

**ASTIMLI ÇOCUKLARDA IGE, EOZİNOFİL, CRP
DÜZEYLERİ VE ATOPI VARLIĞI***
IgE, Eosinophil, CRP Levels and Atopy in the Asthmatic Children

Filiz DURSUN¹, A.Nedret KOÇ²

Özet : Astım, çocukluk çağında çok sık rastlanan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Astımın tanısında IgE, eozinofil ve C Reaktif Protein (CRP) düzeylerinin yükselmesi kullanılmakla birlikte tanıdaki yeri tam olarak anlaşılabilmiş değildir.

Bu çalışmada, astımlı ve sağlıklı çocuklarda yaş, kilo, boy, total IgE, CRP, eozinofil yüzdeleri ve eozinofil sayıları, atopi varlığı ve aile atopi hikayelerinin tanı ve takipteki değerlerini belirlemek için karşılaştırılması amaçlanmıştır. Erciyes Üniversitesi Pediatri polikliniğinde astım tanısı almış, 3-14 yaşları arasındaki 53 astımlı çocuk ve kontrol grubu olarak 16 sağlıklı çocuktan alınan serum örnekleri çalışıldı. Hasta ve kontrol gruplarında IgE, CRP, eozinofil yüzdeleri ve eozinofil sayıları belirlenmiş, yaş, kilo, boy, atopi ve ailede atopi hikayeleri kaydedildi.

Astım ile IgE, atopi varlığı, aile atopi hikayesi, eozinofil sayısı ve eozinofil yüzdesi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki tespit edilmesine rağmen astım ile yaş, kilo, boy ve CRP arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmadı.

Sonuç olarak; astımlı çocuklarda CRP düzeyindeki değişikliğin tanıda yardımcı olmadığı görülmektedir. Bunun yanı sıra astımlı çocuklarda IgE , atopi varlığı, aile atopi hikayesi, eozinofil sayısı ve eozinofil yüzdesi tanıda yardımcı olabilen parametreler olduğu belirlendi.

Anahtar kelimeler: Astım, eozinofil, IgE, CRP, atopi

Astım; mast hücreleri, eozinofiller ve T lenfositler başta olmak üzere değişik hücrelerin rol oynadığı, havayollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır (1,2).

¹ Bilim Uz.Erciyes Ün.Sağlık Bil. Ens, Mikrobiyoloji AD, Kayseri

² Prof.Dr.Erciyes Ün.Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji AD, Kayseri

Summary : Asthma is a chronic inflammatory disease frequently encountered during childhood. Although in asthmatic individuals, the increased level of IgE, CRP and eosinophils levels is used in diagnosis the place of these parameters in diagnosis is not known very well. The aim of the study is to compare the levels of IgE and c reactive protein (CRP) and atopy, family atopy history, peripheral blood eosinophil counts and percent eosinophil counts in astimatic and healthy children in this study, serum samples were used from 53 children diagnosed with asthma aged from 3 -14 years and a control group consisting of 16 children at Erciyes University Pediatric Clinic. The levels of CRP and IgE, peripheral blood eosinophil counts and percent, age, height, weight, and family atopy history were recorded of patients and control groups in the study. It has been found that the relationship between asthma and IgE, atopy, family atopy history, peripheral blood eosinophil counts and percent is statistically significant. The relationship between asthma and age, weight, height was statistically insignificant.

In conclusion it is shown that CRP level changes in the asthmatic children is not helpful in diagnosis. However, in the asthmatic children IgE, allergy, atopy, family atopy history, peripheral blood eosinophil counts and percent are the parameters that can help diagnosis.

Key words: Asthma, eosinophil, IgE, CRP, atopy

Astım, genetik ve çevresel faktörlerden köken alan karmaşık etiyolojiye sahip bir hastalıktır. Ortak immünolojik yön, solunum yollarında eozinofillerin hâkim olduğu ve T lenfositlerin de görev aldığı inflamasyondur (3).

*** Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBT-06-11 nolu proje ile desteklenmiştir.**

Astıma genetik yatkınlığı olan kişide antijen sunan hücreler (makrofaj, B lenfosit) alerjenle karşılaştıklarında, bu alerjenleri fagosite ederek class II MHC yüzey antijeni aracılığı ile CD4⁺ T lenfositlere sunarlar. T lenfositler bu alerjene karşı özel bir duyarlılık kazanarak spesifik T lenfosit alt grup klonlarına dönüşürler. Th2 lenfositler IL4 ve diğer sitokinler aracılığıyla spesifik IgE üretimine yol açarlar. Spesifik IgE'ler mast hücresi, bazofil, eozinofil, makrofaj ve trombositlerdeki spesifik membran reseptörlerine bağlanırlar. İnflamasyonda başrolü oynayan efektör hücre eozinofillerdir. Ayrıca dokuda inflamasyonu gösteren parametrelerden biride CRP'dir. CRP, rutin laboratuvarında doku hasarını ve inflamasyonu gösteren duyarlı kalitatif ve kantitatif test olarak yaygın biçimde kullanılmaktadır (4).

Bu çalışmada, astım tanısında ve takibinde kullanılan bazı parametrelerin (yaş, kilo, boy, total IgE, CRP, eozinofil yüzdeleri ve eozinofil sayıları, atopi varlığı ve aile atopi hikayeleri) tanıdaki değerini belirlemek için astımlı ve sağlıklı çocuklar arasında karşılaştırılması amaçlandı.

GEREÇ YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Pediatri polikliniğinde astım tanısı almış, 3-14 yaşları arasındaki 53 hasta çocuk ve kontrol grubu olarak kontrol amaçlı muayene edilmiş 16 sağlıklı çocuktan serum örnekleri alındı. Bu çocuklara ait yaş, kilo, boy, atopi ve ailede atopi hikayesi bilgileri kaydedildi. Serumlar çalışma yapılmadan 1 saat öncesine kadar -70°C'da muhafaza edildi.

CRP analizi, nefelometrik yöntemle (Dade Rehring BN/II cihazı kullanılarak) çalışılmıştır. Minimum değer aralığı <3.13 (mg/l) olarak belirlenerek, bu değer üzerindeki veriler pozitif kabul edildi.

Kan örnekleri CBC (Complete blood count) tüplerine alınarak otomatik hematoloji analiz cihazı (Sigma XT 2000, Roche Diagnostics) ile analiz edilerek eozinofil sayısı (referans aralığı 0.00-0.20 mm³/l) ve eozinofil yüzdesi (referans aralığı 0.90-2.90mm³/l) belirlendi.

Total IgE ve spesifik IgE değerleri İmmün Floresan analiz (IFA) yöntemiyle (PHARMACIA UniCAP 100 cihazı kullanılarak) analiz edildi. (Referans aralıkları Total IgE için 2-5000 kU/l, spesifik IgE için 0.35-100 kU/l)

İstatistiksel değerlendirmeler, SPSS/PC (version 10.0) paket programı kullanılarak yapıldı. Nicel (ölçülebilir) veriler $\bar{x} \pm SD$ olarak tanımlandı ve normallik analizine Kolmogorow Simirnov testi ile bakıldı. Normal dağılıma uyan verilerde iki grup arasındaki farka Student t testi uygulandı. Normal dağılıma uymayan verilerde ortanca (Minimum-Maximum) tanımlandı. İki grup arasındaki farka Mann Whitney U testi ile bakıldı. Nitel (sayılabilir) veriler yüzde olarak tanımlandı. İki grup arasındaki fark Fisher Kesin ki-kare testi kullanılarak bulundu. Anlamlılık seviyesi 0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hasta ve kontrol gruplarında yaş, kilo, boy, eozinofil yüzdesi ve eozinofil sayılarının astım ile ilişkileri Tablo I'de gösterilmiştir. Hasta grubunda yaş ortalaması 7.6±2.6 (yıl), kilo ortalaması 26.2±11.1 (kg), boy ortalaması 122.3±19.8(cm), eozinofil sayısı ortalaması 357.5±266.0 ve eozinofil yüzdesi ortalaması 3.9±2.5 iken kontrol grubunda yaş ortalaması 7.8±3.2, kilo 26.2±11.1, boy ortalaması 115.9±21.2 (mm³/l), eozinofil sayısı ortalaması 92.2±50.7 ve eozinofil yüzdesi ortalaması 1.5±0.8 (mm³/l), olarak saptanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyleri ise yaş için 0.75, kilo için 0.67, boy için 0.26, eozinofil sayısı için 0.00 ve eozinofil yüzdesi için 0.00 olarak tespit edilmiştir. Astım ile yaş, kilo ve boy arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamasına rağmen, eozinofil sayısı ve eozinofil yüzde değeri ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir (p<0.05).

