

Klinik Çalışma

ASTIMLI ÇOCUKLARDA SERUM EOZİNOFİLİK KATYONİK PROTEİN DÜZEYLERİ

Mehmet CENGİZ¹, Aysun BOĞA¹, Sadık Sami HATİPOĞLU²

ÖZET

Astımlı çocuklarda serum ECP düzeylerinin, hastalığın tanı ve tedavi izlemindeki önemini belirlemek amacıyla yaptığımız çalışmaya 49 astımlı ve 40 sağlıklı çocuk alındı. Astımlı çocukların serum ECP düzeyi ortalaması $21,45 \pm 18,7$ mcg/L, kontrol grubundaki çocukların ise $8,4 \pm 7,5$ mcg/L olarak tespit edildi. Çalışma grubundaki çocukların serum ECP değerleri kontrol grubunun değerleri ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulundu ($p < 0,05$). Her iki grup arasında cinsiyet dağılımı eşitti ($p > 0,05$). Kontrol grubundaki çocukların yaşları hasta çocukların yaşlarından daha küçük olarak bulundu ($p < 0,05$). Çalışma grubunda cinsiyet ile serum serumeozinofilikkatyonik protein değerleri arasında istatistiksel anlamda bir ilişki gösterilemedi ($p > 0,05$). Yine çalışma grubunda astım şiddeti arttıkça serum ECP düzeylerinin arttığı görüldü yalnız bu artış istatistiksel anlamlılıkta değildi. ($p > 0,05$). Astımlı çocukların yaşları arttıkça serum eozinofilik katyonik protein değerlerinin arttığı tespit edildi ($p < 0,05$) ve tedavi süresi arttıkça serum eozinofilikkatyonik protein değerlerinin arttığı görüldü ($p < 0,05$). Ancak istatistiksel analiz sırasında hastaların yaşları sabit kabul edildiğinde tedavi süresinin serum eozinofilikkatyonik protein değerleri üzerinde etkili olmadığı tespit edildi ($p > 0,05$). Sonuç olarak çocuklarda

astım tanı ve tedavisinde günbegün değişen yaklaşımlarda, uygulanması kısa süren, kolay ve ucuz olan ECP düzeyinin daha önemli bir yer alabileceği düşünüldü.

ANAHTAR KELİMELEER: Astım, Eozinofilikkatyonik protein

SERUM EOSINOPHIL CATIONIC PROTEIN LEVELS IN ASTHMATIC CHILDREN

ABSTRACT : Bronchial asthma is an airway disease that commonly related with allergy in children. Because of the routine tests those used in the diagnosis of bronchial asthma could be inadequate at times, evaluation of eosinophils and eosinophil products gained importance nowadays. Eosinophil cationic protein (ECP) is a cytotoxic product of eosinophil granulocytes which has ribonuclease activity. In this study, we aimed to investigate the importance of serum ECP levels in diagnosis and follow-up of asthmatic children. Fortynine asthmatic children and 40 healthy children are included to study. Average of serum ECP levels in asthmatic children and control group was $21,45 \pm 18,7$ mcg / L and $8,4 \pm 7,5$ mcg / L, respectively. There was a significant difference in serum ECP levels when compared astmatic children with control group ($p < 0,05$). Sex distribution was equal in between two groups. Children in

1 Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Uzman Doktor
2 Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Doçent Doktor, Klinik Şefi

control group has a lower age than patient group ($p < 0,05$). There was no statistically significant difference of serum ECP levels and sex in study group ($p > 0,05$). There was a elevation in serum ECP levels with severity of asthma. However this elevation was not statistically significant ($p > 0,05$). Serum ECP levels was increasing with older age and longer therapy duration in asthmatic children ($p < 0,05$). There was no effect of therapy duration on serum ECP levels when patient's age was fixed ($p > 0,05$). In conclusion we think that serum ECP level can have an important role in diagnosis of asthma and follow up in therapy in children.

