

Klinik Çalışma

ASTIMLI ÇOCUKLARDA ASTIM BİYOMARKERLERİNİN VE SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ahmet TEKCAN¹, Şirin GÜVEN², Demet KUŞÇU², Ahmet Sami YAZAR², Emin PALA²

Özet

Astım hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Astım tanısında klinik bulgularla birlikte birçok invazif ve noninvazif testler önerilmektedir. Ne yazık ki astım tanısında kesin tanı kriterleri belirlenmemiştir.

Çalışmamızda astım tanısı alan hastaların astım derecesi ile kan parametreleri ve solunum fonksiyon testlerinin arasındaki ilişkiyi ve tedavi sonrası bu parametrelerde değişiklikleri göstermeyi amaçladık. Polikliniğimize başvuran 0-14 yaş arasındaki astımlı çocuklar prospektif olarak değerlendirildi. Hastaların gelişim tam kan sayımı, ECP, spesifik IgE, Total IgE tetkikleri kaydedildi. Altı yaşından büyük çocuklara spirometri ile solunum fonksiyon testleri yapıldı. Takibe alınan her hastaya muayene öncesinde major ve minör risk faktörlerini içeren kayıt formu dolduruldu. Global Initiative for Asthma (GINA) tedavi kılavuzu kriterlerine göre hastaların astım şiddeti sınıflandırıldı ve tedavi protokolü uygulandı. Hastaların astım şiddeti ile cinsiyetleri, atopi öyküsü ve ailelerindeki astım öyküsü arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmadı. Astım şiddeti ile ECP değerleri ve Total IGE değerleri arasında

istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptandı. İkinci gelişte hastaların astım şiddetlerinde azalma görüldü. Bulgularımız serum ECP değerlerinin astımın şiddeti ile anlamlı bir korelasyon ve astım kontrolünün değerlendirilmesinde yararlı olabileceğini göstermektedir. Çocuklarda SFT' nin uygulamasında uyum sağlamak oldukça zor olduğu için takiplerde diğer noninvazif parametrelerin değerlendirilmesi önem kazanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Astım, eozinofil katyonik protein, çocukluk çağı, solunum fonksiyon testi

Evaluation of Asthma Biomarkers and Pulmonary Function Tests in Children with Asthma

Abstract

Asthma is a chronic inflammatory disease of respiratory tract. many different invasive and noninvasive tests are performed to diagnose asthma. Yet no definite criteria for diagnosing asthma are determined.

In our study we aimed to show the relation between blood parameters and pulmonary function tests (PFT) with the

1. Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Aile Hekimi, ²Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

2.

Yayın Gönderim ve Kabul Tarihi: 13.04.2012 - 20.04.2012

asthma severity in patients with a diagnosis of asthma, and post-treatment changes in these parameters. Children aged 0-14 years with asthma seen in our outpatient polyclinic were prospectively evaluated. Complete blood count, ECP, specific IgE, Total IgE levels of the patients are recorded at the beginning of the study. Children > 6 years performed spirometry. All patients filled a study registration form that includes major and minor risk factors. We classified the severity of the disease according to GINA (Global Initiative for Asthma) and we followed the treatment protocol. The severity of the disease did not show any significant correlations with the gender, atopic history and family history. A statistically significant difference was found between the ECP, Total IgE levels and severity of asthma. We observed a decrease in the asthma severity during 2nd visit. Our results showed that serum ECP levels are significantly correlated with the severity of asthma and may be useful in the assessment of asthma control. Hence the PFT is quite difficult to perform in children, noninvasive parameters are becoming more important for the follow up of the treatment.