Hasta ve kontrol grubunda IgE (kU/l) ve CRP (mg/l) değer aralıkları ve bu parametrelerin astımla ilişkileri Tablo II'de gösterilmiştir. Hasta çocuk grubunda IgE değer aralığı 0.02-1640, ortanca 112, kontrol grubunda IgE değer aralığı 0.01-37.3, or-

tanca 20.8 bulunmuştur. CRP değeri aralığı hasta grubunda 3.13-114, ortanca 3.1, kontrol grubunda CRP değeri aralığı 3.13-60.8, ortanca 3.13 olarak belirlenmiştir. Astımla IgE düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki varken (p=0.006) CRP düzeyi ile astım arasındaki ilişki istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır (p=0.507).

Atopi ve ailede atopi hikayesinin astım ile ilişkisi Tablo III'de gösterilmiştir. Astımlı çocukların %49.1'inde atopi saptanırken %50.1'inde atopi tespit

edilmemiştir. Kontrol grubundaki çocukların hiçbirinde atopi bulunmamıştır. Burada atopi ile Astım düzeyi arasındaki ilişkinin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür (p=0.00). Astımlı çocukların %66'sında aile atopi hikayesi bildirilmesine karşın %34'ünde ailede atopi hikayesi olmadığı belirtilmiştir. Kontrol grubundaki çocukların ailelerin de atopi hikayesi bulunmamaktadır. Astım ile aile atopi hikayesi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki olduğu tespit edilmiştir (p=0.007).

Tablo I. Astımlı grup ile kontrol grubunun yaş, kilo, boy, eozinofil yüzdesi ve eozinofil sayı değerlerinin karşılaştırılması

Parametreler	Astımlı Grup (n: 53)	Kontrol Grubu (n:16)	P*
Yaş (yıl)	7.6±2.6	7.8±3.2	0.75 (p>0.05)
Kilo (kg)	26.2±11.1	24.8±11.8	0.67 (p>0.05)
Boy (cm)	122.3±19.8	115.9±21.2	0.26 (p<0.05)
Eozinofil sayısı (mm ³ /l)	357.5±266.0	92.2±50.7	0.00 (p<0.05)
Eozinofil yüzdesi (mm ³ /l)	3.9±2.5	1.5±0.8	0.00 (p<0.05)

*p<0.05 durumunda gruplar arası fark anlamlı olarak kabul edildi. Değerler X±SD olarak verilmiştir.

Tablo II. Hasta ve kontrol grubunda ortalama IgE ve CRP değerlerinin karşılaştırılması

Parametreler	Astımlı grup Ortanca (Min-Max) (n:53)	Kontrol grubu Ortanca (Min-Max) (n:16)	P*
IgE (kU/l)	112 (0.02-1640)	20.8 (0.01-373)	0.006 0.00 (p<0.05)
CRP(mg/l)	3.1 (3.13-114)	3.13 (3.13-60.8)	0.507 (p<0.05)

*p<0.05 durumunda gruplar arası fark anlamlı olarak kabul edildi.