KEY WORDS:Asthma, eosinophil cationic protein (ECP)

GİRİŞ: Astım Bronşiale; mast hücreleri, eozinofiller, T lenfositleri başta olmak üzere birçok değişik hücre ve hücresel elemanın rol oynadığı, hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır^{1,2,3}. Astım her yaşta ortaya çıkabilir, ancak insidansının en yüksek olduğu dönem çocukluk çağıdır. Hastaların % 30'u 1 yaşında semptom verir, % 80 - % 90'ı 4, 5 yaşlarında semptomatik hale gelir. Çocuklukta başlayan astım sıklıkla adölesan dönemde remisyona uğramaktadır. Hastalığın dünya üzerindeki dağılımı değişim göstermektedir. Ülkemizde ISAAC yöntemi ile yapılan pediatri prevelans çalışmalarında kümülatif astım sıklığı % 13.7 - % 15.3 arasında değişmektedir⁴. Astım prevelansındaki artışın kesin nedeni bilinmemekle beraber Prematür bebeklerin yaşam oranlarının artması, annelerde sigara içme sıklığının artmasının yanısıra, tanı ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemelerle astım tanısının daha erken yaşlarda konulabilmesi, çocuklardaki astım sıklığının artışı açıklanabilir^{5,6}. Astım puberte öncesinde erkeklerde kızlara oranla 2 kat daha fazla görülmektedir. Ancak puberte sonrasında ve erken yetişkinlikte kadınlar erkeklerden daha sık etkilenmektedir⁶. Astım insidansını arttıran çok çeşitli faktörler vardır. Bunlar: genetik, çevresel ve nörohümorale faktörler olarak ayrılabiliriz. Astımda patolojinin başlıca özelliği hava yollarında mukus tıkaç oluşumu, epitel

hücrelerinin dökülmesi, bazal membranın kalınlaşması, damarların dolgunlaşması ve anjiyogenez, enflamasyon hücresi infiltrasyonu ve düz kas hipertrofisi ile hiperplazisi gibi çeşitli değişiklikler meydana gelmesidir^{7,8}.

Eozinofilkatyonik protein (ECP):Eozinofilgranülositlerideribonükleaz aktivitesi ile oluşan memeli hücreleri için son derece sitotoksik bir üründür.T hücrelerinin alt grubu olan Th2 lerin farklı uyaranlar ile birlikte çalışmalarından sonra salgılanırlar. ECP sitotoksik etkisini bronş epitel hücrelerine göstererek burada yıkıma neden olur. Bunun sonucunda morfolojik değişimler oluşur. Örneğin; ana membrandaki kalınlaşma, epitel hücrelerindeki yıkım, bronşların düz kaslarında hipertrofi vs.^{9,10,11}. ECP aynı zamanda mast hücreleri ve bazofillerden histamin salgılatarak astım patogenezi daha da karmaşık bir hale getirir. Ayrıca hayvanlara intratekal verildiğinde nörotoksik etki oluşturur. İmmünregülasyonda rol alan T hücre fonksiyonunda ve antikor yapımında değişikliğeneden olur^{12,13}.

Astım, AllerjikRinit, Akut Bronşiolit, Hışıltılı çocuk gibi alerji ile ilgili hastalıkların tanı, tedavi ve izleminde, yeniden gündeme gelen serum ECP düzeylerinin rolüyle ilgili çalışmalara katkıda bulunmak amacıyla, daha önce yaptığımız bir araştırmayı yeni bilgiler ışığında gözden geçirdik

MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza etik kurul onayı alındıktan sonra, Nisan 2005 ve Mayıs 2005 tarihleri arasında Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Astım Alerji Polikliniğine başvuran hastalar alındı. Yaşları 1 ile 13 yıl arasında değişen ve en az 1 yıldır takip edilen 49 astım tanılı çocuk çalışma grubunu oluşturdu. Kontrol grubu olarak herhangi bir hastalığı olmayan 40 sağlam çocuk çalışmaya alındı.Astımlı hasta çocukların hepsinin ayrıntılı anamnez, fizik muayeneleri ve tedavi düzenlemeleri yapılarak serum ECP düzeyi için hastalar aç iken örnek alındı. Astım dereceleri GINA sınıflamasına göre yapıldı. Hasta ve sağlıklı çocukların yaş, cinsiyet, boy, kilo, astım tedavisinin süresi ve şiddeti, kullandı-

