

# Ağır Astımda Serum Periostin ve IL-13 Düzeylerinin Kan Eozinofilisini Belirlemedeki Etkinlikleri

Effectiveness of Serum Periostin and IL-13 Levels in Determining Blood Eosinophilia in Severe Asthma

Murat Türk

Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Alerji-İmmünoloji Kliniği, Kayseri, Türkiye

## ABSTRACT

**Introduction:** Blood eosinophil levels show daily fluctuations and can be effected by various stimuli. This study aims to investigate two potential biomarkers that can be used to determine severe asthma phenotypes with eosinophilia, were investigated.

**Methods:** This study was carried out by data analysis of the study findings with clinical trial registration number NCT03563521. For this study, the demographic information of the patients, the blood eosinophil, IL-13, and periostin levels were obtained from the cohort of patients with severe asthma. The blood eosinophil levels of the stable and attack periods and serum IL-13 and periostin levels were shown as the mean (IQR) and the correlation between them was investigated.

**Results:** A total of 76 patients with a mean age of  $45.9 \pm 11.05$  and of which 67 (87%) were women, included in the study. Thirty-six (47%) of the patients had at least one perennial allergen sensitivity and 19 (25%) were under long-term systemic steroid (LTSS) treatment. Stable period blood eosinophil, serum IL-13 and periostin levels were found as 316 (130-420) cells/mL, 13.1 (0-26.1) pg/mL and 7194 (5520-9385) pg/mL, respectively. A significant correlation was observed between the blood eosinophil number and percentage and periostin levels in both stable and attack periods ( $p=0.003$ ,  $r=0.364$ ;  $p=0.002$ ,  $r=0.368$ , respectively). It was observed that this correlation was stronger in patients without atopy or who did not receive LTSS, and the correlation was lost in the presence of atopy or LTSS. No relationship was found between IL-13 and stable and attack periods blood eosinophil levels.

**Conclusion:** Serum periostin is a biomarker that can be used to show the blood eosinophilia level in patients with severe asthma. Care should be taken for this purpose in patients with atopy and/or under long-term systemic steroid therapy.

**Key words:** Severe asthma, eosinophilia, periostin, interleukin-13.

## ÖZET

**Giriş:** Kan eozinofil düzeyi sıklıkla değişkenlik göstermektedir ve düzeyleri pek çok farklı faktörden etkilenebilmektedir. Bu çalışmada eozinofili ile giden ağır astım fenotiplerinin belirlenmesinde kullanılabilecek iki potansiyel biyobelirtecin eozinofili varlığı ve düzeyini belirlemedeki etkinliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** Bu çalışma NCT03563521 clinical trial kayıt numaralı çalışma bulgularının alt veri analizi yapılarak gerçekleştirilmiştir. Hepsisi ağır astım tanılı hasta kohortundan bu çalışma için hastaların demografik bilgileri, stabil dönem ve atak dönemlerine ait kan eozinofil, IL-13 ve periostin düzeylerine ait bilgiler elde edilmiştir. Stabil dönem ve atak dönemlerine ait kan eozinofil düzeyleri ile serum IL-13 ve periostin düzeyleri ortalama (IQR) olarak gösterilmiş ve aralarındaki korelasyon araştırılmıştır.

**Bulgular:** Ortalama yaşı  $45.6 \pm 11.1$  ve 67'si (%87) kadın olan toplam 76 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların 36'sında (%47) en az bir perennial alerji duyarlılığı mevcuttu ve 19'u (%25) uzun süreli sistemik steroid (USSS) tedavisi altındaydı. Stabil döneme ait kan eozinofil, serum IL-13 ve periostin düzeyleri sırası ile 316 (130-420) hücre/mL, 13.1 (0-26.1) pg/mL ve 7194 (5520-9385) pg/mL olarak bulundu. Hem stabil dönem hem de atak dönemlerinde kan eozinofil sayısı ve yüzdesi ile periostin değerleri arasında anlamlı bir korelasyon izlendi (sırası ile  $p=0.003$ ,  $r=0.364$ ;  $p=0.002$ ,  $r=0.368$ ). Atopisi olmayan veya USSS tedavisi almayan hastalarda bu korelasyonun daha güçlü olduğu, atopi varlığı veya USSS varlığında ise korelasyonun kaybolduğu izlendi. IL-13 ile stabil ve atak dönemleri kan eozinofil düzeyleri arasında herhangi bir ilişki tespit edilmedi.

**Sonuç:** Ağır astım tanılı hastalarda serum periostin düzeyi kan eozinofili düzeyini göstermede kullanılabilecek bir biyobelirteçtir. Atopisi olan ve/veya uzun süreli sistemik steroid tedavisi alan hastalarda bu amaçla kullanımında dikkatli olunmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Ağır astım, eozinofili, periostin, interlökin-13.

## GİRİŞ

Ağır astım, zor astımın bir alt tipidir. Genel olarak maksimal tedaviye uyum sağlanması ve etki eden faktörlerin optimize edilmesine rağmen kontrolsüz

seyreden veya bu yüksek doz tedavinin azaltılması ile kötüleşen astım olarak tanımlanabilmektedir (1). Ağır astım, astım ile ilişkili sağlık harcamalarının büyük kısmına neden olmaktadır ve hastalığın yönetilmesi

klinisyenler için zorlayıcıdır (2,3).

Ağır astımın farklı klinik özelliklerle tanımlanan fenotipleri ve altta yatan farklı patofizyolojik mekanizmaların izlendiği endotipleri bulunmaktadır (4). Farklı fenotiplerin altta yatan moleküler mekanizmaları halen netlik kazanmış değildir. Ayrıca belirlenen fenotipler her zaman aynı endotipe yönlendirememektedir. Günümüzde en yaygın kabul görmüş olan ağır astım endotipleri havayollarında T2 inflamasyonun belirgin olduğu "T2-yüksek astım" ve havayollarında belirgin T2 inflamasyonun izlenmediği "T2-düşük astımdır" (5). T2- yüksek astım tipik olarak farklı derecelerde eozinofilik havayolu inflamasyonu ile karakterizedir. Kan eozinofil düzeyi havayollarındaki bu eozinofilik inflamasyonu genel olarak yansıtabilen ve kabul görmüş olan noninvaziv bir biyobelirteçtir (6). Ancak eozinofilik astımın sadece kan eozinofilisi yardımı ile belirlenmesi, hem kan eozinofil düzeyinin gün içerisindeki değişkenliği ve hem de eozinofillerin stres, enfeksiyonlar, alerjenler, steroid kullanımı gibi intrinsik ve ekstrinsik faktörlerden etkilenmesi nedenleri ile güçtür. Bu nedenle değişkenliği daha düşük ve güvenilir biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır (7). Bu nedenlerle bu çalışmada eozinofili ile giden ağır astım fenotiplerinin belirlenmesinde kullanılabilir ve daha önceki çalışmalarda çelişkili veriler elde edilen iki potansiyel biyobelirteğin eozinofili varlığı ve düzeyini belirlemedeki etkinlikleri araştırılmıştır.

## YÖNTEM

Bu çalışma 2018-2019 yılları arasında gerçekleştirilen NCT03563521 clinical trial numaralı ve etik kurul onayı bulunan (Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 2018/289) çalışmaya ait verilerin retrospektif olarak değerlendirilmesi ve alt veri analizlerinin yapılması ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS) kılavuzlarına uygun olarak ağır astım tanısı

almış (2) ve en az 6 aydır takip edilen erişkin hastalar dahil edilmiştir. Yakın dönemde sigara kullanım, komorbid hastalık, transplantasyon, monoklonal antikor kullanım ve astım dışı akciğer hastalığı öyküsü bulunan, çalışmanın gerçekleştirildiği dönemde hamile olan veya astım kontrol testi <16 olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalar klinik pratikte kullanmakta olduğumuz ve atopi, periferik eozinofili ve/veya kronik rinosinüzit nazal polipozis (CRSwNP) birlikteliğine göre kategorize edilen 5 farklı klinik/inflamatuvar ağır astım fenotipine ayrılmıştır (fenotip 1: atopik-eozinofilik, fenotip 2: nonatopik-eozinofilik, fenotip 3: atopik-noneozinofilik, fenotip 4: eozinofilik-CRSwNP birlikteliği, fenotip 5: nonatopik-noneozinofilik) (8).

Hem stabil dönemde hem de eğer gerçekleşti ise astım atağı anında her hastadan tam kan sayımı istenmiş ve venöz kan örneği alınarak serum örnekleri -700C'de analizlerin yapılacağı zamana kadar saklanmıştır. Serum IL-13 ve periostin düzeyleri üretici talimatları doğrultusunda [PicoKine™ (Boster Biological Technology, Pleasanton CA, USA)] ELISA yöntemi ile ölçülmüştür.

## İstatistiksel analiz

Stabil dönem ve atak dönemlerine ait kan eozinofil düzeyleri ile serum IL-13 ve periostin düzeyleri ortalama (IQR) olarak gösterilmiş ve aralarındaki korelasyon araştırılmıştır

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 76 hastanın ve 5 farklı fenotipin genel özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir. Hasta grubu ortalama yaşı 45.6 ± 11.1 olan, FEV1 düzeyleri iyi korunmuş (90.5 ± 20.1 %) olan ağırlıkla kadın hastalardan (87%) oluşmaktaydı. Beş farklı fenotip arasında fenotiplendirmede belirleyici özellikler olan periferik eozinofili düzeyleri ve kronik rinosinüzit varlığı dışında belirgin farklılık bulunmamaktaydı. Atopik-eozinofilik fenotip en yüksek periferik eozinofil düzeyine

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri

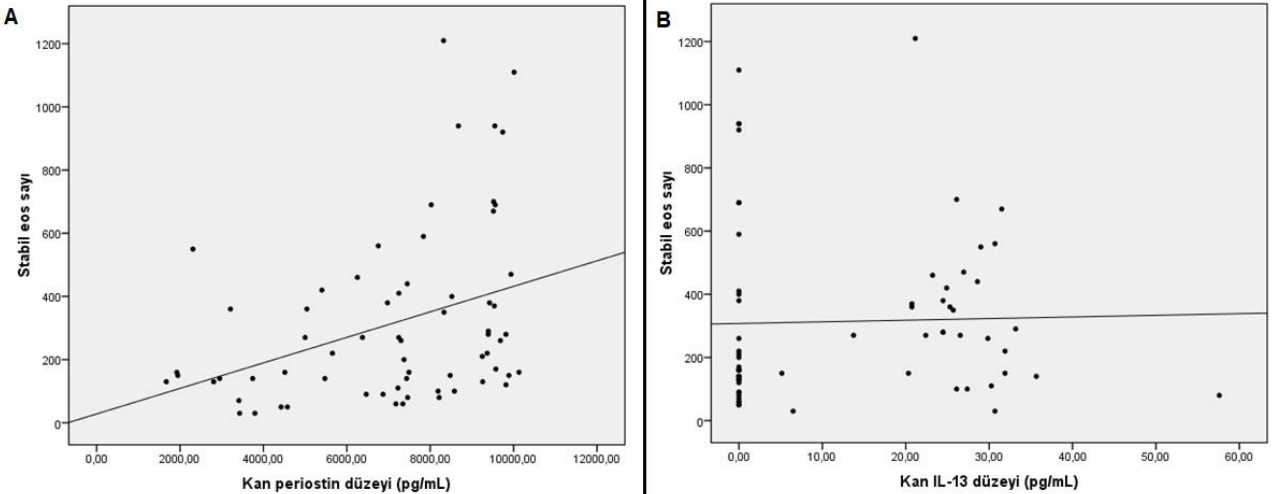
	Tüm hastalar n=76	Fenotip 1 n=11	Fenotip 2 n=18	Fenotip 3 n=16	Fenotip 4 n=18	Fenotip 5 n=13	p
Kadın cinsiyet; n (%)	66 (87)	9 (82)	15 (83)	14 (88)	16 (89)	12 (92)	0.93
Ortalama yaş ± SD	45.6 ± 11.1	46 ± 11.7	47.4 ± 12.8	41 ± 11.9	48.1 ± 8.8	46.4 ± 9.9	0.466
Kr. rinosinüzit varlığı; n (%)	52 (70)	6 (60)	8 (44)	14 (93)	18 (100)	6 (46)	<0.001
Uzun sür. Steroid kullanımı; n (%)	19 (25)	1 (9)	3 (17)	2 (13)	13 (72)	0	<0.001
FEV <sub>1</sub> ± SD	90.5 ± 20.1	84.9 ± 17	93.1 ± 27.1	95.3 ± 24.3	84.8 ± 15.7	93.3 ± 11.5	0.578
FEV <sub>1</sub> ; ort. cc (IQR)	2451 (1860-2620)	2441 (1715-3020)	2384 (1830-2707)	2738 (2100-3370)	2197 (1645-2545)	2583 (2227-2572)	0.488
AKT; ort (IQR)	20.8 (20-23)	20.9 (20-23)	20.9 (20-23)	19 (18-22)	22 (20-24)	21.1 (20-22)	0.183
Per. eoz. sayısı; % (IQR)	3.7 (1.5-4.8)	6.2 (3.8-8.1)	5 (3.1-7.8)	1.8 (1.3-2.5)	4.8 (2.3-6)	1.26 (0.73-1.68)	<0.001
Per. eoz. sayısı; ort. hücre/mL (IQR)	316 (130-420)	548 (295-920)	408 (270-552)	122 (90-150)	465.9 (240-580)	91.7 (50-132)	<0.001

Fenotip 1: atopik-eozinofilik, fenotip 2: nonatopik-eozinofilik, fenotip 3: atopik-noneozinofilik, fenotip 4: eozinofilik-CRSwNP birlikteliği, fenotip 5: nonatopik-noneozinofilik.

[medyan 548 (295-920) hücre/mL], nonatopik-noneozinofilik fenotip de en düşük periferik eozinofil düzeyine [medyan 91.7 (50-132) hücre/mL] sahipti.

Tüm hastaların stabil dönemlerindeki serum interlökin-13 düzeyleri ortalama 13.1 (0-26.1) pg/mL, periostin düzeyleri ortalama 7194 (5520-9385) pg/mL olarak bulundu. Serum IL-13 ve periostin düzeylerinin fenotiplere göre dağılımı tablo 2'de gösterilmiştir.

Fenotipler arasında IL-13 düzeyleri açısından belirgin farklılık izlenmezken, periostin düzeylerinin atopik-eozinofilik ve eozinofilik astım-CRSwNP fenotiplerinde belirgin olarak yüksek olduğu bulundu. Stabil dönem eozinofil düzeyleri ile serum periostin düzeyleri arasında orta düzeyde ilişki tespit edildi ( $r=0.364$ ,  $p=0.03$ )(Şekil1).



Şekil 1A. Stabil dönem eozinofil düzeyleri ile serum periostin düzeyleri arasında orta düzeyde ilişki tespit edildi ( $r=0.364$ ,  $p=0.03$ ).

Şekil 1B. Stabil dönem eozinofil düzeyleri ile serum IL-13 düzeyleri arasında herhangi bir ilişki izlenmedi ( $r=0.028$ ,  $p=0.825$ ).

Tablo 2. Serum IL-13 ve periostin düzeylerinin fenotiplere göre dağılımı

	Tüm hastalar n=76	Fenotip 1	Fenotip 2	Fenotip 3	Fenotip 4	Fenotip 5	p*
IL-13; ort pg/mL (IQR)	13.1 (0-26.1)	15.3 (0-29.9)	17 (0-26.1)	6.1 (0-5.2)	12.9 (0-24.89)	15.7 (0-30.59)	0.215
Periostin; ort pg/mL (IQR)	7194 (5520- 9385)	8067 (7028- 9777)	7182 (5655- 8328)	6703 (3744- 8478)	8137 (6315- 9620)	5830 (3953- 7437)	0.041

Atopi varlığında bu ilişki artarken ( $r=0.561$ ,  $p<0.001$ ), atopi olmaması halinde tamamen kaybolmaktaydı ( $r=0.196$ ,  $p=0.308$ ). Benzer şekilde uzun süreli sistemik steroid kullanmayan hastalarda bu ilişki artarken ( $r=0.423$ ,  $p=0.003$ ), uzun süreli sistemik steroid almayan hastalarda ilişki tamamen kaybolmaktaydı ( $r=0.212$ ,  $p=0.389$ ). Stabil dönem eozinofil düzeyleri ile serum IL-13 düzeyleri arasında herhangi bir ilişki izlenmedi ( $r=0.028$ ,  $p=0.825$ ) (Şekil 2).

Çalışma süresinde toplam 23 hastada astım atağı gelişmiş ve kan örneği alınmıştır. Bu 23 hastanın atak dönemlerinde kan eozinofil düzeyleri stabil döneme kıyasla belirgin olarak artmış [229 (120-280) hücre/mL vs. 780 (130-490) hücre/mL;  $p=0.009$ ] ve serum periostin düzeyleri ile kan eozinofil düzeyleri arasındaki korelasyon bu dönemde de devam etmiştir. Atak dönemi eozinofil düzeyleri ile serum IL-13 düzeyleri arasında herhangi bir ilişki izlenmemiştir.

## TARTIŞMA

Bu çalışma ile ağır astım tanılı hastalarda serum periostin düzeylerinin kan eozinofili düzeyini göstermede kullanılabilecek bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir. Sonuçlar serum periostin değerlendirmesinin atopisi olan ve/veya uzun süreli sistemik steroid tedavisi alan hastalarda kullanımında dikkatli olunması gerektiğini göstermiştir.

T2-yüksek ağır astım, dolayısı ile eozinofilik ağır astım endotipi, tüm astımlıların yaklaşık olarak %50-70'inde izlenmektedir. (9). Bu endotipte görülen tip-2

inflamasyonun kilit sitokinleri IL-4, IL-5 ve IL-13'tür. IL-13 astımda santral efektör role sahiptir ve IgE sentezinin regülasyonu, havayolu remodelingi, goblet hücre hiperplazisi ve havayolu aşırı duyarlılığının regülasyonunda regülatör göreve sahiptir (10). IL-13 ayrıca havayolu epitelinden periostin salınımını uyarır (11). Bunun yanında IL-13 eozinofillerin aktivasyonu, dokuya çağırılması ve yaşam sürelerinin uzatılmasını indükler (12). Her ne kadar çalışmamızda kan eozinofil düzeyi ile serum IL-13 düzeyi arasında herhangi bir ilişki tespit edilmese de, önceki çalışmalarda atopik-eozinofilik astım fenotipi ile serum IL-13 ilişkisinin varlığı gösterilmiştir. Agache ve ark IL-13'ün periferik eozinofiliyi tespit etmede güvenilir bir biyobelirteç olduğunu göstermiştir (13). Aynı yazarlar başka bir çalışmada yüksek eozinofiliyle giden orta ağırlıktaki astım kümesinde serum IL-13 düzeyinin yüksek seyrettiğini göstermişlerdir (14). Bunun dışında serum IL-13 düzeylerinin CRSwNP tanılı hastalarda da yüksek seyrettiği ve serum IL-13 düzeyinin atopi varlığından etkilenmediği de gösterilmiştir (15).

Periostin havayolları, kas-iskelet sistemi ve gastrointestinal sistemden salınabilen bir matriselüler proteindir. Üretimi IL-4 ve IL-13 ile regüle edilir ve FeNO, balgam eozinofilisi, total IgE gibi tip-2 inflamasyonun diğer belirteçleri ile genel olarak yüksek korelasyon gösterir (16). Önceki çalışmalarda periostinin astım tanısı konulmasından çok hastalığın monoklonal antikorlar veya sistemik steroidlerle tedavisinin planlanmasında daha fazla yarar sağladığını

gösterilmiştir (17). Çalışmamızda IL-13 ile kıyaslandığında serum periostin düzeyinin kan eozinofilisini belirlemede daha etkin olduğu gösterilmiştir. Bulgularımızı destekler şekilde önceki bir çalışmada da serum periostin düzeyinin kan eozinofilisini göstermede en etkili yöntem olduğu bulunmuştur (13). Ancak atak dönemlerinde kullanımıyla ve güvenilirliğiyle ilgili net bilgi bulunmamaktadır. Çalışmamızda sınırlı hasta sayısı olsa da serum periostin düzeyinin atak döneminde de kan eozinofilisiyle korele seyrettiği bulunmuştur. Bu bulgunun daha geniş serilerle desteklenmesi gerekmektedir.