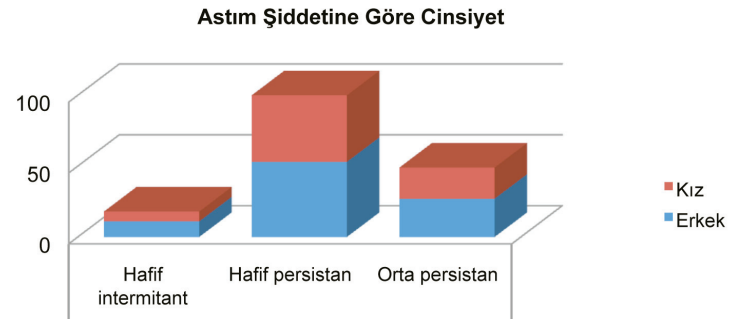
Key Words: Asthma, eosinophil cationic protein, childhood, pulmonary function test

Giriş

Astımın sıklığı net olarak bilinmese de gelişmiş ülkelerde International Study for Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) anketi sonuçlarına göre astım prevalansının çocuklarda %2-15 arasında bildirilmektedir¹. Ülkemizde ISAAC yöntemiyle yapılan çalışmada çocuklarda doktor tanımlı astım sıklığı %6,9 olarak bildirilmektedir². Çocukluğun erken dönemlerinde astım tanısı konulması güçtür ve büyük ölçüde klinik ve fizik muayene bulgularının değerlendirilmesine dayanmaktadır. Erken tanının konulması ve atakların azaltılması amacı ile Martinez rölatif risk faktörlerini değerlendirerek major ve minör kriterler belirlemiştir¹⁴. Astım patogenezinde üç mekanizma sorumlu tutulmaktadır: geri dönüşümlü hava

yolu obstrüksiyonu, havayolu inflamasyonu ve artmış hava yolu duyarlılığıdır. Eozinofil hücrelerinden salınan eozinofil katyonik protein (ECP) düzeyinin ölçülmesi astım şiddetini ve noninvazif marker olarak bronşial hiperreaktiviteyi (BHR) belirlemede yararlı olduğu gösterilmiştir^{3,4,5}. Ayrıca astım tedavisine uyumun değerlendirilmesinde ve inhale steroid dozunu ayarlama yarar sağlayabileceği öne sürülmüştür^{6,7}. Solunum fonksiyon testleri astım tanısında yardımcı olan noninvazif bir tanı yöntemidir, bronş obstrüksiyonu derecesine objektif bir değerlendirme sağlar, tedavi ve prognoza katkıda bulunur. Fakat solunum fonksiyon testlerinin normal olması astım tanısını ekarte ettirmez. Bazı astımlı çocuklar kalıcı solunum fonksiyon bozukluğuna sahiptir⁸. Son çalışmalar astımlı çocuklarda solunum yollarında remodeling in erken geliştiği göstermektedir bu da akciğer fonksiyon kaybına neden olmaktadır^{9,10}.

Uluslararası astım kılavuzlarında astımın ağırlığı semptomların ve hava akımı kısıtlanmasının düzeyi ile SFT bulgularına göre dört gruba ayrılmıştır: intermittan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan¹¹. Bu yöntemin başlıca sınırlı yönü, hangi tedavinin gerekli olacağını ve hastanın tedaviye vereceği yanıtın öngörülebilmesi açısından değerinin düşük olmasıdır. Tedavi astım kontrolüne göre düzenlenmelidir. Astım mevcut tedavi rejimiyle kontrol edilemiyorsa, kontrol sağlanıncaya kadar tedavi basamağı artırılmalıdır. Kontrol en az üç ay süreyle sağlandığında, tedavi basamaklı olarak azaltılabilir¹².