ğı ilaçlar, uygun yaşta hastaların solunum fonksiyon değerleri ve deri testleri, IgE değerleri ve serum eozinofilik katyonik protein değerleri sorgulandı. İstatistiksel analizler için Ki-kare, Student-T, Mann-Whitney U, Kruskal Wallis Test ve Pearson korelasyon analiz teknikleri kullanılmıştır ve $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Astım tanılı 49 hastanın ve kontrol grubu olan 40 sağlam çocuğun yaş, cinsiyet, boy, kilo, astım tedavisinin süresi ve şiddeti, kullandığı ilaçlar, uygun yaşta hastaların solunum fonksiyon değerleri ve deri testleri, IgE değerleri ve serum ECP (mikrogram/ Litre) ve ECP düzeylerinin kategorize edilmiş sonuçları (ECP Neg:1 Med:2 Hig:3) değerlendirildi. Çalışma grubunu oluşturan 49 çocuğun 21'ü kız (%42,9), 28'si erkek (%57,1) idi. Yaş ortalaması $7,57 \pm 2,92$ yıl olarak belirlendi. Hastaların 10'u 1. (% 20,4), 23'ü 2. (% 46,9), 13'ü 3. (% 26,5), 3'ü 4. (% 6,2) derece astımlı idi. Ortalama tedavi süresi 3,3 yıl idi. Kontrol grubunu oluşturan 40 çocuğun 22'si kız (%55), 18'i erkek (%45) idi. Yaş ortalaması da $3,5 \pm 3,2$ yıl olarak bulundu. Astımlı çocukların % 53,1'inin serum kategorize edilmiş ECP düzeyi negatif, %2'sinin hafif yüksek, %44,9'unun çok yüksek olduğu bulundu. Sağlıklı çocukların %82,5'inin serum kategorize edilmiş ECP düzeyi negatif, %15'inin hafif yüksek, %2,5'unun çok yüksek olduğu bulundu. Astımlı çocukların serum ECP değerleri ortalaması 21,45 mikrogram/ Litre, kontrol grubundaki çocukların ise 8,4 mikrogram/ Litre olarak bulundu. Her iki grup arasında cinsiyet dağılımı eşitti ($p > 0,05$). Kontrol grubundaki çocukların yaşları hasta çocukların yaşlarından daha küçük olarak bulundu ($p < 0,05$). Çalışma grubundaki çocukların serum eozinofilik katyonik protein değerleri kontrol grubunun değerleri ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulundu (Şekil 1,2) ($p < 0,05$). Çalışma grubunda cinsiyet ile serum ECP değerleri arasında istatistiksel anlamda bir ilişki gösterilemedi ($p > 0,05$). Yine çalışma grubunda astım şiddeti arttıkça serum ECP düzeylerinin arttığı gö-

rüldü yalnız bu artış istatistiksel anlamlılıkta değildi (Şekil 3) ($p > 0,05$). Astımlı çocukların yaşları arttıkça serum eozinofilik katyonik protein değerlerinin arttığı tespit edildi (Şekil 4)

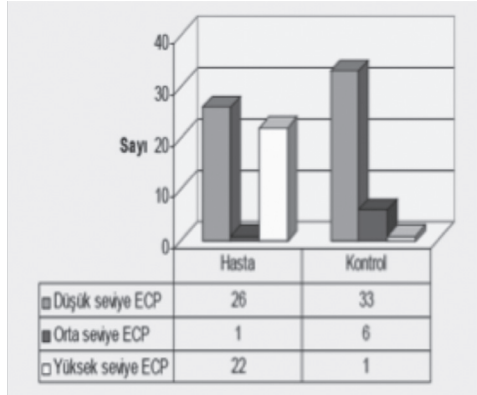
TARTIŞMA

Astım bronşiale tanısında rutin olarak kullanılan anamnez, solunum fonksiyon testi, prick testi, serum IgE seviyelerinin belirlenmesi kimi zaman yetersiz kalmaktadır. Dolayısıyla bu değerlendirmelerin yanında astım bronşialede inflamasyonun temel hücresi olan eozinofiller ve ürünlerine yönelik değerlendirmeler de son yıllarda önem kazanmıştır. Bu çalışmalar da Eotaksin, IL3, TOS (total oksidanstatus) TAS (total antiaoksidanstatus), ECP gibi ürünlerin değerlerine hem inflamatuvar olayın gerçekleştiği alanlardaki sıvılardan (bronkoalveolar lavaj, nazal lavaj vs.) hem de serumdan bakılabilir^{14,15,16,17}.

