein (ECP), eozinofil peroksidaz (EPO), major bazik protein (MBP) ve eozinofil protein X/eozinofil derive nörotoksin'in (EPX/EDN) serum ve bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında kantitatif değerlendirilmesi düşünülmüştür (2,8,17,20). Astım bronşiyaleli olgularda yapılan BAL ve serum ECP düzeyleri ölçüm çalışmaları sonucunda; serum ECP düzeyinin hava yolları inflamasyonun özgün bir belirteci olarak değerlendirilebileceği bildirilmiştir (1,18).

Astım bronşiyale' li olgularda serum ECP düzeylerinin klasik tanı ve izleme yöntemleri ile ilişkisini belirlemek amacı ile bu çalışma tasarlanmıştır.

## MATERYAL ve METOD

Çalışmamıza, Sürreyya Göğüs Kalp ve Damar Hastalıkları Eğitim Hastanesi Astım polikliniğine başvuran veya izlenmekte olan olgular arasından; 36 stabil astımlı olgu ve kontrol grubu olarak da 19 sağlıklı kişi alındı. Astım tanı ve sınıflaması uluslararası konsensus raporuna (10) göre yapıldı. Astımlı olguların semptomları, atopi belirtileri, mes-

lekleri, yaşadıkları yerler, aileleri, sigara ve ilaç kullanımına ait bilgiler alındıktan sonra fizik muayeneleri yapıldı. Akciğer ve paranasal sinüs grafileri çektilirdi. Sabah saatlerinde VITALOGRAPH (C) 1979 (Buckingham / U.K.) spirometre ile akım volüm eğrilerini de içeren solunum fonksiyon testleri yapıldı. FEV<%70 olanlara 200 mcg Salbutamol inhale ettirildi 15 dakika sonra solunum testi tekrarlanarak reversibilite olup olmadığı test edildi. FEV1 veya FVC' de %12 veya 200 ml'lik artış halinde reversibilite "var" olarak kabul edildi. FEV1>%70 olanlara Methacholine Chloride (Sigma Chemical Company St. Louis Missouri /USA) ile nonspesifik BPT yapıldı.

PC20 değeri 8mg/ml metakolin dozuna eşit veya düşük olanların BPT'si pozitif kabul edildi. Reversibilite veya BPT ile astım tanısı doğrulanmayanlar, son 6 hafta içerisinde viral veya bakteriyel solunum yolları enfeksiyonu geçirenler veya canlı aşı yaptıranlar, başka bir hastalığı, mesleki astım şüphesi olanlar sistemik kortikosteroid, teofilin kullanımını gerektirecek kadar ağır astımı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Sağlıklı kontrol olgularının, solunum fonksiyonlarının normal sınırlar içerisinde olmasına, allerjik hastalık ve/veya astım bronşiyalelerinin olmamasına, son 6 hafta içerisinde solunum yolları enfeksiyonu geçirmemiş olmaları esas olarak alındı.

Sabah saatlerinde (08.30-10.00) aç karnına alınan kan örneklerinde biokimyasal inceleme hemogram ve lökosit (eozinofil) sayımı (Goulter Counter (R) England) yapıldı. Total IgE (EKIE 1 477 STAT Los Angeles, Phadebas paper radioimmunosorbent test Pharmacia diagnostics Upsala) ve spesifik IgE (AKUN 1 497 A1o STAT) kiti kullanılarak radioimmunosorbent testi (RAST) yöntemiyle, rutin uygulama içerisinde haftalık değerlendirmeye alındı. Total IgE için > 180 IU/ml değeri "+" kabul edildi. Spesifik IgE sonuçları: negatif 1+,2+,3+,4+ olarak değer-

lendirildi ve 4+ sonuçlar "yüksek +" olarak kabul edildi. Deri testlerinde (Allerji prick test-Allergopharma Joachim Ganzer KG Hamburg) histamin eşdeğeri ve fazlası reaksiyonlar pozitif kabul edildi. Çalışma ve kontrol grubundaki ECP için alınan kan örnekleri 1 saat oda ısısında pıhtılaşmaya bırakıldıktan sonra 1300g/10dk santifüje edilip -700C de biriktirildi. Tüm serum örnekleri (+4) - (+8) derecede çözülerek ve 50 örneklik bölümler halinde Pharmacia ECP RIA (Kabi Pharmacia Diagnostics) kiti ile radio immuno assay (RIA) tekniği ile değerlendirildi.