Şekil 1: Astım Şiddetine Göre Cinsiyet Dağılımı

Çalışmamızda Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Astım Alerji Polikliniğine başvuran ve astım tanısı alan hastaların astım derecesiyle klinikte bize yardımcı olan kan parametreleri ve solunum fonksiyon testlerinin arasında ilişkiyi ve tedavi sonrası bu parametrelerde değişiklikleri göstermek amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Çalışmamızda, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Astım Polikliniği'ne başvuran 0-14 yaş arasındaki astım tanısı alan hastalar prospektif olarak değerlendirildi. Her başvuruda aynı doktor tarafından ayrıntılı sistemik muayene yapıldı. Hastaların gelişim tam kan sayımı, ECP, spesifik IgE, Total IgE tetkikleri kaydedildi. Yeni astım tanısı alan hastalardan öyküleri doğrultusunda IgA, IgG + subgrup, IgM, PPD testi, ter testi, alfa1 antitripsin, pH monitorizasyon veya özofagus sintigrafisi ve PAAC grafisi istendi. Altı yaşından büyük çocuklara spirometri ile yapılan solunum fonksiyon testleri değerlendirmeye alındı. Takibe alınan her hastaya muayene öncesinde Martinez ve ark.¹³ önerdiği astımı öngörmede yararlanılan major (anne/babada doktor tanılı astım, çocukta atopik dermatit) ve minör risk faktörlerini (bir yılda 3> wheezing atağı, doktor tanılı allerjik rinit, eozinofili, Total IgE) içeren kayıt formu dolduruldu. Hastaların astım şiddeti Global Initiative for Asthma (GINA) tedavi kılavuzu¹⁴ kriterlerine göre sınıflandırıldı. Gündüz semptomları haftada ikiden az, gece semptomları ayda ikiden az, FEV1 veya PEF değeri >%80, PEF değişkenliği <%20 olanlar hafif intermittant astım olarak değerlendirildi. Hastalardan semptomları haftada 2-6 gün olan, gece semptomları ayda 2'den fazla görülen ve PEF değişimi % 20-30 olanlar hafif persistan astım olarak kabul edildi.

| | | Atopi Öyküsü | | | |
|-----|----------------|--------------|----|-----|-----|
| | | Var | % | Yok | % |
| Yaş | 0-3 yaş arası | 0 | - | 31 | 100 |
| | 3-6 yaş arası | 11 | 20 | 43 | 80 |
| | 6-12 yaş arası | 12 | 18 | 55 | 82 |
| | 12 yaş üzeri | 2 | 13 | 13 | 87 |

Tablo 1: Yaşlara Göre Atopi Öyküsü Dağılımı

Gündüz semptomları her gün olan, gece semptomları haftada birden fazla olan, FEV1 veya PEF değeri <%60-80, PEF değişkenliği >%30 olanlar orta persistan astım olarak kabul edildi. Gündüz semptomları sürekli olan, gece semptomları sık olan, FEV1 veya PEF değeri <%60, PEF değişkenliği >%30 olanlar ağır persistan astım olarak kabul edildi. Ağır persistan astımı olan çocuklar acil servise başvurdukları için ve/veya servislerde yatarak takip edildikleri için çalışmamızda ağır persistan astım grubundan hasta bulunmamaktadır. Altı yaşından büyük, uyum problemi göstermeyen hastaların solunum fonksiyon testleri (SFT) değerlendirildi. SFT; spirolab III aleti ile ayakta ve gün içinde herhangi bir saatte aynı kişi tarafından uygulandı. Test sırasında yumuşak mandalla hastaların burun delikleri kapatıldı. FEV1, FVC, FEV1/FVC, FER ve PEF değerleri en az üç kez tekrarlanarak en iyi sonuç değerlendirmeye alındı. Obstrüktif ve restriktif hastalık ayrımı açısından reversibilite testi uygulandı. Hastalara GINA kriterlerine göre tedavi protokolü uygulandı ve tekrar kontrole çağırılarak kontrol seviyesine göre basamak tedavisi düzenlendi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 17,0 (statistical package for social sciences) programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı

| | | Atopi Öyküsü | | | | P |
|---------------|-------------------|--------------|----|-----|----|-----------------------------|
| | | Var | % | Yok | % | |
| Astım Şiddeti | Hafif intermitant | 1 | 6 | 17 | 94 | $\chi^2:4,884$ $p:0,087$ |
| | Hafif persistan | 13 | 13 | 87 | 87 | |
| | Orta persistan | 12 | 24 | 37 | 76 | |

Tablo2: Astım Şiddetine Göre Atopi Öyküsü Dağılımı ve Karşılaştırılması

| | | ECP Değeri | | | | | | | | p |
|---------------|-------------------|------------|----|--------------|----|--------|----|------------|----|-------------------------------|
| | | Normal | % | Hafif Yüksek | % | Yüksek | % | Çok Yüksek | % | |
| Astım Şiddeti | Hafif intermitant | 8 | 44 | 9 | 50 | 1 | 6 | 0 | - | $\chi^2:28,022$ $p:0,0001$ |
| | Hafif persistan | 15 | 15 | 49 | 49 | 29 | 29 | 7 | 7 | |
| | Orta persistan | 3 | 6 | 15 | 31 | 24 | 49 | 7 | 14 | |