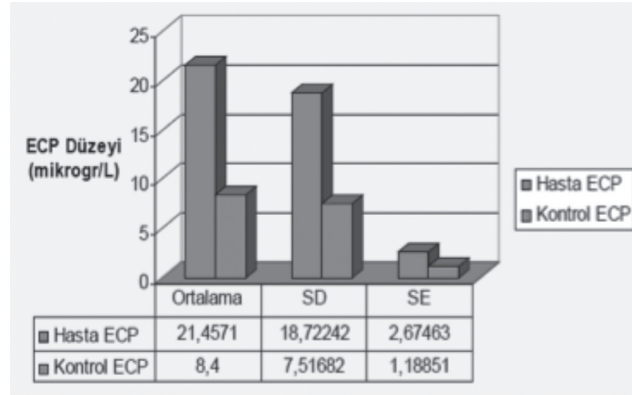
Eozinofil granül proteinlerinden biri olan eozinofilik katyonik proteinin (ECP), serumda kantitatif olarak ölçülmesi ile hava yolları inflamasyonunun özgün bir belirteci olarak değerlendirilebileceği bildirilmiştir^{15,26,27,28} ve yapılan birçok çalışmada ECP, astımlı çocuklarda yüksek düzeylerde saptanmıştır. Yapılan çalışmalar göstermiş ki bronkoalveolar lavaj (BAL) dan bakılan ECP değeri ile Serum ECP değeri arasında korelasyon mevcuttur¹⁸. BAL' inin vaziv olması ve tekrarlamasının güçlü olması nedeniyle bu yöntemin kullanımını sınırlı kılar¹⁹.

Teber ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, çocukluk çağı bronş astımında serum eotaksin ve IL 3 düzeylerine bakılmış ama çalışma grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamıştır.⁽¹⁶⁾ Emecen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise TOS ve TAS değerlerinde çalışma grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamasına karşın ECP düzeylerinin anlamlı derecede farklı olduğu görülmüştür¹⁷.

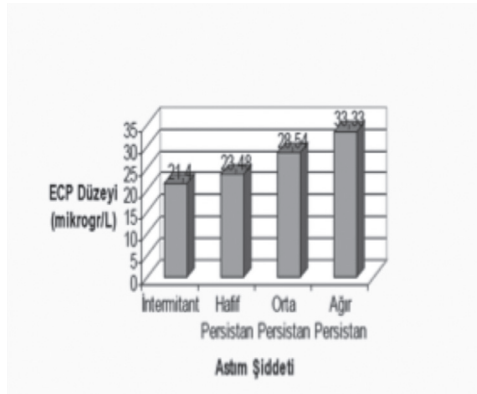
Çek Cumhuriyeti'nde Martin Zapalka ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum ECP seviyelerinin klinik tablosu tipik olmayan astımlı hastaların ayırımında kullanılabileceği