Hafif astımlar I. grubu, orta derecede astımlar II. gruba alındı, yaş grubu ve cinsiyetleri açısından çalışma grubundaki olgulara paralel sağlıklı kontrol olguları ile III. grup oluşturuldu. İstatistiksel değerlendirme; SPSS-PC istatistik programda Mann-Whitney U-Wilcoxon testi ile yapıldı.

## BULGULAR

Çalışmamızda 16-44 yaşları arasında

(27.44±7.44yıl) 26 kadın, 10 erkek kronik stabil astımlı olgu ile 17-39 yaşları arasında (27.73±6.91 yıl) 14 kadın, 5 erkek sağlıklı kontrol olgusu alındı. Çalışma grupları ve kontrol grubu, olguların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları açısından birbirine paralel idi.

Çalışma grupları arasında eozinofil sayıları (I-II p=0.7958), total IgE düzeyleri (I-II p=0.3479) deri testi ve spesifik IgE (I-II p=0.3546) pozitif oranları birbirine yakın olup, deri testi ve spesifik IgE sonuçları iyi bir korelasyon göstererek atopiyi doğruluyordu. Atopik olguların çoğunun allerjisi ev akarlarına karşı idi (%67-69). Astım bronşiyaleli olgularda; eozinofil sayıları, total IgE düzeyleri, deri testi ve spesifik IgE pozitiflik oranları beklediği gibi kontrol olgularından anlamlı olarak yüksekti (Tablo 1).

I.gruptaki iki olguda mikst allerjen antijenlerini; ev tozu akarı, polen, hayvan tüy ve epiteli oluşturuyordu. II. grupta birden fazla allerjen duyarlılığı olan iki olguda da polen allerjisi vardı. Bu iki olgudan birinde polenin

Tablo 1. Çalışma ve kontrol gruplarının atopi değerlendirmeleri

	Grup I	Grup II	Grup I+II	Grup III	p=I-II	p=I-III	p=II-III	p=+II+III
n=	17 (%)	19 (%)	36(%)	19(%)				
Prick test ev toz. akarı+	11(65)	13(68)	24(67)	2(11)				
Spes. IgE ev toz akarı+	13(76)	12(63)	25(69)	1(6)				
Eozinofil sayısı (mm <sup>3</sup> )	544,00±396,46	657,58±543,28	612,96±436,12	169,50±168,38	0.7958	0.0029	0.0002	0.0001
Total IgE(IU/ml)	234,76±172,05	199,52±184,95	212,25±178,73	96,83±194,34	0.3479	0.0065	0.0026	0.0012
Prick test (+/-)	13(76)	15(80)	28(78)	2(10)				
Spesifik IgE (+/-)	14(82)	14(74)	28(78)	1(5)	0.3546	0.0033	0.0693	0.0244

yanında hayvan epitel ve tüyelerine, diğerinde ev tozuna allerji vardı. Spesifik IgE bir olguda aspergillus antijenlerine duyarlılık belirlendi.

Çalışma gruplarının solunum fonksiyon değerleri kıyaslandığında, FEV1, FEV1/FVC ve FEF (%25-75) değerlerinin II. grupta I. gruba göre anlamlı ölçüde düşük olduğu görüldü (Tablo 2).

Çalışma gruplarının serum ECP düzeylerine bakıldığında (Tablo 2), II. grupta patolojik düzeyde olduğu, I. grupta ise patolojik değer (ECP  $\geq$ 20mcg/l) sınırlarında olduğu görüldü. Grup I ve Grup II kendi aralarında karşılaştırıldıklarında anlamlı farklılığın olmadığı, kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında ise, II. grupta anlamlı olarak (p=0.0054) yüksek serum ECP düzeyleri saptanırken, I. gruptaki serum ECP düzeyi yüksekliğinin anlamlı olmadığı (p=3000) görüldü. Astım grublarının (I+II) kontrol grubu ile karşılaştırılmasında serum ECP yüksekliğinin anlamlı (p=0.0153) olduğu görüldü.

Serum ECP düzeyleri, II. grupta, atopi belirtisi olmayanlarda, deri testi ve spesifik IgE testi negatif olanlarda, fiziksel ve radyo-

jik bulgusu olanlarda daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlılığının olmadığı görüldü. Serum ECP düzeyleri eosinofil sayısı ile zayıf korelasyon göstermekteydi (Tablo 3).

Çalışma gruplarına giren olgularımızın büyük çoğunluğunda (grup II: %61, grup I %58) bilinen astım bronşiyale süreleri 0-2 yıl diliminde idi, serum ECP düzeyleri - astım süresi ilişkisine bakıldığında; anlamlı bir sonuç bulunamadı (p=0.2273).