Tablo III. Astımlı hasta grubunda ve kontrol grubunda atopi rastlanma durumu ve atopi rastlanma yüzdesine göre grupların karşılaştırılması

Parametreler	Astımlı Grup		Astımlı Grup		Kontrol grubu	P*
	n	%	%	n		
Atopi yok	26	26	49,1	16	0,00 (p<0.05)	
Atopi var	27	27	50,9	0		
Ailede Atopi yok	35	35	66	16	0.007 (p<0.05)	
Ailede atopi var	18	18	34	0		

*p<0.05 durumunda gruplar arası fark anlamlı olarak kabul edildi.

TARTIŞMA

Astım çocukluk çağına sıklıkla rastlanan kronik inflamatuvar bir hastalıktır (5). Astımlı çocuklarda ilk atak çok erken yaşlarda başlayabilir. Astımın 3 yaşından önce başladığı olguların daha şiddetli hastalık riski taşıdığı ve bu olgularda nüks riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (6,7).

Astım uygun şekilde tedavi edilmediği takdirde önemli ölçüde morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir. Bununla birlikte astım etyolojisinin karmaşık oluşu astımın tanı ve takibinde sorunlar yaşanmasına neden olabilmektedir. Bundan dolayı tanı ve takibe yardımcı olabilecek çalışmaların önemi artmıştır (8,9). Grutta ve arkadaşları (10) astımın atak ve remisyon fazlarında inflamasyon düzeylerinin değişiklik gösterdiğini saptamışlardır. Ancak astım ile yaş grupları, kilo, boy ve cinsiyetler arasında anlamlı fark tespit etmediklerini bildirmişlerdir. Bu çalışmada, astım ile boy, kilo ve yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durum Grutta ve arkadaşlarının çalışmalarıyla uyumludur.

Astım alerjik hastalıklar arasında sınıflandırılmasına rağmen intrensek (nonalerjik) astım dediğimiz alerjik olmayan astımdan da söz edilmektedir. Bu tür astımlılarda total IgE düzeyi normal veya düşük düzeylerde olabilmektedir ve astımın patogenizinde çok az rol alabilmektedir (11). Daha çok çocuklarda görülen tür olan alerjik astımda total IgE ve spesifik IgE düzeyleri astım tanı ve takibinde faydalı olabilmektedir. (12). Liu ve arka-

daşları (13) 40 alerjik astımlı hastadan ve 16 sağlıklı bireyden aldıkları bronko alveoler lavaj örneklerinde IgE düzeyinde belirgin artışın olduğunu belirtmişler ve astım ile aile atopi hikayeleri ve atopi varlığı arasında anlamlı ilişkiler bulduklarını bildirmişlerdir. Senechal ve arkadaşları (14) 40 alerjik astımlı hasta ve 40 sağlıklı bireyi dahil ettikleri çalışmada aile atopi hikayesi, atopi varlığı ve IgE düzeyinin astım ile ilişkisini istatistiksel açıdan anlamlı bulmuşlardır. Yukarıdaki çalışmalarla uyumlu olarak bu çalışmada da IgE düzeyi, atopi varlığı ve aile atopi hikayeleri ile astım arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir.

Astım sürecinde eozinofiller önemli roller üstlenmektedirler (15). Liu ve arkadaşları (13) 16 sağlıklı ve 16 astım hastası fareden aldıkları BAL örneklerinde eozinofil sayısı ve eozinofil yüzde değerleriyle astım arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada, eozinofil sayısı ve eozinofil yüzde değerleriyle astım arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Bu durum Liu ve arkadaşlarının çalışmalarıyla (13) uyumludur.