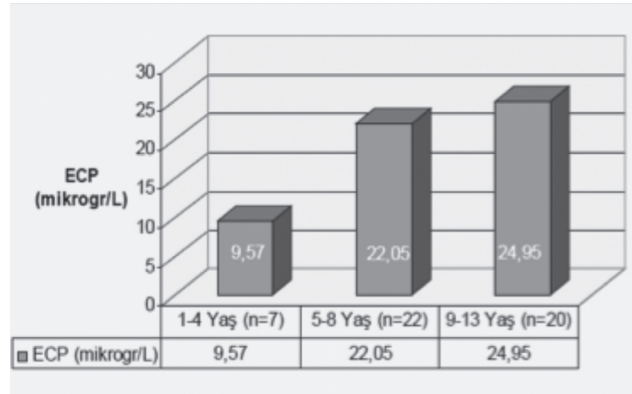
Resim 1



Resim 2



Resim 3



Resim 4

bildirilmiştir. Ayrıca bronşial astım teşhisini onaylamada çok yardımcı bir marker olmakla birlikte hastalığın tipik klinik manifestosundan yoksun hastalarda özellikle de pediatrik hastalarda özel bir önem getirmiştir. Çünkü bu çalışmada serum ECP seviyesinin solunum fonksiyon testleri(SFT) ile korele olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla SFT yapılamayan nonkoopere çocuklarda ve küçük yaşta hastalarda onun yerine ECP düzeyi bakılabilir¹⁵. İsveç'te Kristijansson ve arkadaşlarının 40 astımlı, atopik ve 15 sağlıklı çocukta yaptığı çalışmada serum ECP seviyesinin hasta grubunda arttığı orta, ciddi astımlı vakalarda hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterdiği sonucuna varılmıştır. Bu çalışma göstermiş ki astımlı çocuklarda ölçülen serum ECP düzeyi iyi bir gösterge olarak değerlendirilebilir²⁰. Bizim çalışmamızda da astımlı çocuklarda ECP düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlı görüldü ve astım şiddeti arttıkça serum ECP düzeylerinin arttığı görüldü, ancak bu artışın istatistiksel anlamda olmadığı sonucuna varıldı.

Avustralya'da Joseph ve arkadaşlarının 968 çocukta yaptığı çalışmada 191 tanesi astımlı olgulardan oluşuyordu. Bu çalışmada tüm gruplar için ortalama serum ECP düzeyi 18 mcg/L olarak değerlendirildi²¹. Çalışmada erkekler ve kızlar arasında fark bulunmadı ve serum ECP düzeyi astımlı ve atopik çocuklarda anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu çalışma, bizim yaptığımız çalışmaların sonuçları ile paralellik göstermiştir. Lübnan ve Suudi Arabistan'da Kalaajieh ve Hoilet'in, 80 astımlı ve 25 sağlıklı çocukta yaptığı çalışma sonucunda astımlı çocuklarda serum ECP seviyesi ve astım şiddeti arasında istatistiksel belirli bir korelasyon bulundu. Bu sonuçtan yola çıkılarak serum ECP düzeyinin ölçülmesi astım şiddetini monitorize etmede ve astımın sınıflandırılmasında yarar sağlayabileceği düşünüldü. Bu çalışmadan elde edilen başka bir sonuç da serum ECP seviyesinin astımlı bütün çocuklarda yüksek olduğu bununla beraber serum ECP düzeyinin yaşla ve cinsiyetle ilişki göstermediği olmuştur²³. Bu çalışma da bizim çalışmamızın sonucuna

benzer nitelikte idi. Bu çalışmalara benzer olarak Ferguson ve arkadaşlarının, Koller ve arkadaşlarının da yaptığı çalışmalarda da görülen sonuç serum ECP seviyesinin astım hastalarında, normal sağlıklı kişilerden daha fazla bulunmuştur^{24,25}.

Hacettepe Üniversitesi'nde Ömer Kalaycı ve arkadaşlarının 14 astımlı ve 12 sağlıklı çocukta yaptığı çalışmanın sonuçlarına bakıldığında eozinofil, nötrofil ve reaktif oksijen türlerinin akut astım atağında önemli rolleri olduğunu ve buna ilave olarak bunların ürünlerinin de (örn: ECP) astım takibinde nesnel göstergeler olarak kullanılabilirliğini ifade etmişlerdir²². Benzer olarak Tayman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada astımlı hastaların izleminde akut alevlenme sırasında serum ECP düzeyinin arttığı belirtilmiştir²⁹. Ege Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada, akut astma atağı ile acil servise başvuran hastalarda atak sırasında ve ataktan 1 hafta sonrasına kadar olan sürede eozinofilik katyonik protein seviyelerindeki değişimi ve bu değişimin klinik bulgular ile olan uyumu araştırılmış. Sonuçlar doğrultusunda serum eozinofil katyonik protein seviyelerinin, akut astma şiddetini ve tedaviye yanıtı değerlendirmede klinikle korele ve anlamlı bir kriter olabileceği sonucuna varılmış³⁰. Başka bir çalışmada, bronş astımında serum ECP düzeyi ile hastalık şiddeti, hastalık süresi ve astıma ilave diğer bir allerjik hastalık öyküsü dolayısıyla atopi arasındaki ilişkiyi araştırmak, sağlıklı kişilerle karşılaştırmak için yapıldığında serum ECP düzeyinin tedaviye yanıtın bir göstergesi olarak kullanılabilirliği ve hastalık şiddetini belirlemede yararlı olacağı düşünülmüş³¹.