Tablo 3: Astım Şiddetine Göre ECP Değeri ve Karşılaştırılması

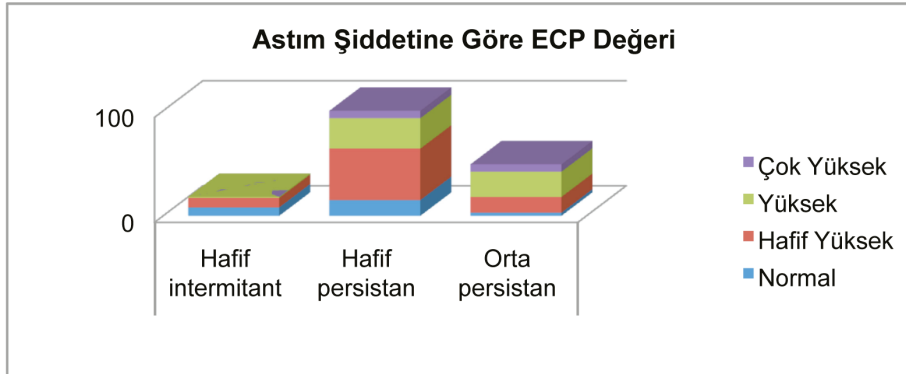
İstatistiksel metodlardan frekans, bar charts ve pasta grafiklerin yanısıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanılmıştır. Bu testin amacı astım dereceleri ile ECP, Total IgE, spesifik IgE değerleri ve SFT sonuçları arasındaki korelasyonun gösterilmesi ve kontrol tetkiklerin tedavi ile gerileyip gerilemediğinin gösterilmesidir. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Bulgular

Çalışmamızda 0-14 yaş arasında, 76'sı (%46) kız ve 91'i (%54) erkek olmak üzere toplam 167 astım tanısı alan hasta değerlendirilmiştir. Astım şiddeti hafif intermitant olan vakaların 11'i (%61) erkek, 7'si (%39) kızdı, hafif persistan olan vakaların 53'ünde (%53) erkek, 47'si (%47) kızdı, orta persistan olan vakaların 27'si (%55) erkek iken, 22'si (%45) kızdı. Hastaların astım dereceleri ile cinsiyetleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0,05$) (Şekil 1). Hastaların astım şiddetiyle atopi öyküsü ve ailelerindeki astım

öyküsü arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 1). Astım şiddeti hafif intermitant olan vakaların 16'sının (%89), hafif persistan olan vakaların 78'inin (%78) ailesinde astım öyküsüne rastlanmazken, orta persistan şiddette olan vakaların 34'ünün (%70) ailesinde astım öyküsüne rastlanmazken, 7'sinin (%14) annesinde, 6'sının (%12) babasında ve 2'sinin (%4) hem annesinde hem babasında astım vakası gözlemlenmiştir. Hastaların astım şiddeti ile ECP değerleri (Tablo 2, Şekil 2) ve Total IGE değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 3). Astım şiddeti arttıkça ECP ve Total IGE değerlerinde de yükselme görüldü. Hastaların astım dereceleri ile geliş sıraları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p < 0,05$) (Tablo 4, Şekil 4). Hastaların astım derecelerinde ikinci gelişte ilk gelişe göre hafifleme görülmüştür. İlk ve ikinci geliş ECP değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olup olmadığını anlamak için yapılan Bağımlı Örneklem t-testi sonucu; $t=3,34$ $p=0,001$ şeklindedir.

Bu sonuca göre ilk ve ikinci gelişe göre ECP değeri ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulundu ($p < 0,05$). İlk geliş ECP değeri ortalamasının ikinci geliş ECP değeri ortalamasından daha fazla olduğunu %95 güvenle söyleyebiliriz. İlk ve ikinci geliş Total IGE değerleri arasında istatistiksel açıdan



Şekil 2: Astım Şiddetine Göre ECP Değeri Dağılımı

| | | Total IGE Değeri | | | | | | | | p |
|---------------|-------------------|------------------|----|--------------|----|--------|----|------------|----|------------------------------|
| | | Normal | % | Hafif Yüksek | % | Yüksek | % | Çok Yüksek | % | |
| Astım Şiddeti | Hafif intermitant | 13 | 72 | 3 | 16 | 1 | 6 | 1 | 6 | $\chi^2:20,342$ $p:0,002$ |
| | Hafif persistan | 38 | 38 | 25 | 25 | 21 | 21 | 16 | 16 | |
| | Orta persistan | 10 | 37 | 9 | 25 | 18 | 20 | 12 | 18 | |

Tablo 4: Astım Şiddetine Göre Total IGE Değeri Dağılımı ve Karşılaştırılması

anlamli bir farklılık olup olmadığını anlamak için yapılan Bağımlı Örneklem t-testi sonucu; $t=5,124$ $p=0,0001$ şeklindedir. Bu sonuca göre ilk ve ikinci gelişe göre Total IGE değeri ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptandı ($p<0,05$)(Tablo5). İlk geliş Total IGE değeri ortalamasının ikinci geliş Total IGE değeri ortalamasından daha fazla olduğunu %95 güvenle söyleyebiliriz. İkinci geliş astım şiddeti hafif intermitant olan vakaların yapılabilen SFT' de SFT değerinde düzelme olmayan hiçbir vakaya rastlanmadı, hafif persistan şiddette olan vakaların (%3,9) SFT değeri düzelme yok olarak gözlemlendi, orta persistan şiddette olan vakaların (%57,1) SFT değeri düzelme yok olarak gözlemlenmiştir. SFT değeri normal ve düzelme var olan hiçbir vakaya rastlanmamıştır (Tablo7).

Tartışma

Astım her yaşta ortaya çıkabildiği gibi en sık çocukluk çağında ortaya çıkar. Hayat kalitesi ve atakların önüne geçilmesi açısından doğru tanı ve uygun tedavi ile orta persistan astım hastası bile hayatını kaliteli bir şekilde fiziksel aktiviteleri kısıtlanmadan rahatça sürdürebilir^{10,12,14}. Astım tanısında

linik bulgularla birlikte birçok invazif ve noninvazif testler önerilmektedir. Ne yazık ki astım tanısında kesin tanı kriterleri belirlenmemiştir^{5,7,9}. Astım tanısı birçok risk faktörünün ve klinik gidişin beraber değerlendirilmesi sonucunda konulmaktadır. Çalışmamızda, Martinez ve ark. belirttiği astımı öngören risk faktörlerine göre¹³ değerlendirme yapıldı ve uyumluluk saptandı. Bavbek ve ark. 2000 yılında yaptıkları çalışmaya göre 14 yaş altındaki astım vakalarında erkek cinsiyetin kızlara göre daha riskli olduğu bildirmektedir¹⁵. Bizim çalışmamızda ise erkek ve kız arasında astım açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Astımın risk faktörleri arasında en önemlilerden birisi de hastada atopi öyküsü^{16,17,18,19}. 2002 yılında Sivas il genelinde Tuncer ve ark. "alerjik hastalıkları prevalansı" adlı çalışmada atopi ve doktor tanılı ekzema ile astım arasında anlamlı bir fark bildirilmemektedir²⁰. Yapılan başka bir çalışmada ise astım tanısı alan hastaların %74,3'ünde, ailede %33,9 atopi saptanmaktadır²¹. Çalışmamızda, 0-3 yaş grubunda atopi öyküsüne rastlanmadı, 3-6 yaş grubunda %20, 6-12 yaş grubunda %18 ve 12 yaş üstündeki hastalarda ise %13 oranında atopi öyküsü bulundu, hafif ve orta

| | | Geliş Sırası | | | | P |
|---------------|-------------------|--------------|------|--------------|------|-------------------------------|
| | | İlk Geliş | % | İkinci Geliş | % | |
| Astım Şiddeti | Hafif intermitant | 18 | 10,8 | 57 | 34,1 | $\chi^2:51,824$ $p:0,0001$ |
| | Hafif persistan | 100 | 59,9 | 103 | 61,7 | |
| | Orta persistan | 49 | 29,3 | 7 | 4,2 | |

Tablo 5: İlk ve İkinci Geliş Göre Astım Şiddeti Dağılımı

persistan astımlı gruptaki çocuklarda atopi öyküsü hafifi intermitan astım grubundan daha yüksek saptandı, fakat astım şiddetiyle atopi öyküsü arasında bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. Atopi sıklığının düşük saptanması tanıda risk faktörü olarak ailelerin anamnezinden alınan “doktor tanılı” atopik dermatit veya ekzema öyküsünün subjektif olarak gerçeği yansıtmadığını ve bulguları etkilediğini düşünmekteyiz. Astımın en önemli risk faktörlerinden biri de genetik geçiştir. Doldve ark. paternal astımın maternal astıma göre hastalık geçişinde daha önemli olduğunu göstermiştir²². Çalışmamızda ise hastaların astım şiddetiyle ailelerindeki astım öyküsü arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır, yani hastaların ailelerinde astım öyküsü olup olmaması onların astım derecelerini etkilemez. Bunun sebebi astımı olan ebeveynlerin astım tanısı almamalarından veya bu tanıyı kabullenmemekten kaynaklandığını düşünmekteyiz. Astımın kontrolünde önerilen tetkiklerden ECP bronko alveolar lavajda (BAL) ve kandan bakılabilmektedir^{4,5}. Bosquet ve ark. çalışmasında²³ BAL’dan ve kandan bakılan ECP arasında fark bulunmamaktadır. Astımın şiddeti ile serum ECP ve Total IgE düzeyleri arasında ilişkiyi araştıran çalışmalar astım kontrolünün derecesi ve ECP düzeyleri arasında negatif bir korelasyon bildirmektedir^{6,7,24}. Chu ve ark.²⁵ serum ECP tedavisinde düzelmeyi oral tedavide etkili olarak saptamaktadır. Bizim çalışmamızda inhaler tedavi sonrası da astımın şiddeti ile serum ECP ve total IgE arasında anlamlı bir korelasyon saptandı. Çalışmamızda hastaların kontrol gelişlerinde astım derecesinde azalma görüldüğü gibi ECP değerlerinde ve Total IgE değerlerinde anlamlı düzeyde azalma mevcuttu. Bu bulgular Total IgE ve ECP nin astım tanısında ve takibinde kullanılabilir bir parametre olduğunu göstermektedir. Astımın tedavisinde kontrol edici ajanlar ve atak önleyici ajanlar kullanılmaktadır. Hastalarımızın tedavileri 2009 yılında GINA¹⁴ tarafından belirlenen tedavi protokolüne göre uygulandı. Hastaların astım şiddetlerinde 2. gelişte ilk gelişe göre hafifleme saptandı. Hastaların takiplerine düzenli gelmeleri tedaviye uyumu arttırmıştır. Hem erişkinlerde hem de çocuklarda solunum fonksiyonları ile

semptomlar ve hastalık kontrolünü belirleyen diğer kriterler arasında güçlü bir korelasyon olmamasına rağmen bu ölçümler astım kontrolünün diğer yönleri için tamamlayıcı bilgiler sağlamaktadır^{8,9,26}. Çalışmamızda 2. gelişte hafif persistan ve hafif intermitan olan gruplarda SFT değerlerinde bir kısmında düzelme görülmüştür, orta persistan astımlı çocukların astım ağırlığını değişmesine rağmen SFT değerlerinde düzelme saptanmamıştır. Bunun nedeni tedavi ile düzelen semptomların azalmasına rağmen altta yatan kronik enflamasyonun hemen düzelmemesi olabilir. Bu bulguların bir sebebi de SFT yapılışındaki uyum probleminden kaynaklandığını (hastalarımızın yarısı 0-6 yaş arasındaydı) düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; Bulgularımız serum ECP değerlerinin astımın şiddeti ile anlamlı bir korelasyon gösterdiği ve astım kontrolünün değerlendirilmesinde yararlı olabileceğini göstermektedir. Çocuklarda SFT’nin uygulamasında uyum sağlamak oldukça zor olduğu için takiplerde diğer noninvazif parametrelerin değerlendirilmesi önem kazanmaktadır.