## SONUÇ

Sonuç olarak ağır astım tanılı hastalarda serum periostin düzeyi hem stabil hem de atak dönemlerinde kan eozinofili düzeyini göstermede kullanılabilir bir biyobelirteçtir. Atopisi olan ve/veya uzun süreli sistemik steroid tedavisi alan hastalarda bu amaçla kullanımında dikkatli olunmalıdır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarların çalışma ile ilgili çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Çalışma kohortunun ve verilerinin kullanıldığı ana çalışma Erciyes Üniversitesi BAP tarafından desteklenmiştir (TCD-2018-8335). Bu çalışma için herhangi bir finans kaynağı bulunmamaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Difficult-to-Treat and Severe Asthma Guide [Internet]. Global Initiative for Asthma - GINA. 2018 [cited 2021 Feb 8]. Available from: <https://ginasthma.org/difficult-to-treat-and-severe-asthma-guide/>
2. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014 Feb;43(2):343–73.
3. Ivanova JI, Bergman R, Birnbaum HG, Colice GL, Silverman RA, McLaurin K. Effect of asthma exacerbations on health care costs among asthmatic patients with moderate and severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 May;129(5):1229–35.

4. Agache I. Severe asthma phenotypes and endotypes. *Semin Immunol*. 2019 Dec;46:101301.
5. Kuruvilla ME, Lee FE-H, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019 Apr;56(2):219–33.
6. Lemièrre C, Ernst P, Olivenstein R, Yamauchi Y, Govindaraju K, Ludwig MS, et al. Airway inflammation assessed by invasive and noninvasive means in severe asthma: eosinophilic and noneosinophilic phenotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Nov;118(5):1033–9.
7. Spector SL, Tan RA. Is a single blood eosinophil count a reliable marker for “eosinophilic asthma?” *J Asthma*. 2012 Oct;49(8):807–10.
8. Yılmaz I, Terl M. Asthma management: A new phenotype-based approach using presence of eosinophilia and allergy. *Allergy*. 2017 Oct;72(10):1587–9.
9. Kaur R, Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Jul;144(1):1–12.
10. Hershey GKK. IL-13 receptors and signaling pathways: an evolving web. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Apr;111(4):677–90; quiz 691.
11. Emson C, Pham T-H, Manetz S, Newbold P. Periostin and Dipeptidyl Peptidase-4: Potential Biomarkers of Interleukin 13 Pathway Activation in Asthma and Allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018 Nov;38(4):611–28.
12. Horie S, Okubo Y, Hossain M, Sato E, Nomura H, Koyama S, et al. Interleukin-13 but not interleukin-4 prolongs eosinophil survival and induces eosinophil chemotaxis. *Intern Med*. 1997 Mar;36(3):179–85.
13. Agache I, Strasser DS, Pierlot GM, Farine H, Izuhara K, Akdis CA. Monitoring inflammatory heterogeneity with multiple biomarkers for multidimensional endotyping of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jan;141(1):442–5.
14. Agache I, Strasser DS, Klenk A, Agache C, Farine H, Ciobanu C, et al. Serum IL-5 and IL-13 consistently serve as the best predictors for the blood eosinophilia phenotype in adult asthmatics. *Allergy*. 2016 Aug;71(8):1192–202.
15. Nabavi M, Arshi S, Bahrami A, Aryan Z, Bemanian MH, Esmailzadeh H, et al. Increased level of interleukin-13, but not interleukin-4 and interferon- $\gamma$  in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014 Oct;42(5):465–71.
16. James A, Janson C, Malinovschi A, Holweg C, Alving K, Ono J, et al. Serum periostin relates to type-2 inflammation and lung function in asthma: Data from the large population-based cohort Swedish GA(2)LEN. *Allergy*. 2017 Nov;72(11):1753–60.
17. Jia G, Erickson RW, Choy DF, Mosesova S, Wu LC, Solberg OD, et al. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Sep;130(3):647–654.e10.

Cite as: Türk M. Effectiveness of Serum Periostin and IL-13 Levels in Determining Blood Eosinophilia in Severe Asthma. *Eskisehir Med J*. 2021;2(3):153-157.