Hyogo çocuk hastanesi, İspanya ve Avusturyada yapılan çalışmalarda da hışıltı atağı geçiren ve tipik astım tanısı konulamayan çocukların serum ECP düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüş ve ileri yaşlarda astım gelişim riski açısından yararlı bir belirteç olduğu görüşüne varılmış^{32,33,34}.

Serum ECP düzeyinin tedaviseçiminde bir yeri olduğu artık bilinmektedir. ECP düzeylerinin yüksek olduğu astmatik çocuklarda inhaler steroid tedavisine cevabın, normal olan çocuklarda ise montelukast tedavisine cevabın daha başarılı olduğu bildirilmiştir³⁵.

Sonuç olarak serum ECP düzeyini çocukluk çağı astımını öngörmeye, tedavi seçiminde, atak yönetiminde ve tedaviye cevabın izlenmesinde oldukça yararlı bir parametre olarak kabul edilebileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kuyucu S, Kalaycı Ö. Bronşiyal Astma İmmunopatolojisi. Katkı pediatri dergisi 1997; 18: 697-704
2. Nadel JA, Busse WW. Asthma. Am. J. Respir Crit Care Med. 1998 Apr; 157 (4 pt 2): S.130-8
3. Türkteş H. Astım Patogenezi. Bozkır matbaası, Ankara 1996; 95-106.
4. Akcakaya N, Kulak K, Hassanzadeh A, Camcioglu Y, Cokugras H. Prevalence of bronchial asthma and allergic rhinitis in Istanbul school children. Eur J. Epidemiol. 2000; 16 (8): 693-9.
5. Joseph CL, Foxman B, Leickly FE, Peterson E, Ownby D. Prevalence of possible undiagnosed asthma and associated morbidity among urban school children. J. Pediatr. 1996 Nov; 129 (5): 735-42.
6. Weis ST: Asthma Epidemiology risk factors and natural history in: Bierman CW, Peartman DS (eds). Allergy, asthma and immunology from infancy to adulthood. W. B. Saunders. Company, Philadelphia 1995; 6th ed. p: 472-484.
7. Hogg JC. Pathology of asthma. J Allergy Clin Immunol. 1993 Jul; 92 (1 Pt 1): 1-5.
8. Tattersfield AE, Knox AJ, Britton JR, Hall IP. Asthma. Lancet. 2002 Oct 26; 360 (9342): 1313-22.
9. Frew, A. J. (1996) The inflammatory basis of asthma, European Respiratory Review, 32(6) March 1-3
10. Fabbri, L. M., Caramori, G., Facchini, F.M., Ciaccia, A. (1996) Anti-inflammatory treatments for Asthma: past, present, future, From Genetics to Quality of Life, proceedings of the XVth World Congress of Asthma, Montpellier, April 24-27, Hogrefe & Huber Publishers, 1-7
11. Holgate, S. (1996) The inflammation in asthma, Global aspects of allergy and asthma, EAACI 96, Annual meeting of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Budapest, June 1996, educational grant from ASTRA, 6-13
12. Gleich GJ, Adolphson CR. The eosinophilic leukocyte: structure and function. Adv Immunol 1986; 39:177-253
13. Gleich GJ, Loegering DA, Bell MP, Checkel JL, et al. Biochemical and functional similarities between eosinophil cationic protein: homology with ribonuclease. Proc Natl Acad Sci USA 1986; 83:3146-50
14. Fraser R.S., Pare J.A.: Synopsis of Diseases of the Chest. W.B.: Saunders Company Philadelphia 2nd edition p:635 (1994).
15. Woolcock A.J.: Asthma, "Respiratory Medicine. Murray J.F., Nadel J. J.N., Saunders W.B.: Saunders Company, Philadelphia 2nd edition 1288 (1994)
16. Serap Teber, Figen Doğu, Yonca Eğin, Aydan İkinciogulları, İsmail Reisli, Emel Babacanç. Çocukluk Çağı Bronş Astımında Serum Eotaksin ve IL 3 düzeyleri. Tıp Araştırmaları Dergisi 2007 ;5 (3) :100 104
17. Ömer Emecen, Berrin Berçik İnal, Füsün Erdenen, Murat Usta, Hale Aral, Güvenç Güvenen. Evaluation of oxidant/antioxidant status and ECP levels in asthma. Turk J Med Sci 2010; 40(6):889-895, doi:10.3906/sag-0906-6.
18. Robinson DS, Assonfi B, Durham SR, Kay AB. Eosinophil cationic protein (ECP) and eosinophil protein X (EPX) concentrations in serum and bronchial lavage fluid in ast-