Kaynaklar:

1. Asher MI, Montefort S, Björkstén B et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006; 368(9537):733-43.
2. Saraçlar Y, Kuyucu S, Tuncer A et al. Prevalence of asthmatic phenotypes and bronchial hyperresponsiveness in Turkish schoolchildren: an International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2 study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003; 91:477-84.
3. Prehn A, Seger RA, Faber J et al. The relationship of serum-eosinophil cationic protein and eosinophil count to disease activity in children with bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 1998;9:197-203.
4. Niimi A, Matsumoto H. Serum measurement of eosinophil cationic protein in the management of asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 1999;5:111-7.
5. Koh GC, Shek LP, Goh DY et al. Eosinophil cationic protein: is it useful in asthma? A systematic review. *Respir Med*. 2007;101:696-705.
6. Boumendjel A, Tridon A, Messarah M et al. Eosinophilic activity and bronchial hyperresponsiveness within an asthmatic paediatric population. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012;40:301-5.
7. Zedan M, Settin A, El-Chennawi F et al. Eosinophilic cationic protein: is it useful in assessing control of childhood asthma? *East Mediterr Health J*. 2010;16(10):1045-9.
8. Luisi F, Pinto LA, Marostica L et al. Persistent pulmonary function impairment in children and adolescents with asthma. *J Bras Pneumol*. 2012; 38:158-66

9. Payne DN, Rogers AV, Adelroth E, Bandi V, Guntupalli KK, Bush A, et al. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:78-82.
10. Covar RA, Spahn JD, Murphy JR, Szefer SJ; Childhood Asthma Management Program Research Group. Progression of asthma measured by lung function in the childhood asthma management program. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:234-41.
11. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report: Guidelines for the diagnosis and management of asthma: update on Selected Topics: 2002. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:S141-S219.
12. National Asthma Education and Prevention Program: Expert panel report III: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm (Accessed on September 01, 2007).
13. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1403-6.
14. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger, Global Initiative for Asthma (GINA) 2009. Available from <http://www.ginasthma.org>
15. Bavgbek S. Astım epidemiyolojisi ve risk faktörleri. *T Klin Allerji-Astım* 2000; 2: 57-66.
16. Von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C et al. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:358-64.
17. Becklake MR, Ernst P: Environmental factors. *Lancet* 1997;350:10-13.
18. Remes ST, Korppi M. Asthma and atopy in schoolchildren in a defined population. *Acta Paediatr* 1996;85:965-70.
19. Biermann CW, Pearlman DS, Shapiro GG, Busie WW: Allergy, asthma and immunology from infancy to adulthood: Risk factors and prevention of allergy. 3. baskı. Friedman NJ, Zeiger RS (eds) W.B saunders company, Philadelphia 1996, S:282-29
20. Tuncer A, Saraçlar Y, Yıldırım M, Törel Ergür A. Prevalance of childhood allergic diseases in the Sivas region. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2002;45: 226-232.
21. Li Xiang, Qi Zhang, Kun-Ling Shen. Atopy in young children with asthma. *World J Pediatr* 2007;3:282-285.
22. Dold S, Wjst M, von Mutius E, Reitmeir P, Stiepel E. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. *Arch Dis Child*, 1992;67; 1018-1022
23. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med.* 1990;11;323:1033-9.
24. Kalaajieh WK, Hoilat R. Benefit of serological determination of ECP levels during asthmatic attack in children. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2001; 41: 529-36.
25. Chu YT, Chiang W, Wang TN et al. Changes in serum eotaxin and eosinophil cationic protein levels, and eosinophil count during treatment of childhood asthma. *J Microbiol Immunol Infect.* 2007;40:162-7.
26. Brand PL, Duiverman EJ, Waalkens HJ, van Essen-Zandvliet EE, Kerrebijn KF. Peak flow variation in childhood asthma: correlation with symptoms, airways obstruction, and hyperresponsiveness during long-term treatment with inhaled corticosteroids. Dutch CNSLD Study Group. *Thorax* 1999;54:103-7.