

# Akut serebrovasküler hastalıklarda IgE

Mesut DİNÇER<sup>1</sup>, Dilek DİNÇER<sup>2</sup>, Erdal ESKİOĞLU<sup>3</sup>, Süheyla ÖZTÜRK<sup>2</sup>,  
Tankut KÖSEOĞLU<sup>3</sup>, U<sup>^</sup>ır YILMAZ<sup>4</sup>, Sabahat GÜRÇAY<sup>5</sup>

<sup>1</sup>4. Dahiliye Kliniği, <sup>2</sup>Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji, <sup>3</sup>3. Dahiliye Kliniği, Metabolizma Kliniği,  
<sup>4</sup>Nöroloji Kliniği, Ankara Numune Hastanesi ANKARA

*Son zamanlarda serum IgE seviyesi ile damar hastalığı arasında bağlantı olduğunu vurgulayan çalışmalar mevcut olduğundan akut serebrovasküler hastalığı olan 151 hasta ile 70 kontrol hastasında serum IgE düzeyi araştırıldı. IgE seviyesinin geometrik ortalaması akut serebrovasküler hastalığı olan erkeklerde kontrol grubuna kıyasla tromboembolilerde %106; hemorajilerde %269; parazililerde %99; plejililerde %234; tüm nörolojik vakalarda % 150 artış olduğu saptanmıştır. Bu rakamlar bayanlarda sırasıyla %48, %100, %44, %99 ve %72 olarak bulunmuştur. Bu bağlantıların istatistiksel olarak anlamlı olduğu tesbit edilmiştir (p<0.001). Ayrıca her iki cins arasında serum IgE düzeyinde anlamlı bir fark gözlenmiştir (p<0.01). Bu veriler serum IgE düzeyinin yüksekliği ile akut serebrovasküler hastalığın kötü prognozu arasında korelasyon olduğunu düşündürmektedir. [Türk Tıp Araştırma 1992,10 (2): 76-81]*

**Anahtar Kelimeler:** IgE, Akut serebrovasküler hastalık, Atheroskleroz

IgE ilk bulunduğundan bu yana çok sayıda hasta üzerinde çalışılmış ve toplum taramaları yapılmıştır (1-5). Başlangıçta allerjik hastalarda, non-atopik kontrol grubuna oranla IgE seviyesinin yüksekliği dikkati çekmiştir (6-7). Bunu takiben kanserli hastalarda (8), paraziter hastalıklarda (9-11), kronik obstrüktif akciğer hastalığında (12), dermatozlarda (13) ve immun yetmezlik durumlarında (14) IgE seviyesi üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Ayrıca IgE düzeyindeki yüksekliğin herediter yönü ve çocuktaki seviye yüksekliği üzerine bildiriler sunulmuştur (15-18). Tromboembolik komplikasyonu yüksek olan hipereozinofilik sendromlu hastalarda da yüksek IgE seviyeleri bildirilmiştir (19).

Son yıllarda IgE ile kalp damar hastalığı arasında bağlantı olduğunu vurgulayan çalışmalar mevcuttur (20-21). Koroner arterlerin adventisialarında yer alan mast hücre sayısında atheroskleroz seyri ile artış

olduğu gösterilmiştir (22). Damarlarda oluşan taze trombüsün organize olmuş trombüse nazaran mast hücre sayısında daha belirgin bir artış oluşturduğu bulunmuştur (23). Bu çalışmaların esası mast hücrelerinin yüzeyindeki IgE'lerin birçok spesifik antijen tarafından bağlanarak hücreden histamin, prostaglandin **D2**, lökotrien **C4** ve **D4** gibi aracılardan salgılanmasına dayanmaktadır (22,24-28). Eğer mast hücreleri damar hastalığının patogeneğinde rol alıyorsa, o zaman onları harekete geçiren işaretlerin kanda tespit edilebilmesi gerekir. Bu işaretlerden biri belki de serum IgE seviyesindeki yükselmedir.