Eozinofilisi saptanan çalışma ve kontrol olgularında serum ECP düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü. Bu grup II. grupta istatistiksel anlamlılık taşımada I. grupta (p=0.0176), I+II grubunda (p=0.0348) ve III. grupta (p=0.0209) anlamlı idi. Serum ECP düzeyleri, total IgE'si artmış olan olgularda anlamlı olmamakla birlikte daha yüksekti (Tablo 4).

Çalışma grubunda serum ECP düzeyleri ve solunum fonksiyonları karşılaştırıldığında I. grupta; FEV1/FVC - ECP (p=0.027) II. grupta ise; FEV1 - ECP (p=0.043) ve FEV1/FVC-ECP (p=0.018) arasında ters orantılı ve anlamlı ilişki bulundu (Tablo 5).

Tablo 2. Çalışma ve kontrol gruplarının solunum fonksiyonları ve serum ECP düzeyleri

	Grup I	Grup II	Grup I+II	Grup III	p=I-II	p=I-III	p=II-III
FVC (%)	92.75± 19.12	83.40± 23.36	86.87± 22.07		0.2596		
FEV1 (%)	87.75± 27.51	67.01± 30.04	74.44± 30.34		0.0422		
FEV1/FVC (%)	77.93± 15.25	64.10± 12.95	69.24± 15.22		0.0127		
FEF(25-75) (%)	69.56± 40.63	30.79± 19.57	51.79± 37.65		0.0276		
ECP (mcg/l)	19.54± 15.59	30.02± 21.73	26.24± 20.16	14.38± 11.59		0.3000	0.0054

**Tablo 3.** Klinik ve fonksiyonel parametrelerin serum ECP ile ilişkisi

	ECP (mcg/l)	ECP (mcg/l)	p=	r=
Astım derece-ECP	Hafif 19.54±15.59	Orta 30.12±21.73	0.1064	
Astım süresi-ECP			0.472	0.012
Atopi belirlenimi-ECP	Var 25.63±19.66	Yok 31.07±26.68	0.618	
Fizik bulgu-ECP	Var 26.30±21.99	Yok 31.07±26.68	0.987	
Radyolojik bulgu-ECP	Var 34.65±27.86	Yok 23.43±16.60	0.151	
Spesifik IgE-ECP	Pozitif 25.29±18.61	Negatif 37.80±28.43	0.1731	
Prick deri testi-ECP	Pozitif 24.55±16.26	Negatif 34.35±31.12	0.5821	
Total IgE-ECP			0.177	0.1593
Eozinofil sayısı-ECP			0.046	0.3238

**Tablo 4.** Kan eozinofil sayısı ve total IgE nin serum ECP (mcg/l) düzeyi ile ilişkisi

	Grup I	Grup II	Grup (I+II)	Grup III
Eozinofil /mm <sup>3</sup> >400	29.05±17.56	40.30±25.56	36.08±14.88	31.96±14.78
Eozinofil /mm <sup>3</sup> >400	8.06±4.92	23.87±15.38	18.93±14.88	11.45±7.78
	p=0.0176	p=0.2597	p=0.0348	p=0.0209
Total IgE IU/ml >180	22.41±17.44	33.83±18.70	28.12±18.50	27.00±0.00
Total IgE IU/ml <180	13.10±9.03	27.57±23.82	24.36±22.06	15.81±14.00
	p=0.3545	p=0.5283	p=0.5164	p=0.3098

## TARTIŞMA

Astım bronşiyale tanı ve izlenmesi; klinik semptomlar, IgE ile ilgili mekanizmalar, solunum fonksiyon ölçümleri, beta 2 agonistler ile reversibilitate, bronş hiperreaktivitesi düzeyinin belirlenmesi, günlük PEF ölçümleri ile yapmaktadır. Rutin olarak kullanılmakta olan izleme ve tedavi etkinliğini değerlendirme kriterlerinin bazı eksiklik ve olumsuzlukları vardır (1,8).

İzleme kriteri olarak semptomlar dikkate alındığında bazı olguların fonksiyonel veri-

lerinde belirgin patolojik bulgu saptanmasına rağmen semptom bildirdikleri bildirilmiştir (1,8). İzlemede fonksiyonel veriler ön plana çıkarıldığında; astımlı olgularda doğal allerjen maruziyetinden sonra semptomlar ve inflamasyon markerlerini fonksiyonlardaki değişikliklerden daha önce belirginleştiği görülmüştür (13). Bronşial aşırı duyarlılığı değerlendiren nonspesifik testler, astım dışında başka kronik bronşit olmak üzere obstrüktif akciğer hastalıklarında, rinitli olgularda ve sağlıklı olguların bir kısmında pozitif bulunabilir (1,16). Bazı ça-