Astım sürecinde önemli parametrelerden biri de inflamasyondur. Bu açıdan inflamasyonun akut faz cevabıyla izlenmesinde kullanılabilen başlıca parametrelerden biri olan CRP'nin astımlı hastalarda da tanı ve takipte rol alabileceği düşünülmüştür (16). Mersin Üniversitesinde yapılan bir çalışmada Çalıkoğlu ve arkadaşları (16) astımlı hastalarda CRP düzeyini sağlıklı kontrol grubu çocuklardan

anlamli derecede yüksek bulmuşlardır. Sonuç olarak CRP'nin astımdaki inflamasyonu gösterme ve izlemede faydalı olup olmadığını saptamak için, hastalığın farklı evrelerindeki hastalarda yapılacak kesin inflamasyon göstergelerinin de değerlendirildiği ileri çalışmalara gereksinim olduğunu bildirmişlerdir.

Bu çalışmada astım ile CRP arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu durum Çalikoğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmayla uyumlu değildir. Bunun nedeni astımın remisyon ve atak fazlarında inflamasyon düzeylerinin değişmesi olabilir.

Sonuç olarak; astım ile atopi varlığı, ailede atopi hikayesi, IgE düzeyi, eozinofil sayısı ve eozinofil yüzdesi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulundu. Buna karşın astım ile yaş, kilo, boy, ve CRP düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki olmadığı belirlendi. Bu nedenle de astımlı çocuklarda, IgE, atopi varlığı, ailede atopi hikayesi, eozinofil sayısı ve eozinofil yüzdesinin astım tanısı ve takibinde yardımcı olurken, CRP düzeyindeki değişikliğin astım tanısı ve takibinde yardımcı olmadığı belirlendi.

KAYNAKLAR

1. Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2004,10:44-50.
2. Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol* 2004,22:789-815.
3. Peebles RS, Hamilton RG, Lichtenstein LM, et al. Antigen-specific IgE and IgA antibodies in bronchoalveolar lavage fluid are associated with stronger antigen-induced late phase reactions. *Clin Exp Allergy* 2001,31:239-248.
4. Kılıçturgay K. İnflamasyonun akut faz cevabıyla izlenmesi. *İmmünoloji* 2000;24:226-227.
5. Weiland, SK, Hüsing, A, Strachan, DP, et al. Climate and the prevalence of symptom of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in children. *Occup Environ Med* 2004,61:609-615.
6. Wright, RJ, Mitchell H, Visness CM, et al. Community violence and asthma morbidity the inner-city asthma study. *Am J Public Health* 2004,94:625-632.
7. DeMarco, R, Pattaro, C, Locatelli, F, et al. Influence of early life exposures on incidence and remission of asthma throughout life. *Am J Allergy Clin Immunol* 2004,113:845-852.
8. Lilly CM, Nakamura H, Belostotsky OI et al. CCL5 expression after segmental allergen challenge in subjects with atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001,163:1669-1675.
9. Zhu Z, Homer RJ, Wang Z, et al. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J Clin Invest* 1999,103:779-788.
10. Grutta S, Gagliardo R, Mirabella F, et al. Clinical and Biological Heterogeneity in Children with Moderate Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003,167:1490-1495.
11. Oettgen HC, Geha RS. IgE in asthma and atopy cellular and molecular connections. *J Clin Invest* 1999,106:829-835.
12. Bacharier LB, Geha RS. Molecular mechanisms of IgE regulation. *J Allergy Clin Immunol* 2000,105: 547-558.
13. Liu L, Jarjour NN, Busse WW, and Kelly EAB, et al.. Enhanced generation of helper T tip 1 and tip 2 chemokines in allergen induced asthma. *Allergy and Immunology*. 2003,92:118-124.

14. Senechal S, Nadai P, Ralainirina N, et al. *Effect of Diesel on chemokines and chemokine receptors involved in Helper T Cell Type 1/ Type 2 recruitment in patients with Asthma. Am J Respir Crit Care Med* 2003,168:215- 221.
15. Bracke M, Van De Graaf E, Lammers JW, et al. *In vivo priming of FcR functioning on eosinophils of allergic asthmatics. J Leukoc Biol* 2000,68:655–661.
16. Çalikoğlu M, Ünlü A, Tamer L, ve Ark. *As-tımlı hastalarda serum akut faz protein düzeyleri. Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2004,24:440-444.