Dünya ölüm istatistiklerinde kalp hastalıkları ve habis urlardan sonra üçüncü sırada yer alan serebrovasküler hastalıkların en büyük kısmını serebral arterlerin tromboz ve embolisi sonucu oluşan beyin infarktı ile serebral hemoraji teşkil etmektedir (29). Serebral trombozda en önemli faktör atheroskleroz iken, intraserebral hemorajinin en sık rastlanan nedeni hipertansiyon ve genellikle beraberinde bulunan atherosklerozdur. Serebral embolide ise mitral lezyonu ile atherosklerotik kalp ve damar hastalığı en başta gelen emboli kaynağıdır (29).

Geliş Tarihi: 5.1.1991

Kabul Tarihi: 20.2.1992

Yazışma Adresi: Mesut DİNÇER  
4.Dahiliye Kliniği

Ankara Numune Hastanesi - ANKARA

Çalışmamızda atherosklerozla bu kadar içice olan serebrovasküler hastalıkların akut tablosuyla acil olarak hastaneye yatırılan hastalar ile, kontrol grubunda serum IgE seviyelerini araştırdık. Böylece akut fazda bulunan nörolojik hastalıklarda serebrovasküler hadisenin IgE düzeyiyle olan ilgisini inceledik.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 77'si erkek ve 74'ü kadın olmak üzere toplam 151 felçli hasta ile, kontrol grubu olarak damar hastalığı olmayan 28'i erkek, 42'si kadın 70 hastanın IgE düzeyleri araştırılmıştır. Atopi veya paraziter hastalığı olan hastalar bu çalışmaya dahil edilmemişlerdir. Yaş ortalaması çalışma grubunda 58.51, kontrol grubunda 57.27 bulunmuştur.

Akut serebrovasküler hastalık diyebilmek için serebrovasküler hadisenin başlamasından itibaren hastanın 5 gün içinde hastaneye başvurusu gerektiği öngörülmüştür. Hastalardan venöz kan örneği hastaneye yatıştan itibaren ilk iki gün içinde alınmış olup, kan alımı zamanı akut serebrovasküler hastalık süresini aşmamıştır.

Çalışma grubundaki felçli hastalar etiyolojiye göre hemorajik veya tromboembolik; klinik durumuna göre serebrovasküler hadisenin yerine bakılmaksızın parezik veya plejik diye subgruplara ayrılmıştır. Tromboembolik hastaları serebral tromboz ve emboli diye alt gruplara ayırmamızın önemli nedeni her ikisinin de beyin infarktına neden olması ve prognozlarının intraserebral hemorajiye nazara daha selim seyretmesidir (29). Tromboembolik hastalar için serebral infarkt deyimi belki de daha doğru olacaktır. Aslında klinik duruma göre hastaları parezik veya plejik olarak ayırmak serebrovasküler hadise farklı yerlerde farklı tablolara neden olacağından sakıncalıdır. Ancak hastanın klinik durumunun ağırlığı ve prognozu her zaman gösteren bir gösterge olmasa da değerlendirmenin yapılması yönünden gerekli görülmüştür. Akut dönemde pleji durumu gözlenmeyen parezik hastalar parezik, gözlenenler ise plejik olarak gruplandırılmıştır. Etiyolojiye göre hemorajik veya tromboembolik felç tanısı konurken anamnez ve klinik önem kazanmıştır. Tanıyı kesinleştirmek için tromboembolik hastalarda ilk gün çekilen tomografi kesin bilgi vermeyebileceğinden, ikinci veya üçüncü günden itibaren çalışmadaki tüm hastalara bilgisayarlı beyin tomografisi yapılmıştır.

Olguların herbirinden ortalama 4cc kan alınarak, santrifüj tüpüne konup, pıhtılaşmaya kadar oda ısısında bekletilmiştir. Sonra santrifüj edilerek çalışmada kullanılan serumlar elde edilmiştir.

Serum IgE seviyesi Pharmacia Diagnostics firmasının Phadezyme IgE Prist kiti ile "enzyme immuno assay" yöntemi (30) kullanılarak ölçülmüş ve serumdaki bulunan değeri KU/L cinsinden ifade edilmiştir.

İstatistiksel değerlendirmelerde grup ve subgrupların ortalamaları ve standart sapmaları geometrik olarak hesaplanmış olup, farkın önem kontrolünde t testi uygulanmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil olan 221 hastanın 116'si kadın, 105'i erkekti. Kontrol grubunda 70, tromboli grubunda 88, hemoraji grubunda 63, parezi grubunda 77, pleji grubunda ise 74 hasta bulunmaktaydı.

Kadınlarda hasta grup ve subgruplarındaki hasta sayısı, geometrik IgE ortalaması, standart sapması ve kontrol grubuna kıyasla t testi ile istatistiksel değerlendirilmesi Tablo 1'de belirtilmiştir. Aynı kriterler erkekler için Tablo 2'de gösterilmiştir. Tablo 1 ve 2'de görüldüğü gibi tüm grup ve subgmplarda geometrik IgE ortalaması kontrol grubuna nazaran istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu iki Tablo karşılaştırıldığında tüm grup ve subgmplarda geometrik IgE ortalaması erkeklerde kadınlara nazaran daha yüksek bulunmuş olup, bunun istatistiksel değerlendirilmesi Tablo 3'de izlenmektedir.

Çalışmadaki 221 hastanın geometrik IgE ortalaması 46.52 KU/L olup, bu rakam kontrol grubunda 28.04 KU/L, tromboemboli grubunda 50.81 KU/L, hemoraji grubunda 72.18 KU/L, parezi grubunda 49.02 KU/L, pleji grubunda 71.10 KU/L iken tüm nörolojik vakalarda 58.82 KU/L olarak tespit edilmiştir. Cinse ve subgruplara dağılımda en yüksek geometrik IgE ortalaması 128.64 KU/L ile hemorajik plejisi olan erkeklerde saptanırken, en düşük IgE ortalaması 31.85 KU/L ile tromboembolik parezisi olan bayanlarda izlenmiştir.

Hasta gruplarının kendi subgrupları arasındaki istatistiksel değerlendirilmesi Tablo 4'de özetlenmiştir. Burada tüm hasta gruplarında, subgruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın mevcudiyeti dikkati çekmektedir.

**Tablo 1.** Kadınlarda hasta gruplarının geometrik IgE ortalaması, standart sapması ve kontrol grubuna kıyasla t testi ile istatistiksel değerlendirilmesi

Hasta grubu	Hasta sayısı	Geometrik IgE Ortalaması	Standart Sapma	t değeri
Kontrol	42	27.23	7.44	-
Tromboembolik parezi	19	31.85	9.85	5.81'
Tromboembolik pleji	18	51.42	16.77	25.85'
Hemorajik parezi	15	51.21	20.00	22.76'
Hemorajik pleji	22	56.59	17.64	29.96'
Tüm tromboemboli	37	40.21	12.48	17.67'
Tüm hemoraji	37	54.34	17.82	32.92'
Tüm parezi	34	39.28	13.21	16.18'
Tüm pleji	40	54.20	16.62	34.16'
Tüm nörolojik vakalar	74	46.74	14.72	28.45'
Toplam	116	38.44	11.65	-

' - p&lt;0.001

**Tablo2.** Erkeklerde hasta gruplarının sayısı, geometrik IgE ortalaması, standart sapması ve kontrol grubuna kıyasla t testi ile istatistiksel değerlendirilmesi

Hasta grubu	Hasta sayısı	Geometrik IgE Ortalaması	Standart Sapma	t değeri
Kontrol	28	29.29	8.36	-
Tromboembolik parezi	33	52.74	17.85	24.12'
Tromboembolik pleji	18	76.74	27.77	17.18'
Hemorajik parezi	10	81.85	30.87	34.55'
Hemorajik pleji	16	128.64	43.95	60.88'
Tüm tromboemboli	51	60.20	20.33	31.83'
Tüm hemoraji	26	108.11	35.90	57.18'
Tüm parezi	43	58.41	20.02	29.84'
Tüm pleji	34	97.86	32.87	53.72'
Tüm nörolojik vakalar	77	73.36	24.33	95.57'
Toplam	105	57.43	18.82	-

' - p&lt;0.001

**Tablo 3.** Hasta gruplarının sayısı, geometrik IgE ortalaması, standart sapması ve iki cins arasındaki farkın t testi ile istatistiksel değerlendirilmesi

Hasta grubu	Hasta sayısı	Geometrik IgE Ortalaması	Standart Sapma	t değeri
Kontrol	70	28.04	7.68	3.01''
Tromboembolik parezi	52	43.86	14.25	64.07'
Tromboembolik pleji	36	62.81	20.86	15.85'
Hemorajik parezi	25	61.77	22.33	15.06'
Hemorajik pleji	38	79.96	25.46	39.12'
Tüm tromboemboli	88	50.81	16.48	22.14'
Tüm hemoraji	63	72.18	23.58	40.62'
Tüm parezi	77	49.02	17.40	20.13'
Tüm pleji	74	71.10	22.65	37.14'
Tüm nörolojik vakalar	151	58.82	19.04	36.38'
Toplam	221	46.52	14.69	35.83'

' - p&lt;0.001

'' - p&lt;0.01

Tablo 4. Hasta gruplarının kendi subgrupları arasındaki istatistiksel değerlendirilmesi

Hasta Grupları	KADIN		ERKEK		TOPLAM	
	N	t değeri	N	t değeri	N	t değeri
<b>Tromboembolik</b>						
Parezi-Pleji	37	16.10'	51	17.53'	88	33.63'
Hemorajik						
Parezi-Pleji	37	3.72'	26	18.45'	63	22.17'
Tüm						
Parezi-Pleji	74	16.43'	77	33.53'	151	49.9%'
Parezi						
Tromboembolik-Hemorajik	34	14.39'	43	17.43'	77	31.82'
Pleji						
Tromboembolik-Hemorajik	40	3.91'	34	25.08'	74	28.99'
Tüm						
Tromboembolik-Hemorajik	74	15.49'	77	38.61'	151	54.10'

' - p&lt;0.001

N - Hasta Sayısı

t - t testi değeri

## TARTIŞMA

Bu çalışmadaki bulgularımızda serebrovasküler hastalıklarla yüksek IgE seviyesi arasında her iki cinsten de istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı olduğu görülmüştür. Çalışmamızdaki tüm grup ve subgruplarda erkeklerin kadınlara nazaran yüksek serum IgE ortalaması göstermesi bir rastlantı değildir (Tablo 1,2).

Daha önce yapılan araştırmalarda da erkeklerde kadınlara nispeten IgE düzeyinin daha yüksek seyrettiği bildirilmiştir (4-5). Ayrıca kontrol grubumuzdaki değerler de daha önce yapılan toplum taramalarında bulunan IgE düzeyleri ile de benzerlik göstermektedir (4-5).

IgE'nin vasküler hastalıkta olası rolü son birkaç seneye kadar pek dikkat çekmemiştir. Fakat birkaç bildiride ana hatları ile birbirine bağlı iki ayrı IgE mekanizmasının allerji ve kardiyovasküler hastalıklar arasında önemli bağlantı olduğunu göstermiştir. İlk kardiyovasküler hastalıkların bazı formlarında trombosit aktivitesinde artış ve hiperkoagülabilitenin diğer bulguları bildirilmiştir (31-32). IgE'nin aracı olduğu antijenik cevap büyük bir olasılıkla mast hücreleri veya bazofiller üzerine etki ederek trombosit aktivasyonunu başlatmaktadır (33). Böyle bir aktivasyon trombosit ürünleriyle (34-35) ve belki de arteriyel düz kas hiperplazisiyle sonuçlanır (36). Bu bulgular allerjik hastalık ve kardiyovasküler hastalık arasında biyolojik bir ilişki olduğunu düşündürmektedir.

İkinci önemli mekanizma IgE'nin aracı olduğu histamin ve prostaglandin **D2**, lökotrien C4 ve **D4** gibi mast hücre ürünlerinin salgılanmasıyla ilgilidir. Aterosklerotik koroner arteri olan domuzlarda histamin verildikten sonra koroner spazmı oluşturduğu görülmüştür (24). IgE antikoruna ile sensitize edilip antijen verilen kobay kalplerinde azalan koroner akım ve kardiyak aritmi oluşturulmuş ve disfonksiyon ağırlığı salgılanan histamin miktarı ile korelasyon göstermiştir (37). İn vitro olarak kardiyak hastalığı olan hastaların koroner arterleri histamine hiperreaktif bulunmuş ve aterosklerozun varlığı bu cevaptaki artışı potansiyelize etmiştir (26). İn vivo olarak da histamin hastalarda koroner arter spazmına neden olabilmektedir (38) ve koroner spazmlı hastalara kontrol grubuna kıyasla aynı anda yapılan otopsi çalışmalarında ilgili koroner arterin adventisiasında mast hücre sayısında artış gözlenmiştir (22).

Criqui ve arkadaşları (20) son bir sene içinde miyokard infarktüsü, felç veya büyük periferik damar hastalığı geçirenlerde kontrol grubuna kıyasla yalnızca erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı derecede serum IgE düzeyinde yükselme saptamışlardır. Aynı çalışma erkeklerde serum IgE ile LDL-kolesterol seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğunu tespit etmiştir. Bu son bağlantı aterosklerotik damarda akut hadise gelişmeden IgE düzeyinin yüksek olabileceğini düşündürmektedir.

Szczeklik ve arkadaşları (21) akut miyokard infarktüsü geçirmekte olan hastalarda belli aralıklarla

serum IgE düzeyini tespit ederek belirgin bir yükselme olduğunu göstermişlerdir. Fakat üçüncü hafta sonunda ilk güne nazaran daha düşük olmakla birlikte yüksek IgE düzeyi gözlenmiştir. Her ne kadar akut myokard infarktüsünde IgE düzeyinde yükselme olduysa da bu son bulgular akut hadise gelişmeden önce IgE seviyesinin zaten yüksek olduğunu desteklemektedir.

Hastalarımızdan kan örneklerini Szczecklik'in çalışmasında da gösterdiği gibi IgE seviyesinin yüksek çıkması beklenen günlerde almamız gereksizdir. Çünkü Szczecklik'in ve Criqui'nin çalışması akut olay gelişmeden önce IgE düzeyinin zaten damarda o zamana kadar oluşmuş hasara bağlı olarak belli bir yüksek düzeye ulaştığını göstermektedir.

Bu araştırmalar doğrultusunda ele aldığımız çalışmamızda ilginç sonuçlar görülmektedir. İntraserebral hemorajili hem kadın, hem de erkek hastalarda, IgE düzeyinin tromboembolik infarkt olanlara oranla daha yüksek seyrettiğini gözledik. Bilindiği gibi olayın hemoraji ve infarkt oluşundan çok, sekeli tayin eden hemorajinin veya infarktın lokalizasyonu ve genişliği ve bunların destrükte ettiği alan olmakla birlikte genelde serebral hemorajide ciddi nörolojik sekeller kalırken serebral tromboz veya embolide ağır ve öldürücü tablolar daha seyrek (29).

Akut nörolojik tablonun ağırlığı çalışmamızda parezi ve pleji durumu ile ele alınmıştır. Pleji veya parezi oluşunu tayin eden faktör olayın ağırlığı, yaygınlığı ve bulunduğu yer ise de çalışmamızdaki serebrovasküler hadiseli hastalarımızda plejik hasta oranının hemorajik grupta (% 60.3) tromboembolik gruba (%40.9) göre daha sık olduğunu gördük. Çalışmamızda plejili hasta grubunda parezili gruba nazaran daha yüksek IgE düzeyleri saptamamız önceki çalışmaların da (20-21) desteklediği gibi IgE seviyesi yüksek olduğunda hastalığın seyrinin daha ağır olabileceğini desteklemektedir. Böylece serum IgE düzeyindeki yükseklik ile hastanın hemorajik veya plejik oluşu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon mevcut olduğu görülmektedir.

Bu bulgular çerçevesinde akut nörolojik tablo geliştiğinde hastalığın seyrini tayin etmede IgE düzeyinin yüksek olması klinisyeni uyarabilir. Ayrıca akut olay gelişmeden de IgE seviyesi damardaki hasara bağlı olarak yükselmiş olabileceğinden akut vasküler hastalıklara (serebrovasküler, kardiyovasküler) eğilimli vakaları tespit etmede serum IgE düzeyinden yararlanılabilir. Verilerimizin doğrultusunda hemorajik plejili erkek hastalar en ağır

prognoza sahiptir. En şanslı grup ise tromboembolik parezisi olan bayanlardır.

Sonuç olarak, akut serebrovasküler hastalıkta serum IgE düzeyini yüksek bulduğumuz hastalarda prognoz ve klinik gidişin daha ağır seyrettiğini gözledik. IgE seviyesi daha önceki araştırmaların da gösterdiği gibi akut serebrovasküler olay gelişmeden önce de damardaki hasara bağlı olarak yüksek olabilmektedir. Böylece yapılan çalışmalar doğrultusunda IgE düzeyi vasküler hastalıkların değerlendirilmesinde bir kriter olarak düşünülebilir. Ancak damardaki hadise ile yüksek IgE düzeyi arasındaki ilişkinin hangi safhada ortaya çıktığını ve olayın ayrıntılı fizyopatolojisini açıklayabilecek daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

### IgE in acute cerebrovascular disease

*Since recent reports have suggested an association between the serum IgE level and the vascular diseases, the serum IgE levels were investigated in 151 patients with acute cerebrovascular disease and 70 control subjects. When compared to the control patients, the males with acute cerebrovascular disease showed an increase in geometrik mean serum IgE levels as 106% in Thromboembolics; 269% in hemorrhages; 99% in paresics; 234% in plegics and 150% in all neurological cases. In females these figures were found to be 48%; 100; 44%; 72 % respectively. These associations were statistically significant ( $p < 0.001$ ). Also there was a significant difference in serum IgE levels between both sexes ( $p < 0.001$ ). These data indicate that there is a correlation between the increased serum IgE level and the malign prognosis of acute cerebrovascular disease. [Turk J Med Res 1992 10(2): 76-81]*

**KeyWords:** IgE, Acute cerebrovascular disease. Atherosclerosis

### KAYNAKLAR

1. Ishizaka K, Ishizaka T. Identification of E-antibodies as a carrier of reaginic activity. *J Immunol* 1967; 99:1187-90.
2. Johansson SGO, Bennien H, Wide L. A new class of immunoglobulins in human serum. *Immunology* 1968; 14:265-72.
3. Zetterström O, Johansson SGO. IgE concentrations measured by PRIST in patients with respiratory allergy. *Allergy* 1981;36:537-47.

4. Barbec RA, Haloner M, Lebowitz M, Burrows B. Distribution of IgE in a community population sample: Correlation with age, sex and allergen skin test reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:106-111.
5. Haldford-Strevens V, Warren P, Wong C, Manfreda J. Serum total immunoglobulin E levels in Canadian adults. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73:516-22.
6. Johansson SGO. Raised levels of a new immunoglobulin class (Ig ND) in asthma. *Lancet* 1967; 2:951-4.
7. Gleich GJ, Averbeck AJ, Swedlund HA. Measurement of IgE in normal and allergic serum by radioimmunoassay. *J Lab Clin Med* 1971; 77:690-8.
8. Jacobs D, London J, Hauri M, Merritt TG. Circulating levels of immunoglobulin E in patients with cancer. *Lancet* 1972;2:1059-62.
9. Johansson SGO, Bennich H. Antibodies to toxocara in the sera of visceral larva migrans patients: The significance of raised levels of IgE. *Clin Exp Immunol* 1969; 5:619-25.
10. Rosenberg EB, Whalen GE, Bennich H, Johansson SGO. Increased circulating IgE in a new parasitic disease - human intestinal capillariasis. *N Engl J Med* 1970; 283:1148-49.
11. Huldt G, Johansson SGO, Lantto S. Echinococcosis in northern scandinavia. *Arch Environ Health* 1973; 26:36-40.
12. Warren CPW, Tse KS. Symposium on allergic lung diseases. III serum and sputum immunoglobulin E levels in respiratory diseases in adults. *Can Med Assoc J*, 1974; 110:425-430.
13. Julilin L, Johansson SGO, Bennich H, Hogman C, Thyreson N. Immunoglobulin E in dermatosis. *Arch Derm* 1969; 100:12-6.
14. Buckley RH, Fiscus SA. Serum IgE and IgE concentrations in immunodeficiency diseases. *J Clin Invest* 1975; 55:157-60.
15. Johansson SGO, Mellbin T, Vahlquist B. Immunoglobulin levels in Ethiopian preschool children with special reference to high concentrations of immunoglobulin E (Ig ND). *Lancet* 1968; 1:1118-21.
16. Beng T, Johansson SGO. Immunoglobulin levels during childhood with special regard to IgE. *Acta Paediat Scand* 1969;58:513-24.
17. Bazalar M, Orgel HA, Hamburger RN. Genetics of IgE and allergy serum IgE levels in twins. *J Allergy Clin Immunol* 1974;54:288-304.
18. Kjellman NIM. Predictive value of high IgE levels in children. *Acta Paediat Scand* 1976; 65:465-71.
19. Spry CJF, Davies J, Tai PC, Olsen EGJ, Oakley CM, Goodwin JF. Clinical features of fifteen patients with the hyper-eosinophilic syndrome. *Quar J Med* 1983; 205:1-22.
20. Criqui MH, Lee ER, Hamburger RN, Kauber MR, Coughlin SS. IgE and cardiovascular disease. *Am J Med* 1987; 82:964-8.
21. Szczeklik A, Sladek K, Szczerba A, Dropinski J. Serum immunoglobulin E response to myocardial infarction. *Circulation* 1988;77:1245-49.
22. Forman MB, Oates JA, Robertson D, Robertson RM, Roberts LL, Virmanis R. Increased adventitial mast cells in a patient with coronary spasm. *N Engl J Med* 1985; 313:1138-41.
23. Pomerance A. Periarterial mast cells in coronary atheroma and thrombosis. *J Pathol Bacteriol* 1958; 76:55-62.
24. Shimokawa H, Tomoika H, Nabeyama S, Yamamoto N, Araki H, Nakamura M. Coronary artery spasm induced in atherosclerotic miniature swine. *Science* 1983; 221:560-2.
25. Kalsner S, Richards R. Coronary arteries of cardiac patients are hyperreactive and contains stores of amines: Mechanism for coronary spasm. *Science* 1984; 223:1435-37.
26. Ginsburg R, Bristow MR, Davies K, Dibiase A, Billingham ME. Quantitative pharmacologic response of normal and atherosclerotic isolated human epicardial coronary arteries. *Circulation* 1984; 69:430-40.
27. Bristow MR, Cubicciotti R, Ginsburg R, Stinson B, Johnson C. Histamine mediated adenylate cyclase stimulation in human myocardium. *Mol Pharmacol* 1988; 21:671-9.
28. Needleman P, Kullhami PS, Raz A. Coronary tone modulation: Formation and actions of prostaglandins, endoperoxides and thromboxanes. *Science* 1977; 195:409-12.
29. Aktin E. *Nöroloji*. Istanbul, Sanal Matbaacılık, 2. baskı 1981; 85-109.
30. *Pharmaca Diagnostics: Phadezyme IgE Prist*, Sweden, Tandahls Tryckeri 1982; 1-8.
31. Wu KK, Hoah JC. A new method for the quantitative detection of platelet aggregates in patients with arterial insufficiency. *Lancet* 1974; 11:924-6.
32. Wilhelmssen L, Svardsudd K, Korsan-Bengsten K. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984;311:501-5.
33. Knauer KA, Lichtenstein LM, Adkinson NF, Fish JE. Platelet activation during antigen induced airway reaction in asthmatic subjects. *N Engl J Med* 1981; 304:1404-7.
34. Gresele P, Todisco T, Merante F, Menci GG. Platelet activation and allergic asthma (letter). *N Engl J Med* 1982; 306:549.
35. Traletti S, Marmaggi S, Dardes N. Circulating platelet aggregates in respiratory diseases: Differences between arterial and venous blood in cold asthmatic patients. *Respiration* 1984; 46:62-3.
36. Morley J, Sanjar S, Page CP. The platelet in asthma. *Lancet* 1984; 11:1142-44.
37. Levi R, Zavecz JH, Ovary Z. IgE mediated cardiac hypersensitivity reactions: An experimental model. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1978; 57:529-34.
38. Ginsburg R, Bristow MR, Kantrowitz N. Histamine provocation of clinical coronary artery spasm. Implications concerning pathogenesis of variant angina pectoris. *Am Heart J* 1981; 102:819-22.