**Tablo 5.** Astım bronşiyaleli olgularda serum ECP düzeyinin solunum fonksiyonları ile ilişkisi

	Grup I		Grup II	
	p=	r=	p=	r=
SFT				
FVC (%)	0.221	-0.134	0.071	-0.323
FEV1 (%)	0.107	-0.215	0.043	-0.375
FEV1/FVC (%)	0.027	-0.328	0.018	-0.449
FEF (25-75) (%)	0.338	-0.089	0.172	-0.315

İşmalarda nonspesifik bronşial aşırı duyarlılık (NBHR) ile semptomların aşırı ve inflamasyon ilişkisi gösterilmesine rağmen, 10 yıllık topikal steroid kullanımı sonrası alınan bronş biopsilerinde inflamatuvar hücre sayısı azalmış olarak bulunmuş ancak hiperreaktivite bulgularının devam ettiği görülmüştür (12). BHR hava yolu inflamasyonunun bir sonucu olmakla birlikte inflamasyonun düzeyini tam olarak yansıtmadığı görülmüş ve antiinflamatuvar tedaviyi izlemekte yeterli bulunmamıştır (12). Nonspesifik BPT hastalığının takibinden ziyade tanıya katkıda bulunur (16). Günlük bireysel PEF ölçümü astım bronşiyale tanısı, izlenmesi ve tedavisinin yönlendirilmesinde kullanılan kolay, noninvazif ancak yarı objektif bir yöntemdir, hastalar arasında karşılaştırmalar için kullanılamaz (1,16). Bazı olgularda PEF değeri normal sınırdaki olsada, diüurnal değişkenlik olmasada tedavi gerektiren semptomlar olabilmektedir. Ayrıca Hedlin ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada, normal PEF ile normale yakın PEF'i (%80-90) olan çocuklar arasında inflamasyon marker düzeylerinde (ECP) büyük farklılıklar görülmesi, PEF ölçümünün hava yolları inflamasyonundaki değişiklikleri tam ve zamanında yansıtamayacağını göstermiştir (9).

Serum ECP ile nonspesifik BHR arasında, ECP-PEF korelasyonundan daha iyi bir korelasyon olduğu belirtilmektedir. Astımlı hastalarda semptomlar ve serum ECP düzeyi artışı

fonksiyonel verilerden daha önce hastalığın olumsuz gidişini gösterir (16,19).

Bronko alveolar lavaj (BAL) ECP'si ile serum ECP arasında korelasyon vardır. Ancak BAL'ın invaziv olması, sık tekrarlanmasının güç olması ve verilen alınan sıvılardaki farklılıklardan kaynaklanan aşırı dilüsyon vb. nedenler bu yöntemin kullanımını sınırlamaktadır.

Serum ECP düzeylerinde artış, astımın inflamasyonu dışında bakteriyel infeksiyonlar, paraziter infeksiyonlar ve atopik dermatitte de görülebilir. İnfeksiyon kaynaklı artışı belirlemede nötrofil inflamasyon markeri olan ve infeksiyonlarda artan serum myeloperoksidaz (MPO) ölçümünden yararlanılabilir (4).

Bir çalışmada artmış serum ECP seviyesinin geç astım reaksiyonun (GAR) bir ön belirtici olduğu serum ECP düşüldüğünde ise GAR'ın inhibe olduğu gösterilmiştir (3,11). Serum ECP düzeylerinin astım şiddeti ile ilişkili olduğu belirtmekten çalışmalar olmakla beraber çalışmamızda; diğer çalışma sonuçlarına benzer şekilde serum ECP düzeyi astım derecesiyle uyumlu olarak artmış, ancak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (6,22).

Fizik muayene ve radyolojik bulgular ile serum ECP düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Serum ECP düzeyi eozinofilisi olan olgularda daha yüksekti ve bu ilişkinin tedavi sonrasında da korunduğu görüldü. Sonucumuz bir çok çalışma sonucu ile uyumlu idi (5,14,15). Bazı çalışmalarda tedavi etkinliğini izlemede serum ECP düzeylerinin kan eozinofil sayılarına göre daha uygun olduğu bildirilmiştir (19). Bir başka çalışma serum ECP/ kan eozinofil sayısı oranının tek başına serum ECP seviyesine göre ek bir katkı sağlamadığı bildirilmektedir (8).

Serum ECP düzeyinin atopi ile ilişkisini değerlendirdiğimizde; atopi belirtisi tanımlanmaya, spesifik IgE ve deri testleri ile atopi saptanmayan olgularda saptananlara göre serum ECP düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü. Bu sonuç Wever ve ark'nın sonuçları ile uyumlu idi (16).

Çalışmamızda; serum ECP düzeyi ile solunum fonksiyon parametreleri arasında negatif korelasyon vardı. Bu korelasyon FEV1 ve FEV1/FVC ölçümlerinde anlamlılık taşıyordu. Bu sonuçlardaha önce yapılan çalışma sonuçları ile uyumlu idi (5,8,16). Bazı çalışmalarda özellikle ECP yüksek ise negatif korelasyonun belirgin olduğu bildirilmektedir (15,21).

Sonuç olarak, astım bronşiyale kronik inflamatuvar bir hava yolu hastalığıdır ve hastaların izlenmesinde, hava yolu inflamasyonunu gösteren yöntemlerde kullanılmalıdır. Hava yolu inflamasyonunda kilit hücre durumunda bulunan eozinofillerin granül proteinleri (ECP vb.) inflamasyonunu en iyi yansıtabilecek belirteçlerdir. Serum ECP düzeyleri; kan eozinofil sayısı ve solunum fonksiyon testleri (zayıf negatif) ile korelasyon göstermektedir. Atopiden bağımsız olarak artmış ECP hastanın inflamatuvar alevlenme riski taşıdığını gösterir.

## KAYNAKLAR

1. Ahlstedt S., Enander I., Peterson C., Rak S., Venge P.: Clinical assesment of the inflammatory component of asthma with emphasis on the eosinophils. *Pharm Med* 6:99 (1992).
2. Bousquet J., Chanaz P., Lacoste J.Y., Enander I., Venge P., Peterso C., Ahlstedt S., Michel F.B., Godard P.: Indirect evidence of bronchial inflammation assessed by titration of inflammatory mediators in BAL fluid of patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 88:649 (1991).
3. Busse W.W., Calhoun W.F., Sedgwick J.D.: Mechanism of airway inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis* 147:52 (1993).
4. Carlson M., Hakansson L., Peterson C., Stalenheim G., Venge P.: Secretion of granule proteins from eosinophils and neutrophils is increased in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 87:27 (1991).
5. Dahl R., Venge P., Olsson I.: Variations of blood eosinophils and eosinophil cationic protein in serum of patients with bronchial asthma. *Allergy* 33:211 (1978).
6. Durham S.R., Loegering D.A., Dunnet S., Gleich G.J., Kay A.B.: Blood eosinophils and eosinophil derived proteins in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 84:931 (1989).
7. Fraser R.S., Pare J.A.: Synopsis of Diseases of the Chest. W.B.: Saunders Company Philadelphia 2nd edition p:635 (1994).
8. Griffin E., Hakansson L., Formgren H., Jörgense K., Peterson C., Venge P.: Blood esinophil number and activity in relation to lung function in patients with asthma and with eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 87:548 (1991).
9. Hedlin G., Ahlstedt S., Enander I., Hakansson L., Venge P.: Eosinophil cationic protein (ECP), eosinophil chemotactic activity (ECA), neutrophil chemotactic activity (NCA) and tryptase in serum before and during bronchial challenge in cat-allergic children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 3:144 (1992).
10. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma. *Eur Respir J* 5:601 (1992).
11. Kay A.B.: Astham and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 87:893-910 (1991).
12. Lundgren R., Söderberg M., Horstedt P., Stenlig R.: Morphological studies of bronchial mucosal biopsies from asthmatics before and after ten years of treatment with inhaled steroids. *Eur Respir J* 1:883 (1988).
13. Monchy J.G.R., Kaufman H.F., Venge P., Koeter G.H., Jansen H.M., Sluiter H.J., Vries K.S.: Bronchoalveolar eosinophilia during allergen induced late asthmatic reactions. *Am Rev Respir Dis* 131:373 (1985).
14. Peterson C.G.B., Enander I., Nystrand J., Anderson A.S., Nilsson L., Venge P.: Radioimmunoassay of human eosinophil cationic protein (ECP) by an improved method. Establishment of normal levels in serum and turnover in vivo. *Clin Exp Allergy* 21:561 (1991).
15. Wempe J.B., Tmmeling E.P., Koeter G.H., Hakansson L., Venge P., Postma D.S.: Blood eosinophil numbers and activity during 24 hours: Effects of treatment with budesonide and salbutamol. *J Allergy Clin Immunol.* 90:757 (1992).
16. Wever A.M.J., Hess J.W., Hensgens H., Hermans J.: Serum eosinophil cationic protein (ECP) in chronic asthma. Relationship to spirometry, flow-volume curves, PC20 and exacerbations. *Respir Med* 88:613 (1994).