

일부공단지역에 거주하는 성인남성의 알레르기 반응과 산화손상에 대한 연구

기영선 · 민진영* · 유홍식 · 백도명†

서울대학교 보건대학원, *보건환경연구소
(2008. 1. 18. 접수/2008. 3. 10. 채택)

The Relationship Between Allergic Responses and Oxidative Stress Among Male Adults in an Industrial Area

Youngsun Ki · Jin-young Min* · Hongsik Yoo · Domyung Paek†

Department of Environmental Health School of Public Health and Institute of Health and Environment,
Seoul National University

*Institute of Health and Environment, Seoul National University

(Received January 18, 2008/Accepted March 10, 2008)

ABSTRACT

Allergic diseases have been dramatically increased over recent years, especially in industrialized countries. Oxidative stress has been believed to play a significant role in the occurrence of the allergic inflammatory responses. Although previous studies concerning oxidative stress and systemic inflammation have been reported, few data is available, and other allergic diseases, except for asthma, are hardly studied about the association with oxidative stress. This study evaluated the relationship between allergic disease and Malondialdehyde (MDA) as an indicator of oxidative stress. The study population was 197 male adults living in an industrial area. The ISAAC questionnaire was used to confirm wheezing and rhinitis, and atopy was evaluated by skin prick test. MDA was analyzed by spectrophotometer. To examine bronchial hyperresponsiveness (BHR), methacholine test was performed, and the index of bronchial responsiveness (BR index) was calculated. We used multivariate logistic regression model and general linear model with SAS program. We found significant associations of MDA with brindex ($p=0.023$), rhinitis ($p=0.016$), atopy ($p=0.03$), adjusted by age, smoking, and body mass index (BMI). On the contrary, there was no significant difference of MDA with the status of asthma. Our result suggests that oxidative stress may play a major role in the occurrence of allergic response in male adults.

Keywords: oxidative stress, bronchial hyperresponsiveness, rhinitis, skin prick test

I. 서 론

최근 많은 연구들에서 알레르기 질환(알레르기성 비염, 알레르기성 천식, 아토피피부염)의 유병율이 증가하고 있으며, 특히 산업화된 도시일수록 알레르기 질환이 증가하였다.^{1,2)} 대기오염연구 관련 세계 다른 지역에서의 역학연구들의 연구결과에 따르면 오염물질의 농도에 따라 알레르기 질환이 증가함을 보였으며,³⁾ 단일 오염물질노출보다는 더 독성이 높은 오염물질에 노출되

었다.³⁾ 또한 천식은 대기오염과 밀접한 관련을 보이며 천식환자 내원에 영향을 주며,⁴⁾ 호흡기 질환 등을 가진 환자가 있는 가정의 경우 오염물질의 위해도가 더욱 가중될 수 있다.⁵⁾

산화손상은 면역학적 장애를 일으키며, 여러 가지 알레르기 질환(천식, 비염, 아토피피부염)의 발생기전에 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌다.⁶⁾ 이는 대기오염, 흡연노출에 의해 생길 수 있으며 염증의 결과로서 나타나며,⁷⁾ 염증반응은 외부 감염원인(알러젠의 종류와 바이러스)에 의해 감염 또는 세포손상을 통해 일어난다.⁸⁾ 따라서 기도에 영향을 주어 고유의 면역시스템 상호작용을 통해 세포염증을 더 악화시키고 산화손상을 일으키게 된다.¹⁾

천식은 만성기도염증의 질환으로 천식이 심한 아이들

†Corresponding author: Department of Environmental Health School of Public Health and Institute of Health and Environment, Seoul National University
Tel: 82-2-740-8886, Fax: 82-2-743-8240
E-mail : paekdm@snu.ac.kr

일수록 강한 산화손상이 나타나며, 천식을 가진 환자와 아이들을 대상으로 연구된 경우가 많았다.^{9,10} 알레르기성 비염은 천식과 비슷한 과정을 통해 발생하며 알레르기 물질에 노출됐을 때 환경요소로서 유전적인 역할이 영향을 줄 수 있다. 또한, 알레르기성 비염의 산화손상은 ROS의 형성에 의해 나타나며 GSTs는 ROS로부터 세포들을 보호하였다.¹¹ 아토피피부염과의 연관성을 비교한 결과 산화손상지표인 8-OhdG의 수준이 높아졌으며, 피부알레르기 양성반응인 사람들과 산화손상지표인 MDA(Malondialdehyde)간에 서로 연관성이 있었다.¹² 또한, 아토피 피부염을 가진 아이들의 뇨에서 8-OhdG와 아토피피부염과 연관성이 있었다.¹³

기존의 연구가 산화손상과 알레르기 질환 중 주로 알레르기성 천식에 관해서만 수행되어졌으며 산화손상과 다른 알레르기 질환과의 연관성에 관한 연구는 상당히 미흡하다. 또한 아이들과 환자들을 대상으로만 연구가 이루어졌으며,^{9,10,12-14} 남성이 여성에 비해 알레르기 질환에 더 민감하였다.¹⁵⁻¹⁷ 따라서 본 연구는 일부 공단지역에 거주하는 남성들을 대상으로 알레르기 질환과 산화손상 지표와의 연관성을 조사하였다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구대상

18세에서 60세까지의 197명의 일부공단지역에 거주하는 남성주민을 대상으로 메타콜린 흡입유발시험, 뇨에서 MDA(Malondialdehyde) 분석, 피부단자시험(skin prick test), 구조화된 설문조사 등을 시행하였다. 연령별로 18세에서 40세까지의 청년층은 92명(46.70%), 그리고 40세 이상의 장년층은 105명(53.3%)이었다. 총 연구 대상자들의 평균연령은 40.06세이었다.

2. 연구방법

1) 메타콜린 흡입유발시험

본 연구에서 메타콜린 흡입유발시험자료는 메타콜린 부하 검사방법을 이용하여 Bronchial responsiveness index 일부 수정하여 이용하였다. 본 검사의 시험방법은 메타콜린 검사 전에 폐기능 검사 후 DeVilbiss 646 nebulizer를 이용하여 생리식염수를 에어로졸상태로 만든 후 SM-1 Dosimeter와 8350compressor를 사용하여 5회 흡입하게 한 후 2분 후 3회에 걸쳐 FEV₁을 측정하여 3회 측정하여 가장 높은 수치를 보이는 값을 기초값(Baseline)으로 설정하였다. 식염수를 흡입한 후 측정된 FEV₁ 값이 기본 폐기능 검사의 FEV₁ 값의 15% 이상 떨어지면 기관지과민성 양성으로 판정하

였다. 그렇지 않은 경우에는 같은 방법으로 2.5 mg/ml, 6.25 mg/ml, 12.5 mg/ml, 25 mg/ml 농도의 메타콜린 분무액을 흡입하게 한 후 FEV₁을 측정하여 각 단계의 FEV₁ 값이 Baseline과 비교하였다. FEV₁이 기초값의 80% 미만이거나 흉부압박감 및 호흡곤란을 호소하는 경우엔 기관지과민성 양성으로 판단하여 검사를 중단하고 기관지 확장제를 흡입하게 하여 FEV₁이 기초값의 80% 이상으로 회복되는 것을 확인한 후 다른 검사를 받거나 귀가하도록 조치하였다. 기본 baseline 값은 saline 흡입 전 폐기능 수치와 흡입 후 수치 중 가장 큰 값을 기준으로 하였으며 메타콜린 부하 검사를 실시하기 전에 심한기도폐쇄(FEV₁ 값이 60% 미만)인 경우 검사하지 않는다. 이들은 검사당시 일초간 노력성호기량이 추정정상치의 64-152%로 메타콜린 기관지 유발검사를 시행하기에 적합한 경우들이었다. 메타콜린 검사값은 연속변수화 하기 위하여 Bronchial Responsiveness index로 변환하였다. BRindex(Bronchial responsiveness index)는 최종 부하농도와 그 부하단계에서의 FEV₁ 감소치를 다음의 수식 $\log_{10}\{\% \text{fall of FEV}_1 / \log_{10}(\text{last concentration of methacoline} + 0.3)\}$ 에 대입하여 변환한 값으로 오차항의 정규성에 대한 가정을 만족한다.

2) MDA 분석

MDA(Malondialdehyde) 분석은 소변시료를 해동하여 충분히 흔들어진 다음 75 l에 0.8% TBA(Thiobarbituric acid) 170 l, 10% TCA(Trichloroacetic acid) 75 l를 가하여 95°C에서 1시간 가열 후 흐르는 물에 5분간 식힌 후 n-부탄올 1 ml를 가하고 충분히 흔들여 주었다. 10,000 g에서 5분간 원심분리 후 상층액 900 ml를 취하여 spectrophotometer(Amersham Ultrospec 2100pro)로 532 nm에서 흡광도를 측정하였다. 데이터의 신뢰도를 높이기 위해 위 과정을 3회 반복하였다. 분석표준물질에 Malonaldehyde·bis(dimethylcetal)를 사용하였다.

3) 피부단자시험

피부단자시험은 환자에게 직접 시행하는 체내검사로 원인 항원에 대한 피부반응을 보는 방법이며 짧은 시간 안에 환자에 비침습적 방법으로 원인항원을 검색할 수 있어 널리 사용되고 있다. 집먼지 진드기 항원을 포함한 16종 주요 흡입항원을 사용하여 시행하였고 히스타민과 생리 식염액을 각기 양성과 음성 대조치로 사용하였다. 단자 시행 15분 후에 판독하였으며 팽진의 장경과 단경을 측정하여 그 합을 2로 나누어 결과로

사용하였고 각 항원에 대한 양성여부는 팽진이 3 mm 이상이면서 히스타민에 대한 팽진과 같거나 큰 경우를 양성으로 판정하였다. 피부단자 시험에서는 12가지의 항원(D. farinae(Mite I), D. pteronyssinus(Mite II), Moulds I, Moulds II, Grasses, Cockroach, Trees I (early blossoming), Trees II(mid-blossoming), Mugwort, Giant ragweed, Dog epith, Cat epith)을 사용하였다.

4) 설문조사: 알레르기 질환

설문조사를 통하여 연구대상의 성별, 나이 등의 기본적인 인구통계학적인 변수와 건강행동에 관한 변수를 조사하였고 알레르기 질환 및 증상에 대해 조사하였다.

천식증상은 소아과학회서 번역한 ISAAC의 표준화된 설문지를 이용하여 조사하였으며 설문지에서 천식증상을 묻는 3가지 항목(쌽쌽소리유무/지난 12개월 동안 운동중 또는 운동후 쌽쌽소리유무/지난 12개월 동안 감기, 폐렴이 아니면서 가래 나오지 않는 마른기침 유무)중 2가지 이상에서 예로 답을 한 경우 천식증상이 있는 것으로 분류하였으며 비염의 경우 지금까지 감기나 독감을 앓고 있지 않은데도 재채기 또는 코막힘 증상을 보인 적이 있는 경우 예로 답을 한 경우 비염증상이 있는 것으로 분류하였다.

5) 통계처리

대상군의 일반적 특성으로 연령, MDA, BRindex의 평균을 구했으며, 흡연여부, 알레르기 질환 증상은 빈도수를 비교하였다. MDA의 경우 정규성을 띄지 않아 log 변환하였으며, 기관지 과민성은 BRindex를 구하였다. BRindex는 $\log_{10}(\% \text{fall of FEV}_1 / \log_{10} \text{last concentration of methacoline} + 2)$ 에 대입하여 변환한 값으로 오차항의 정규성에 대한 가정을 만족하였다. 피부단자 시험결과는 아토피피부염의 한가지 진단방법으로 사용한 것이므로 피부단자양성/음성으로 구분하였으며, 피부단자 양성을 아토피피부염이 있는 것으로 간주하여 분석하였다. 분석모델에서 산화손상지표인 MDA와 알레르기 질환의 기여도는 General Linear Model 분석방법을 적용하였으며, 각 모델에서 혼란변수는 이전 연구에 MDA와 관련있다고 알려진 연령과 흡연을 이용하여 보정하였다.¹⁸⁾ 모든 통계 값은 P값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판단하였으며 통계 분석은 SAS 프로그램(version 8.2)을 사용하였다.

III. 연구결과

메타콜린 검사값은 연속 변수화시킨 BRindex의 평균

은 0.618이며 \log_{10} MDA는 -0.539로 나타났다. 연구대상자의 평균연령은 40.06세이며 BMI는 평균 23.66 kg/m^2 이고 알레르기 증상여부 관련 설문결과 비염증상이 있는 사람이 93명(50%), 천식증상이 있는 사람은 18명(9.89%)이고, 피부단자결과 양성인 사람은 88명(45.13%)으로 나타났다. 흡연의 경우 현재 흡연이 94명(54.97%), 현재 비흡연이 77명(45.03%)이었다(Table 1).

MDA와의 흡연여부 및 알레르기 질환과의 연관성을 단순 비교하여 보았다. 그 결과 흡연은 MDA와 연관성을 나타내었고 알레르기 질환들은 연관성을 보이지 않

Table 1. General characteristics of subjects

Variables	Mean or N(SD or %)
Age(year)	40.06(9.60)
MDA*	-0.539(0.296)
BRindex	0.618(0.317)
Smoking	
Yes	94(54.97)
No	77(45.03)
Allergic Rhinitis	
Yes	93(50.00)
No	93(50.00)
Allergic Asthma	
Yes	18(9.89)
No	164(90.11)
Atopy**	
Yes	88(45.13)
No	107(54.87)

* : $\log(\text{MDA})$.

Table 2. The Mean of MDA's, according to related variables

Variables	N	Mean	SD	Min	Max
Smoking*					
Yes	94	-0.519	0.310	-1.101	0.608
No	77	-0.571	0.240	-1.114	0.039
Rhinitis					
Positive	93	-0.488	0.313	-1.533	0.608
Negative	93	-0.590	0.264	-1.111	0.232
Asthma					
Positive	18	-0.483	0.333	-1.010	0.090
Negative	164	-0.546	0.299	-1.533	0.608
Atopy					
Positive	107	-0.476	0.286	-1.114	0.608
Negative	88	-0.614	0.298	-1.533	0.247

*p<0.05.

Table 3. Multivariate analysis of risk factor for MDA

Variables	Estimate	SE	P-value
Brindex	0.134	0.063	0.034
Age	0.012	0.002	<0.000
Smoking			
No	-0.049	0.039	0.213
Yes	-	-	-
Rhinitis			
Positive	0.099	0.040	0.014
Negative	-	-	-
Age	0.012	0.002	<0.000
Smoking			
No	-0.048	0.040	0.237
Yes	-	-	-
Asthma			
Positive	-0.015	0.071	0.837
Negative	-	-	-
Age	0.012	0.002	<0.000
Smoking			
No	-0.055	0.041	0.182
Yes	-	-	-
Atopy			
Positive	0.094	0.042	0.027
Negative	-	-	-
Age	0.011	0.002	<0.000
Smoking			
No	-0.048	0.041	0.240
Yes	-	-	-
BMI	0.005	0.008	0.491

있었다(Table 2). 따라서 연관성 있는 설명변수들을 보정하여 분석하여 보았다.

기관지과민성과 피부단자시험결과, 그리고 알레르기 질환과 산화손상과의 연관성을 보정하여 보았다. 산화손상과 알레르기질환과의 관련성에 있어서, MDA가 증가할수록 BRindex가 증가하는 강한 연관성을 나타내었다($p=0.034$). 비염($p=0.014$)과 알레르기성 피부질환($p=0.027$)도 비슷한 결과를 보였다. 그러나 천식의 경우는 MDA와의 연관성이 없는 것으로 나타났다(Table 3).

IV. 고 찰

본 연구는 일부공단지역에 거주하는 남성을 대상으로 알레르기 질환과 산화손상의 관련성을 보고자 실시하였다. 알레르기 질환은 BRindex, 천식증상, 비염증상,

피부단자시험의 결과를 이용하였고 산화손상으로 MDA를 이용하여 알레르기 질환과 산화손상 지표와의 관련성을 조사하였다. 최종모델에서 BRindex, 비염, 피부단자결과는 MDA와 관련이 있는 것으로 나타났으며, 이는 산화손상이 알레르기 질환과 연관성이 있는 것으로 사료된다. 환경에 의해서 생길 수 있는 질환으로 아토피의 경우 대기오염에 노출된 사람들에게서 증가될 수 있었다.²¹⁾ 또한 천식과 MDA도 마찬가지로 대기환경의 영향을 받으며,²²⁾ MDA가 증가할수록 알레르기 질환이 증가한다고 알려졌다.¹²⁾ 다시 말해, 대기오염으로 인해 산화손상이 일어날 수 있고 이로 인해 기도 염증 및 알레르기 질환이 발생할 수 있다.²³⁾ 남성이 알레르기 질환이 더 많은 이유는 여성의 경우 집에 머무는 시간이 많고 남성의 경우 외부에 있는 경우가 많아 여성이 민감하지만 실제 노출은 남성이 더 많아 남성에게서 알레르기 질환의 발생이 높은 것으로 알려져 있다.²⁴⁾

기존연구는 알레르기 질환 중 천식과 산화손상과의 연관성을 보는 연구가 대부분이었으며,^{9,19,20)} MDA의 경우 천식,^{10,25)} 그리고 기관지과민성²⁶⁾과의 연관성을 본 연구들이 있다. 그러나 비염이나 피부알레르기과 같은 다른 알레르기 질환과 산화손상과의 관련성에 관한 연구는 주로 환자 중심연구가 진행되었으며, 특히 국내 연구는 거의 보고되어 있지 않다.

산화손상은 체내산화제(oxidant)의 생성과 자연적인 항산화 작용의 균형이 깨짐으로서 세포를 상하게 하거나 염증성질환 발생에 결정적인 역할을 할 수 있다.¹³⁾ 산화손상지표인 MDA는 알레르기 질환과 상당히 관련성이 있으며,⁷⁾ 알레르기 질환이 있는 사람들은 MDA가 높고,^{10,12)} 산화손상방지지표인 GST(glutathione S transferase)는 낮게 나타났다.^{10,11)} 이들의 관계는 어떤 자극에 의해 Lipid peroxidation의 수준이 높아짐에 따라,²⁷⁾ ROS(reactive oxidative stress)의 활동으로 생성되는 MDA가 높아지고 GST가 낮아짐으로서 산화작용의 균형이 깨져 알레르기 질환이 발생하게 되는 것으로 알려져 있다. 즉, 산화손상은 세포염증을 악화시키고,¹⁾ 면역학적 장애를 일으키고, 알레르기 질환의 발생에 중요한 역할을 하며 기도염증을 유발하는 특징을 가진다.¹¹⁾

천식과 같은 알레르기 질환이 유발되는 기전에 관해서는 아직 확실하게 밝혀지지 않았지만 유전, 발달인자 및 환경적 요인들이 중요한 원인으로 추측되고 있다. 천식에 의한 염증반응은 정상적인 신체대사의 산물이지만 산화손상으로 인하여 조직에 손상을 초래하는 유리라디칼(free radical)이며, 주된 원인은 기도에서 염증 세포이었다.²⁸⁻³¹⁾ 본 연구에서 천식의 지표로 사용되는

Brindex는 산화손상과 연관이 있는 것으로 나타났는데 이는 기도 염증으로 야기된 산화손상이 기관지 과민성을 자극하여 알레르기 질환의 발생에 관여하는 것으로 사료된다.^{26,32)} 기관지과민성은 알레르기 비염과도 연관성을 보이며,³³⁾ 성인과 아이들에게서 기관지성 천식으로 발전될 위험성을 증가시켰다.³²⁾ GSTP1 polymorphism은 enzyme 활성과 ROS methabolism에 관여하는데 산화손상으로 인해 GSTP1의 이 감소하여 enzyme 활성과 ROS methabolism이 저하되어 알레르기성 비염의 발생 위험을 높이고, 염증으로 인한 ROS 생성을 통해 산화손상과 관련이 있었다.¹¹⁾ 아토피성피부염, 두드러기, 건선처럼 알레르기성, 염증성 피부질환 또한 산화손상에 의해 야기될 수 있다.³⁵⁾ 알레르기성 피부질환을 가진 사람들에게서 기도염증이 증가될 수 있으며, 환경 중 산화성 독성물질로 인해 산화손상이 일어났음을 확인하였다.^{36,37)} 따라서 천식, 비염, 피부알레르기는 모두 비슷한 경로를 통해 발생하며 이것은 염증으로 인해 야기된 산화손상이 알레르기 질환의 발생에 관여한다는 것이다.

본 연구는 일반인구를 대상으로 알레르기 질환과 산화손상의 관련성을 조사하였으며, 알레르기 질환 중 비염, 아토피피부염, 그리고 BRindex가 MDA와 유의한 관련성을 보였다. 본 연구가 단면연구이고, 특정 집단을 조사대상자로 선정하였기 때문에 결과의 우연성과 일반화하는데 어려움이 있다. 또한 천식이나 비염 같은 알레르기 질환을 의학적 진단이 아닌 설문증상으로 구분하였기 때문에 천식의 경우 다른 연구와 달리 관련이 없는 것처럼 보인 것으로 사료된다. 이러한 제한점들이 본 결과를 해석함에 있어 고려되어야 할 것이다.

V. 결 론

본 연구는 일부 공단지역 성인남성의 알레르기 증상과 산화손상과의 연관성을 알아보려고 하였다. 대상자들의 산화손상 지표인 MDA는 BRindex(p=0.023), 비염(p=0.016), 그리고 아토피피부염 (p=0.03)와 통계적으로 유의한 관련성을 보였으며, 이러한 결과는 산화손상이 천식 뿐 아니라 알레르기성 비염이나 피부 증상의 발생기전에 중요한 역할을 하는 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Bonay, M. and Aubier, M. : Air pollution and allergic airway diseases. *Medical Science*, **23**(2), 187-192,

2007.
 2. Salvi, S. : Pollution and allergic airways disease. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, **1**(1), 35-41, 2001.
 3. Jakab, G. J., Hmieleski, R., Zarba, A., Hemenway, D. R. and Groopman, J. D. : Respiratory aflatoxicosis: suppression of pulmonary and Systemic Host Defenses. *Toxicology and Applied Pharmacology* **125**(2), 198-205, 1994.
 4. Seo, W. H., Chang, S. S. and Kwon, H. J. : Concentration of air pollutants and asthma in Taejon City. *Korean Journal of Environmental Health*, **26**(2), 80-90, 2000.
 5. Moon, K. W., Byeon, S. H., Choi, D. W., Lee, E. I., Oh, E. H. and Kin, Y. W. : Risk assessment of aldehydes in some residential indoor air included atopy patient's homes. *Korean Journal of Environmental Health*, **32**(1), 19-26, 2006.
 6. Animal Health Trust, Park, L. and Kentford, Suffolk : The role of oxidative stress in an equine model of human Asthma. *Communications in Free Radical Research*, **11**(2), 46-52, 2006.
 7. Russell, P., Bowler, M. D., PhD, James, D. and Crapo M. D. : Oxidative stress in allergic respiratory diseases. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **110**(3), 349-356, 2002.
 8. Ahn, R. M. : Effects of natural Extracts on COX-1 and COX-2 mRNA expression on UVB-induced skin inflammation in C57BL/6 mouse. *Korean Journal of Environmental Health*, **32**(6), 566-570, 2006.
 9. Nickel, R., Haider, A., Sengler, C., Lau, S., Niggemann, B., Deichmann, K. A., Wahn, U. and Heinzmann A. : MAS-Study group. : Association study of Glutathione-S-transferase P1(GSTP1) with asthma and bronchial hyper-responsiveness in two German pediatric populations. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, **16**, 539-541, 2005.
 10. Ercan, H., Birben, E., Evrim, A. D., Keskin, O., Karaaslan, C., Ozge, U. S., Raziye Dut, C., Sackesen, C., Besler, T. and Kalayci, O. : Oxidative stress and genetic and epidemiologic determinants of oxidant injury in childhood asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **118**(5), 1097-1104, 2006.
 11. Chung, Y. S., Cha, H. E., Kang, I. G., Hwang, Y. J. and Kim, S. Y. : Polymorphism at the glutathione S-transferase P1 locus in Korean patients with perennial allergic rhinitis. *American Journal of Rhinology*, **20**(6), 648-651, 2006.
 12. Atambay, M., Karabulut, A. B., Aycan, O. M., Kilic, E., Yazar Saraymen, R. and Karaman, U. : Nilgundaldal. Dust-mites:Effect on lipid peroxidation. *The National Medical Journal of India*, **19**(2), 73-75, 2006.
 13. Omata, N., Tsukahara, H., Ito, S., Ohshima, Y., Yasutomi, M., Yamada, A., Jiang, M., Hiraoka, M.,

- Nambu, M., Deguchi, Y. and Mayumi, M. : Increased oxidative stress in childhood atopic dermatitis. *Basic Life Sciences*, **69**, 223-228, 2001.
14. Nadeem, A., Chhabra, S. K., Masood, A. and Raj, H. G. : Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **111**(1), 72-78, 2003.
 15. Melén, E., Kere, J., Pershagen, G., Svartengren, M. and Wickman, M. : Influence of male sex and parental allergic disease on childhood wheezing: role of interactions. *Clinical & Experimental Allergy*, **34**(6), 839-844, 2004.
 16. Shaheen, S. O., Hines, M., Newson, R. B., Wheeler, M., Herrick, D. R. M., Strachan, D. P., Jones, R. W., Burney, P. G. J. and Henderson, A. J. : Maternal testosterone in pregnancy and atopic outcomes in childhood. *Allergy* **62**(1), 25-32, 2007.
 17. Möhrenschrager, M., Schäfer, T., Huss-Marp, J., Eberlein-König, B., Weidinger, S., Ring, J., Behrendt, H. and Krämer, U. : The course of eczema in children aged 57 years and its relation to atopy: differences between boys and girls. *British Journal of Dermatology*, **154**(3), 505-513, 2006.
 18. Lykkesfeldt, J. : Malondialdehyde as biomarker of oxidative damage to lipids caused by smoking. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, **380**(1-2), 50-58, 2007.
 19. Martin, J. : Asthma, Airway Biology, and Allergic Rhinitis in AJRCCM2000. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **164**, 1559-1580, 2001.
 20. Corradi, M., Rubinstein, I., Andreoli, R., Manini, P., Caglieri, A., Poli, D., Alinovi, R. and Mutti, A. : Aldehydes in exhaled breath condensate of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **167**, 1380-1386, 2003.
 21. Boutin-Forzano, S., Hammou, Y., Gouitaa, M. and Charpin, D. : Air pollution and atopy. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*, **37**(1), 11-16, 2005.
 22. Sorensen, M., Daneshvar, B., Hansen, M., Dragsted, L. O., Hertel, O., Knudsen, L. and Loft, S. : Personal PM2.5 exposure and markers of oxidative stress in blood. *Environmental Health Perspectives*, **111**(2), 161-166, 2003.
 23. Lee, Y. L., Gilliland, F. D., Wang, J. Y., Lee, Y. C. and Guo, Y. L. : Associations of FcεpsilonR1beta E237G polymorphism with wheezing in Taiwanese schoolchildren. *Clinical and Experimental Allergy*, **38**(3), 413-420, 2008.
 24. Lee, Y. L., Li, C. W., Sung, F. C., Yu, H. S., Sheu, H. M. and Guo, Y. L. : Environmental factors, parental atopy and atopic eczema in primary-school children: a cross-sectional study in Taiwan. *The British Journal of Dermatology*, **157**(6), 1217-1224, 2007.
 25. Jacobson, G. A., Yee, K. C. and Ng, C. H. : Elevated plasma glutathione peroxidase concentration in acute severe asthma: comparison with plasma glutathione peroxidase activity, selenium and malondialdehyde. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, **67**(4), 423-430, 2007.
 26. Cheng, Y. K., Tsai, M. H., Lin, C. D., Hwang, G. Y., Hang, L. W., Tseng, G. C., Shen, P. S. and Chang, W. C. : Oxidative stress in nonallergic nasal polyps associated with bronchial hyperresponsiveness. *Allergy*, **61**(11), 1290-1298, 2006.
 27. Nielsen, F., Mikkelsen, B. B., Nielsen, J. B., Andersen, H. R. and Grandjean, P. : Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. *Clinical Chemistry*, **43**(7), 1209-1214, 1997.
 28. Calhoun, W. J., Reed, H. E., Moest, D. R. and Stevens, C. A. : Enhanced superoxide production by alveolar macrophages and air-space cells, airway inflammation, and alveolar macrophage density changes after segmental antigen bronchoprovocation in allergic subjects. *The American Review of Respiratory Disease*, **145**, 317-325, 1992.
 29. Demoly, P., Vachier, I., Pene, J., Michel, F. B., Godard, P. and Damon, M. : IgE produces monocyte superoxide anion release: correlation with CD23 expression. Comparison of patients with asthma, patients with rhinitis, and normal subjects. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **93**, 108-116, 1994.
 30. Sanders, S. P., Zweier, J. L., Harrison, S. J., Trush, M. A., Rembish, S. J. and Liu, M. C. : Spontaneous oxygen radical production at sites of antigen challenge in allergic subjects. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **151**, 1725-1733, 1995.
 31. Vachier, I., Chanez, P., Le Doucen, C., Damon, M., Descomps, B. and Godard, P. : Enhancement of reactive oxygen species formation in stable and unstable asthmatic patients. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*, **7**, 1585-1592, 1994.
 32. Baraldi, E., Ghio, L., Piovan, V., Carraro, S., Giovannini, C., Barues, P. J. and Montuschi, P. : Increased exhaled 8-isoprostane in childhood asthma. *Chest*, **124**(1), 25-31, 2003.
 33. Foresi, A., Leone, C., Pelucchi, A., Mastropasqua, B., Chetta, A., D'Ippolito, R., Marazzini, L. and Olivieri, D. : Eosinophils, mast cells, and basophils in induced sputum from patients with seasonal allergic rhinitis and perennial asthma: relationship to methacholine responsiveness. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **100**(1), 58-64, 1997.
 34. Cuttitta, G., Cibella, F., La Grutta, S., Hopps, M. R., Bucchieri, S., Passalacqua, G. and Bonsignore, G. : Non-specific bronchial hyper-responsiveness in children with allergic rhinitis: Relationship with the atopic status. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, **14**(6), 458-463, 2003.

35. Okayama, Y. : Oxidative stress in allergic and inflammatory skin diseases. Current drug targets. *Inflammation and Allergy*, 4(4), 517-519, 2005.
36. Spiteri, M. A., Bianco, A., Strange, R. C. and Freyer, A. A. : Polymorphisms at the glutathione S-transferase, GSTP1 locus: a novel mechanism for susceptibility and development of atopic airway inflammation. *Allergy*, 55, 15-20, 2000.
37. Wright, R. J., Cohen, R. T. and Cohen, S. : The impact of stress on the development and expression of atopy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 5(1), 23-29, 2005.