- hma. ClinExpAllergy, Nov. 1995; 25(11): 1118-27.
19. Bousquet Y, Van Vyne T, Chanez P, Eander I, Michel F-B, Godard P. Cells and mediators in bronchoalveolar lavage of asthmatic patients: the example of eosinophilic inflammation. Allergi 1993;48:70-76.
 20. Kristjansson S, Shimizu T, Strannegard IL, Wennegran G. Eosinophilic protein, myeloperoxidase and tryptase in children with asthma and atopic dermatitis. Pediatr Allergy Immunol. 1994; 5(4): 223-9
 21. Jacqui Joseph-Bowen, MSc, Nicholas de Klerk, PhD, Patrick G. Holt, DSc and Peter D. Sly, MD, DSc. Relationship of asthma, atopy and bronchial responsiveness to 58 serum eosinophilic proteins in early childhood. 2004 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology doi:10.1016/j.jaci.2004.07.051
 22. Ömer Kalaycı, Yıldız Saraçlar, Kemer Kılınç, Bülent E. Şekerel. Serum levels of eosinophilic protein, myeloperoxidase (MPO), Lipid peroxidation products, interleukin (IL)-5 and interferon (IFN)-gamma in children with bronchial asthma at acute asthma attack and remission. The Turkish Journal of Pediatrics 2000;42: 9-16
 23. W.K Kalaajeh, R. Hoilat. Benefit of serological determination of ECP levels during asthma attack in children. Rev Fr Allerg Immunol Clin 2001 ; 41 : 529-36
 24. Ferguson AC, Vaughan R, Brown H, et al. Evaluation of serum eosinophilic protein as a marker of disease activity in chronic asthma. J Allergy Clin Immunol 1995;95:23-28
 25. Koller DY, Herouy Y, Götz M, et al. Clinical value of monitoring eosinophil activity in asthma. Arch Dis Child 1995; 73:413-417
 26. Fraser R.S., Pare J.A.: Synopsis of Diseases of the Chest. W.B.: Saunders Company Philadelphia 2nd edition p:635 (1994)
 27. Sugai T, Sakiyama Y, Matumoto S. Eosinophilic protein in peripheral blood of pediatric patients with allergic diseases. ClinExpAllergy 1992;22:275- 281
 28. Ece F. , Ece T. , Çuhadaroğlu Ç. , Akkaya E., Tulek B., Turker H., Yılmaz A. SSK Süreyyapaşa Göğüs Kalp ve Damar Hastalıkları Eğitim Hastanesi, İstanbul, İstanbul Tıp Fakültesi , Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul
 29. Cüneyt TAYMAN, Serap ÖZMEN, Selim BADUR, Zafer ARSLAN, Üst solunum yolu infeksiyonları ile tetiklenen akut astım ataklarında viral etkenler, kan eozinofil sayısı, ECP değeri, ECP/eozinofil oranları. Astim Allerji Immunoloji. May 2010, Vol. 8 Issue 1, p13-22. 10p. 3 Charts.
 30. Saydam G., Kokuludağ A. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bornova, İzmir , Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir
 31. Arıkan S., Canbakan S., Çapan N., Başer Y. Ankara Numune Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği, Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahi Merkezi Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara
 32. Measurement of serum ECP levels in wheezing infants- Miyoshi M. department of allergy and immunology, Hyogo children's hospital
 33. Koller DY, Wojnarowski C, Herkner KR, Weinlander G, Raderer M, Eichler I, Frischer T. High levels of ecp in wheezing infants predict the development of asthma, university children's hospital Vienne. Austria
 34. Villa J.R., García G., Rueda S., Nogales A. Serum eosinophilic protein may predict clinical course of wheezing in young children Arch Dis Child 1998;78:448-452
 35. Astım Tedavisinde Yenilikler Prof. Dr. İpek Türkteş Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara