

Astımda Sitokin Düzeyi ve Oksidan Yükün Prognoza Etkisi

Effect of Cytokine Level and Oxidant Load on Prognosis in Asthma

Nihal Akdeniz Ünal¹, Fatma Evyapan²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği, İzmir, Türkiye

²Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı astım ve atak sırasındaki sitokin düzeylerini ve inflamatuvar parametreleri değerlendirmektir. Gereç ve Yöntem: Otuz astım ataklı, 41 stabil astımlı ve 42 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Tüm olgularda hemogram, C Reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), eritrositlerde indirgenmiş glutasyon (GSH), plazmada malondialdehit (MDA) ve serum sitokin (IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, TNF- α) düzeyleri Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile çalışıldı.

Bulgular: Gruplar arasında beyaz küre, nötrofil sayısı ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,001$, $p=0,004$). Atak sırasında ölçülen beyaz küre ve nötrofil sayısı ortalamasının, atak sonrasında azaldığı saptandı ($p=0,045$, $p>0,05$). Gruplar arasında ve atak sırasındaki ve sonrasında lenfosit sayısı ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). Gruplar arasında ESH ve CRP ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı fark izlendi ($p=0,001$, $p=0,005$). Atak sırasındaki ESH ve CRP ortalamasının atak sonrasında azaldığı saptandı ($p=0,610$, $p=0,306$). Gruplar arasında ortalama MDA ve GSH düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,107$, $p=0,386$). Atak sırasındaki ortalama MDA düzeyi atak sonrasında azalırken, GSH ortalaması atak sonrasında arttığı görüldü ($p>0,05$). Gruplar arasında ortalama IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α düzeyleri açısından anlamlı fark saptanırken ($p<0,001$), ortalama IL-1 β , IL-5, IL-8, IL-13 düzeyleri açısından anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışma sonuçlarımıza göre, astım atak sırasındaki inflamasyon belirteçleri (beyaz küre, nötrofil, CRP, ESH), oksidan yük göstergesi (MDA) ve sitokinler (IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-10) atak tedavisi sonrasında azalmıştır. Bu sonuçlar astım atağında oksidan yükün ve sitokinlerin arttığını teyit etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Astım; sitokinler; prognoz

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to evaluate cytokine levels and inflammatory parameters during asthma and attacks. Materials and Methods: Thirty patients with asthma attacks, 41 patients with stable asthma and 42 healthy controls were included in the study. In all cases, hemogram, C reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), reduced glutathione (GSH) in erythrocytes, malondialdehyde (MDA) in plasma, and serum cytokine (Interleukin (IL)-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10) and TNF- α levels were studied by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method.

Results: Significant difference was found when the white blood cell and neutrophil count averages were compared between the groups ($p<0.001$, $p=0.004$). It was determined that the mean number of white blood cells and neutrophils measured during the attack decreased after the attack ($p=0.045$, $p>0.05$). When the average lymphocyte count was compared between the groups and during and after the attack, no significant difference was detected ($p>0.05$). When the mean ESR and CRP between the groups were compared, a significant difference was found ($p=0.001$, $p=0.005$). It was determined that the mean ESR and CRP levels during the attack decreased after the attack ($p=0.610$, $p=0.306$). When the mean MDA and GSH levels were compared between the groups, no significant difference was detected ($p=0.107$, $p=0.386$). While the average MDA level during the attack decreased after the attack, the average GSH level was found to increase after the attack ($p>0.05$). While there was significant differences between the groups in terms of mean IL-4, IL-6, IL-10, and TNF- α levels ($p<0.001$); no significant difference was found in terms of mean IL-1 β , IL-5, IL-8, IL-13 levels ($p>0.05$).

Conclusion: According to our study results, inflammatory markers (white blood cell, neutrophil, eosinophil, CRP, ESR), oxidative stress indicator (MDA) and cytokines (IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-10) during asthma attack decreased after attack treatment. These results confirm that oxidative stress load and cytokines increase in asthma attack.

Keywords: Asthma; sitokinler; prognosis

Astım hastalığında, hastalık seyrinde ortaya çıkan ataklar dünya çapında önemli bir sosyal ve ekonomik yük olarak tanımlanmıştır (1-3). Astımda allerjik hastalıklarda görülen tipte bir inflamasyon vardır. Bu da aktive olmuş mast hücreleri, aktif eozinofil sayısında artış, natural killer hücreleri ve T helper 2 lenfositlerde artışla karakterizedir. Hava yollarının yapısal hücreleri de çeşitli medyatörler üreterek inflamasyonun sürmesine katkı sağlarlar (4-7).

Astımda 100'ün üzerinde farklı medyatörün rol aldığı ve hava yollarındaki karışık inflamatuvar yanıtı aracılık ettiği bilinmektedir. Bu medyatörlerden olan sitokinler astımda inflamatuvar yanıtı yönetir ve hastalığın şiddetini belirler. Başlıca sitokinler, inflamatuvar yanıtı güçlendiren interlökin (IL) 1 β ile tümör nekroz faktör α (TNF- α) ve hava yollarında eozinofillerin sağkalımını arttıran granülosit makrofaj koloni stimulan faktör gibi maddelerdir.

Bütün inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi allerjik inflamasyonda da oksidatif stres artmıştır (8-10). Makrofajlar, eozinofiller ve nötrofiller reaktif oksijen ürünleri sentezlerler. Reaktif oksijen ürünlerinin, lipid peroksidasyonu, protein yapısındaki değişiklikler ve hücre membranından araşidonik asit metabolitlerinin oluşumu yoluyla, solunum yolları düz kaslarında kasılma, hava yolu aşırı duyarlılığı, hava yollarında hipersekresyon ve vasküler permeabilite artışına yol açtıkları ve astım patogeneğinde rol aldıkları ileri sürülmektedir (8).

Çalışmamızın temel amacı, astımda sitokin düzeyleri ve oksidan yükün atak prognozuna etkisinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem

Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan 29.05.06 tarih ve B.30.2.PAÜ.0.01.00.00-200/2699 sayı ile onay alınmıştır. Astım ataklı olgu grubuna; Ekim 2006-Aralık 2008 tarihleri arasında polikliniğe başvuran Global Initiative for Asthma (GINA) kriterlerine göre astım atak tablosunda olan toplam 30 hasta alındı (1).

Atak sonrası olgu grubu; otuz astım ataklı olgudan 25'i atak sonrası stabil dönemlerinde (oral steroid verilmişse tedavi bitiminden en az 10 gün sonra) tekrar değerlendirilmiştir. Atak sonrası stabil dönemde değerlendirilemeyen beş olgu çeşitli nedenlerle değerlendirilememiştir.

Stabil astımlı olgu grubuna; astım polikliniğine rutin kontrolleri için başvuran stabil astımlı hastalar arasından, astım tedavisi altında en az iki aydır stabil olan, aşağıda belirtilen dışlama kriterlerine sahip olmayan 41 hasta stabil astımlı olgu grubu olarak alındı.

Sağlıklı kontrol grubuna; herhangi bir hastalık, atopi ya da bir aydan kısa süreli geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olmayan gönüllüler arasından ayrıca aşağıda belirtilen dışlama kriterlerine sahip olmayan 42 kişi sağlıklı kontrol grubu olarak alındı.

Dışlama kriterleri: 18 On sekiz yaşının altında olanlar, kanda sitokin düzeylerini ve oksidan parametrelerini

etkileyebilecek obezite, sigara içiciliği, ek başka bir hastalık olması (bağ doku hastalığı, malignite, kalp hastalığı gibi) ve bu nedenle çeşitli ilaç kullanım öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun sosyodemografik verileri anamnez formu ile kaydedildi. Astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından birbirine benzer yapıda olmalarına dikkat edildi. Astım ataklı olgulardan atak tedavisi öncesi ve atak tedavisi bitiminden sonra sistemik steroid tedavisi kesildikten (sistemik steroid verilmişse) en az 10 gün sonra stabil durumda olmak üzere toplam iki defa, stabil astımlı olgular ve sağlıklı kontrol grubu olgularından ise bir kere 12'şer cc venöz kan örnekleri alındı. İnterlökinler ve TNF- α ölçümleri hazır ticari kitler kullanılarak katı fazlı sandviç ELISA yöntemi ile çalışıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler windows tabanlı SPSS 12 istatistik programından yararlanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak frekans, yüzde, merkezi eğilim ölçütleri [ortalama, ortanca (medyan)], yaygınlık ölçütleri (standart sapma, çeyrekler, minimum, maksimum) kullanıldı. İsimsel değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizleri, ölçümsel değişkenlerin analizlerinde normal dağılıma uygunluk gösteren değişkenler için parametrik analizler (t testleri, ANOVA), normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenlerde nonparametrik analizler (Mann Whitney U, Kruskal Wallis) kullanıldı. Üç ve üzeri gruplarda yapılan ANOVA analizi sonrası ikili karşılaştırmalarda (post hoc) Tukey testi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 30 astım ataklı olgu, 41 stabil astımlı olgu ve 42 sağlıklı kontrol olgu alındı. Olguların özellikleri Tablo-1'de özetlendi.

	Astım ataklı	Stabil astımlı	Sağlıklı	p
Yaş (ort.±SS)	48,17±16,45	48,76±14,88	36,07±11,92	<0,001
Kadın/erkek oranı	26/4	36/5	32/10	0,308
Toplam	30	41	42	

Tablo-1: Demografik özelliklerine göre grupların karşılaştırılması

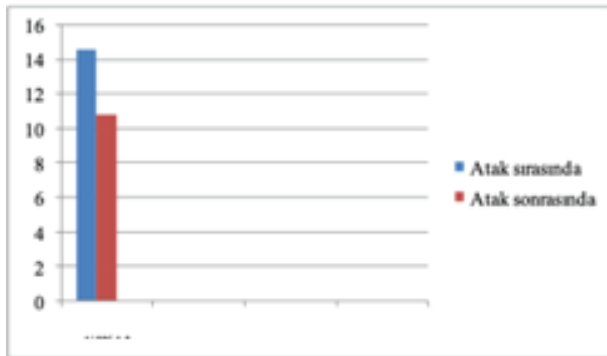
Otuz astım ataklı olgudan 25'i atak sonrası, astım açısından stabil oldukları dönemde tekrar değerlendirildi. Beş astım ataklı olgu çeşitli nedenlerden dolayı tekrar değerlendirilemedi. Stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun demografik özellikler (yaş, cinsiyet ve VKİ) açısından astım ataklı gruba benzer yapıda olmalarına dikkat edildi. Astım ataklı olgu grubunun yaş ortalaması 48,17 (21-78), stabil astımlı olgu grubunun yaş ortalaması 48,76 (19-74) ve sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması

36,07 (24-68) idi. Post-hoc analizde, yaş ortalaması açısından astım ataklı ve stabil astımlı grup arasında anlamlı fark saptanmazken, sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması, astım ataklı ve stabil astımlı gruptan daha gençti ve bu fark sırasıyla anlamlı saptandı ($p=0,984$, $p=0,002$, $p=0,000$).

Beyaz küre sayısı ortalaması, astım ataklı grupta $8,95 \times 10^6/\text{mm}^3$ (4,63-17,70), stabil astımlı grupta $7,54 \times 10^6/\text{mm}^3$ (3,8-17), sağlıklı kontrol grubunda $6,68 \times 10^6/\text{mm}^3$ (3,72-9,97) idi. Üç grup arasında beyaz küre sayısı ortalamaları karşılaştırıldığında astım ataklı ve stabil grup lehine beyaz küre sayısında anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,001$).

Nötrofil sayısı ortalaması; astım ataklı grupta $5,52 \times 10^6/\text{mm}^3$ (1,53-13,67), stabil astımlı grupta $4,48 \times 10^6/\text{mm}^3$ (1,97-12,60), sağlıklı kontrol grubunda $3,91 \times 10^6/\text{mm}^3$ (1,74-6,89) idi. Gruplar arasında nötrofil sayısı ortalamaları karşılaştırıldığında astım ataklı grup diğer iki gruba kıyasla yüksek nötrofil sayısına sahipti ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,004$). Astım ataklı grubun nötrofil sayısı ortalaması, sağlıklı kontrol grubunun nötrofil sayısı ortalamasından yüksekti ve bu yükseklik anlamlı idi ($p=0,003$).

Atak sırasında ve atak sonrasında plazma malondialdehit (MDA) değerlerini bildiğimiz 23 hastanın, atak sırasındaki ortalama MDA düzeyi $14,58 \text{ nmol/ml}$, atak sonrasındaki ortalama MDA düzeyi $10,79 \text{ nmol/ml}$ idi. Atak sırasındaki ortalama MDA düzeyinin, atak sonrasında azaldığı, bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,340$) (Şekil-1).



Şekil 1. Atak sırasında ve atak sonrasında plazma malondialdehit düzeyi

Astım ataklı gruptan 29 hastanın ortalama MDA düzeyi $15,94 \text{ nmol/ml}$, stabil astımlı gruptan 37 hastanın ortalama MDA düzeyi $13,30 \text{ nmol/ml}$ ve sağlıklı kontrol grubundan 41 kişinin ortalama MDA düzeyi $9,54 \text{ nmol/ml}$ idi. Üç grup arasında ortalama MDA düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,107$).

Atak sırasında ve atak sonrasında, eritrosit redükte glutasyon (GSH) değerlerini bildiğimiz 21 hastanın, atak sırasındaki ortalama eritrosit redükte GSH düzeyi $11,70 \mu\text{mol/gHb}$, atak sonrasındaki ortalama eritrosit redükte GSH düzeyi $13,33 \mu\text{mol/gHb}$ idi. Atak sırasındaki eritrosit redükte GSH ortalamasının atak sonrasında arttığı ve bu artışın anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Ortalama eritrosit redükte GSH düzeyi; 26 astım ataklı hastada $14,71 \mu\text{mol/gHb}$, 36 stabil astımlı hastada $14,82 \mu\text{mol/gHb}$, sağlıklı kontrol grubundaki 34 kişide $19,38 \mu\text{mol/gHb}$ idi. Üç grup arasında ortalama eritrosit redükte GSH düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,386$). Tablo-2'de grupların ortalama MDA ve eritrosit redükte GSH düzeyleri özetlendi.

	Astım ataklı grup (Ort±SS)	Stabil astımlı grup (Ort±SS)	Sağlıklı grup (Ort±SS)	p
MDA	15,94±14,91	13,30±14,47	9,54±8,36	0,107
GSH	14,71±12,46	14,82±15,18	19,38±17,89	0,386

Tablo-2: Grupların ortalama MDA ve GSH düzeylerinin karşılaştırılması

Atak sırasında ve atak sonrasında, TNF- α değerlerini bildiğimiz 20 hastanın, atak sırasındaki ortalama TNF- α düzeyi $10,49 \text{ pg/ml}$, atak sonrasındaki ortalama TNF- α düzeyi $10,70 \text{ pg/ml}$ saptandı. Atak sırasındaki ortalama TNF- α düzeyinin atak sonrasında arttığı ve bu artışın anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Ortalama TNF- α düzeyi; 28 astım ataklı hastada $10,10 \text{ pg/ml}$, 37 stabil astımlı hastada $12,18 \text{ pg/ml}$ ve sağlıklı kontrol grubunda $7,25 \text{ pg/ml}$ idi. Gruplar arasında ortalama TNF- α düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Astım ataklı ve stabil astımlı grubun ortalama TNF- α düzeyleri, sağlıklı kontrol grubunun ortalama TNF- α düzeyinden yüksekti ve bu yükseklik sırasıyla anlamlı saptandı ($p=0,001$, $p<0,001$).

Ortalama IL-1 β düzeyi; 30 astım ataklı hastada $0,87 \text{ pg/ml}$, 40 stabil astımlı hastada $0,58 \text{ pg/ml}$, sağlıklı kontrol grubundan 42 kişide $1,68 \text{ pg/ml}$ idi. Gruplar arasında ortalama IL-1 β düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,366$). Atak sırasında ve atak sonrasında, IL-1 β değerlerini bildiğimiz 23 hastanın, atak sırasındaki ortalama IL-1 β düzeyi $0,86 \text{ pg/ml}$, atak sonrasındaki düzeyi $0,65 \text{ pg/ml}$ idi. Atak sırasındaki ortalama IL-1 β düzeyinin atak sonrasında azaldığı ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Ortalama IL-6 düzeyi; 28 astım ataklı hastada $0,81 \text{ pg/ml}$, 37 stabil astımlı hastada $0,60 \text{ pg/ml}$, sağlıklı kontrol grubundan 42 kişide $2,00 \text{ pg/ml}$ saptandı. Bu üç grup arasında ortalama IL-6 düzeyleri açısından anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Astım ataklı ve stabil astımlı grubun ortalama IL-6 düzeyi, sağlıklı kontrol grubunun ortalama IL-6 düzeyinden düşüktü ve bu fark anlamlı saptandı (sırasıyla $p=0,003$, $p<0,001$). Atak sırasında ve atak sonrasında, IL-6 değerlerini bildiğimiz 20 hastanın, atak sırasındaki ortalama IL-6 düzeyi $0,93 \text{ pg/ml}$, atak sonrasındaki ortalama IL-6 düzeyi $1,90 \text{ pg/ml}$ saptandı. Atak sırasındaki ortalama IL-6 düzeyinin atak sonrasında arttığı ve bu artışın anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Ortalama IL-8 düzeyi; 29 astım ataklı hastada $4,31 \text{ pg/ml}$, 40 stabil astımlı hastada $3,99 \text{ pg/ml}$ ve sağlıklı kontrol grubundan 39 kişide $4,40 \text{ pg/ml}$ idi. Gruplar

arasında ortalama IL-8 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Atak sırasında ve atak sonrasında, IL-8 değerlerini bildiğimiz 21 hastanın, atak sırasındaki ortalama IL-8 düzeyi 3,08 pg/ml, atak sonrasında 3,33 pg/ml idi. Atak sırasındaki ortalama IL-8 düzeyinin atak sonrasında arttığı ve bu artışın anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Ortalama IL-4 düzeyi; 30 astım ataklı hastada 4,13 pg/ml, 40 stabil astımlı hastada 3,57 pg/ml, 42 sağlıklı kişide 1,22 pg/ml idi. Üç grup arasında ortalama IL-4 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,001$). Astım ataklı ve stabil astımlı grubun ortalama IL-4 düzeyi, sağlıklı kontrol grubunun ortalama IL-4 düzeyinden yüksekti ve bu yükseklik anlamlı olarak saptandı ($p <0,001$). Atak sırasında ve atak sonrasında, IL-4 değerlerini bildiğimiz 24 hastanın, atak sırasındaki ortalama IL-4 düzeyi 4,18, atak sonrasında 3,11 pg/ml idi. Atak sırasındaki ortalama IL-4 düzeyinin atak sonrasında azaldığı ve bu azalmanın anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Ortalama IL-5 düzeyi; 30 astım ataklı hastada 63,78 pg/ml, 40 stabil astımlı hastada 31,83 pg/ml ve sağlıklı kontrol grubundan 41 kişide 31,64 pg/ml idi. Bu üç grup arasında ortalama IL-5 düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Astım ataklı grubun ortalama IL-5 düzeyi, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun ortalama IL-5 düzeyinden yüksekti ve bu yükseklik anlamlı değildi ($p>0,05$). Atak sırasında ve atak sonrasında, IL-5 değerlerini bildiğimiz 25 hastanın, atak sırasındaki ortalama IL-5 düzeyi 57,21 pg/ml, atak sonrasında 56,14 pg/ml idi. Atak sırasındaki ortalama IL-5 düzeyinin atak sonrasında azaldığı ve bu azalmanın anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Ortalama IL-10 düzeyi; 30 astım ataklı hastada 1,70 pg/ml, 39 stabil astımlı hastada 0,47 pg/ml ve sağlıklı kontrol grubundan 41 kişinin ortalama IL-10 düzeyi 4,21 pg/ml idi. Bu üç grup arasında ortalama IL-10 düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Astım ataklı grubun ortalama IL-10 düzeyi, stabil astımlı grubun düzeyinden yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,004$). Sağlıklı kontrol grubunun ortalama IL-10 düzeyi, stabil astımlı ve astım ataklı grubun ortalama IL-10 düzeyinden yüksekti ve bu yükseklik sırasıyla anlamlı saptandı ($p<0,001$, $p<0,001$). Atak sırasında ve sonrasında ortalama IL-10 değerlerini bildiğimiz 25 hastanın atak sırasındaki düzeyi 1,93 pg/ml, atak sonrasında 1,32 pg/ml idi. Atak sırasındaki ortalama IL-10 düzeyinin atak sonrasında azaldığı ve bu azalmanın anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$) (şekil-17).

Atak sırasında ve atak sonrasında, IL-13 değerlerini bildiğimiz 25 hastanın, atak sırasındaki ortalama IL-13 düzeyi 0,55 pg/ml, atak sonrasında ortalama IL-13 düzeyi 2,88 pg/ml saptandı. Atak sırasındaki ortalama IL-13 düzeyinin atak sonrasında arttığı ve bu artışın anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Ortalama IL-13 düzeyi; 30 astım ataklı hastada 2,09 pg/ml, 39 stabil astımlı hastada 2,74 pg/ml ve sağlıklı 42 kişide 0,26 pg/ml idi. Gruplar arasında ortalama IL-13 düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Astım ataklı ve stabil astımlı grubun ortalama IL-13 düzeyi, sağlıklı kontrol grubundan yüksekti bu yükseklik anlamlı saptanmadı ($p>0,05$). Tablo-3'te grupların serum sitokin düzeylerinin ortalamaları özetlendi.

Tablo-3: Astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun ortalama serum sitokin düzeyleri

	Astım ataklı grup(1) (Ort±SS)	Stabil astımlı grup(2) (Ort±SS)	Sağlıklı grup(3) (Ort±SS)	p
TNF- α	10,70±3,86	12,28±4,45	7,25±3,16	<0,001****
IL-1 β	0,87±0,77	0,58±0,46	1,68±5,83	>0,05
IL-6	0,81±0,93	0,60±0,52	2,00±2,00	<0,001**
IL-8	4,31±5,10	3,99±3,03	4,40±4,82	>0,05
IL-4	4,13±2,9	3,57±2,30	1,22±2,05	<0,001*
IL-5	63,78±112,28	31,83±41,32	31,64±31,74	>0,05
IL-10	1,70±2,11	0,47±0,93	4,21±1,53	<0,001****
IL-13	2,09±8,65	2,74±8,53	0,26±1,23	>0,05

*ANOVA. İkili karşılaştırıldığında grup 1-3 ve 2-3 arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

**ANOVA. İkili karşılaştırıldığında grup 1-3 ve 2-3 arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,003$, $p<0,001$).

***ANOVA. İkili karşılaştırıldığında grup 1-3, 1-2 ve 2-3 arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$, $p=0,004$, $p<0,001$).

****ANOVA. İkili karşılaştırıldığında grup 1-3 ve 2-3 arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,001$, $p<0,001$).

Astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubu arasında ortalama IL-4, IL-6, IL-10 ve TNF- α düzeyleri açısından anlamlı fark izlenirken; ortalama IL-1 β , IL-5, IL-8 ve IL-13 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p<0,001$, $p>0,05$).

Ortalama IL-4 düzeyi açısından üç grup karşılaştırıldığında, anlamlılık sağlıklı ve ataklı grup ile sağlıklı ve stabil astımlı grup arasındaydı ($p <0,001$). Ortalama IL-6 düzeyi açısından ise anlamlılık sağlıklı ve ataklı grup ile sağlıklı ve stabil astımlı grup arasındaydı ($p=0,003$, $p<0,001$). Ortalama IL-10 düzeyinde anlamlılık ataklı ve sağlıklı grup, ataklı ve stabil astımlı grup ile sağlıklı ve stabil astımlı grup arasındaydı ($p<0,001$, $p=0,004$, $p<0,001$). TNF- α ortalama düzeyi açısından gruplar karşılaştırıldığında anlamlılık ataklı ve sağlıklı grup ile stabil astımlı ve sağlıklı grup arasındaydı ($p=0,001$, $p<0,001$).

Tartışma

Astımda akut ataklar, morbidite, mortalite ve sağlık harcamalarının en önemli sebebidir (11,12). Whitelaw yayınında, astımda mortalitenin, ilaç tedavisi ve tedavi planındaki gelişmelere rağmen, artış eğiliminde olduğunu belirtmiştir. Astım ilaçlarının kullanımının solunum semptomlarını maskeleymesi ve böylece, hastanın çevresel antijenlerle temasını kolaylaştırdığı ve uzun süreli bronşial inflamasyonu ve reaktiviteyi arttırabileceği bildirilmiştir (13). Biz de araştırmamızda pek çok klinik ve inflamatuvar parametrenin astım atağının ağırlığına ve prognozuna etki edebileceğini ortaya koyduk.

Oksidan aktivitenin belirleyicilerinden MDA ve tiobarbiturik asit reaktif ürünlerinin, astımın şiddetiyle ilişkili olacak şekilde plazma, balgam, bronkioloalveolar lavaj (BAL) ve idrarda arttığı gösterilmiştir (14). Gümral ve ark. ile Ceylan ve ark. yaptıkları çalışmalarında MDA düzeyini, atak döneminde stabil dönemden anlamlı olarak yüksek saptamışlardır (9, 15). Mihmanlı ve ark. da hafif astımlı ve sağlıklı kontrol grubunu kapsayan çalışmalarında MDA düzeylerini hafif astımlı grupta anlamlı olarak yüksek

saptamışlardır (16). Bizim çalışmamızda da, bu üç çalışmaya benzer şekilde, astım ataklı ve stabil astımlı grubun ortalama MDA düzeyleri, sağlıklı grubun ortalama MDA düzeyinden yüksek saptandı. Bu veriler MDA'nın astım patogenezinde önemli bir mediatör olduğunu düşündürmektedir.

Astımda GSH ile ilgili yapılan çalışmalarda, BAL sıvısında total ve oksitlenmiş GSH'nın arttığı saptanırken, eritrositlerde ise redükte GSH'nın arttığına dair sonuçlar bildirilmiştir (8). Saçkesen ve ark. 164 hafif astımlı çocuğu, 173 sağlıklı kontrol çocukla karşılaştırdıkları çalışmalarında, enzimatik antioksidanlardan glutatyon peroksidaz ile enzimatik olmayan antioksidanlardan redükte GSH düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu bildirmişlerdir ($p < 0,001$) (17). Bizim çalışmamız, Saçkesen ve ark.'nin çalışmasını destekler şekilde, sağlıklı grubun ortalama eritrosit redükte GSH düzeyi, astım ataklı ve stabil astımlı gruptan daha yüksek saptandı, fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bulgularımız astım ataklı olgularda kanda oksidan yükün arttığını göstermektedir.

Çalışmalarda proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β , IL-6) astımlı hastaların balgam ve BAL sıvısında arttığı bildirilmiştir (18). Silvestri ve ark.'nin ve Subratty ve ark.'nin yaptıkları çalışmalarda, astım ataklı hastalarda, TNF- α düzeylerinde kontrol grubuna oranla artış saptanmıştır (19,20). Aynı çalışmalarda astım atak başlangıcında TNF- α 'nın yer aldığı ve astım atağında önemli bir sitokin olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda, Silvestri ve Subratty'nin çalışmalarını destekler şekilde, astım ataklı ve stabil astımlı grubun ortalama serum TNF- α düzeyi, sağlıklı grubun ortalama TNF- α düzeyinden anlamlı olarak yüksek saptandı. Bununla birlikte atak sırasındaki ortalama TNF- α düzeyinin, atak sonrasında arttığı fakat bu artışın anlamlı olmadığı görüldü. Bu bulgular en azından olgularımızda TNF- α 'nın astımda kronik inflamasyonda önemli bir rolü olduğunu ama atak başlangıcında serum değerlerinin etkilenmediğini göstermektedir.

Thomas ve ark., allerjik astımlı hastalarının serum IL-1 β düzeylerini, allerjik astımı olmayan astımlı hastaların serum IL-1 β düzeylerinden, istatistiğe yansımada da, yüksek saptamışlardır. Araştırmacılar sonuçlarına dayanarak, IL-1 β 'nin allerjik astımın patofizyolojisinde görevli olduğunu düşündüklerini belirtmişlerdir (18). Bizim çalışmamızda, Thomas ve ark.'nin sonuçlarına benzer bulgular saptanmıştır.

Proinflamatuvar sitokinlerden biri olan IL-6'nın değerlendirildiği Wong ve ark.'nin çalışmasında, allerjik astımlı hastaların plazmalarında, sağlıklı kontrollere göre IL-6 düzeyi yüksek saptanmıştır, fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (21). Subratty ve ark.'nin yaptığı çalışmada kanda IL-6 düzeyleri astımlı hastalarda kontrol grubuna oranla daha saptanabilir düzeyde bulunmuştur. Sonuç olarak astım atak

başlangıcında IL-6'nın yer aldığı ve astım atakta önemli bir sitokin olduğu bildirilmiştir (20). Bizim çalışmamızda ise, Wong ve Subratty'nin çalışmalarından farklı olarak, astım ataklı ve stabil astımlı grubun ortalama IL-6 düzeyleri, sağlıklı grubun ortalama IL-6 düzeyinden anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,003$, $p < 0,001$). Astım ataklı grubun ortalama IL-6 düzeyi, stabil astımlı grubun ortalama IL-6 düzeyinden, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, yüksek saptandı. Atak sırasındaki IL-6 ortalama düzeyinin, atak sonrasında anlamlı olmasa da arttığı saptandı. Bu bulgular, IL-6'nın astım atakta ve stabil astım patogenezindeki rolünün tam olarak açıklanamadığını göstermektedir.

İnterlökin 8, hava yolu epitelinden salınan, nötrofil, eozinofil ve T lenfosit kemotaksisine yol açan bir kemokindir. Bazofillerden histamin salınımını regüle eder ve IL-4 aracılı B lenfosit IgE üretimini önler (22). Silvestri ve ark.'nin çalışmasında serum IL-8 şiddetli astımlılarda, hafif ve orta astımlılardan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (19). Shute ve ark.'nin çalışmasında IL-8 astımlılarda artmış saptanırken kontrollerin serumlarında neredeyse ölçülemeyecek düzeyde saptanmıştır (23). Çalışmamızda, Shute ve Silvestri'nin çalışmalarından farklı olarak, sağlıklı grubun ortalama IL-8 düzeyi, astım ataklı ve stabil astımlı grubun ortalama IL-8 düzeylerinden anlamlı olmasa da yüksek saptandı. Atak sırasındaki ortalama IL-8 düzeyinin, atak sonrasında arttığı fakat bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı.

Astımlı hastaların hava yollarında çoğunlukla Th2 subtipinde CD4+ Th hücrelerinin arttığı saptanmıştır. Th2 hücreleri IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 üretmektedirler (17). Astmatik hava yolları, allerjenle karşılaşmaya bağlı, aşırı Th2 yanıtı sonrası yüksek düzeyde IL-4 ile karakterizedir (23). Kütükçüler ve ark. ortalama yaşları sekiz olan 20 astımlı çocukla, ortalama yaşları 9,1 olan 12 sağlıklı kontrol çocuğun plazmadaki IL-4 düzeylerini karşılaştırdıklarında, astımlı çocukların ortalama IL-4 düzeyini 31,3 pg/ml saptarlarken, sağlıklı kontrol grubundaki çocukların plazma IL-4 düzeylerini saptanabilir düzeyde bulmadıklarını belirtmişlerdir (24). Çalışmamızda Kütükçüler ve ark.'nin çalışmasına benzer şekilde astım ataklı ve stabil astımlı grubun ortalama IL-4 düzeyleri, sağlıklı grubun ortalama IL-4 düzeyinden anlamlı olarak yüksek saptandı.

Astım patogenezinde önemli rol oynadığı bilinen IL-5'in serum düzeylerinin araştırıldığı Sahid El-Radhi ve ark.'nin çocuklarda oral steroidlerin akut astımda serumdaki inflamatuvar belirteçlere etkisi üzerine yaptıkları çalışmada akut astım ataklı çocuklarda, oral steroid tedavisi sonrası, klinik düzelmeye beraber, serum IL-5 düzeylerinde anlamlı azalmalar saptandığı bildirilmiştir. Steroid tedavisi sonrası serum IL-5 düzeyleri, kontrollere göre, anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (25). Çalışmamızda, Sahid El-Radhi ve ark.'nin çalışmalarını destekler şekilde, atak sırasındaki ortalama IL-5 düzeyinin, steroid tedavisi tamamlandıktan

sonra stabil dönemde azaldığı fakat bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. İnterlökin 13, B lenfositlerin IgE üretmesinde görevlidir (19). Akut astımda serum IL-13 düzeyi kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Wong ve ark.'nın çalışmasında, 41 allerjik astımlı hasta, cinsiyet ve yaş açısından eşleştirildiği 30 sağlıklı kontrol olgusuyla, plazmadaki sitokin düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır (21). Çalışmamızda, Wong'un çalışmalarına benzer şekilde, astım ataklı ve stabil astımlı grubun ortalama IL-13 düzeyleri, sağlıklı grubun ortalama IL-13 düzeyinden yüksek saptandı fakat bu yükseklik, Wong'un çalışmasından farklı olarak, anlamlı değildi. Atak sırasındaki ortalama IL-13 düzeyinin atak sonrasında arttığı ve bu artışın anlamlı olmadığı saptandı. İnterlökin 10, astımda birçok inflamatuvar protein ve sitokin sentezini inhibe eden güçlü bir antiinflamatuvardır (21). Wong ve ark.'nın çalışmasında IL-10 düzeyini, allerjik astımlı hastaların plazmalarında (2,51 pg/ml), sağlıklı kontrollere (0,05pg/ml) göre, anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmiştir ($p<0,034$). Çalışmamızda, Wong ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak, sağlıklı kontrol grubunun IL-10 ortalaması, stabil astımlı ve astım ataklı grubun IL-10 ortalamasından yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı saptandı (sırasıyla, $p<0,001$, $p<0,001$). İnterlökin 10 düzeyinin, atak sırasında ve stabil astımlılara göre yüksek olmasını, immün sistemin inflamasyonu baskılama çabası olarak düşünüyoruz. Literatürdeki bilgilerin aksine, IL-10 düzeyindeki düşüş uygulanan kortikosteroid tedaviye bağlı olabilir. Çalışmamıza dahil edilen hasta sayısının az olması ve bazı parametrelerinin değerlendirilmesindeki eksiklikler nedeniyle kısıtlılıklar mevcut olup diğer çalışmaların sonuçlarıyla kıyaslamak zorlaşmaktadır. Çalışma sonuçlarımıza göre, astım atak sırasında oksidan yük göstergesi (MDA) ve sitokinlerin (IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-10) sağlıklı grup ve stabil astımda azaldığı saptanmıştır. Sonuçlarımız astım atağında oksidan yükün ve sitokinlerin önemli rol oynayabileceğini desteklemektedir. Bununla birlikte ölçülen değerler bölgesel inflamasyon şiddetini bire bir yansıtmamaktadır ve yukarıda adı geçen sitokinlerin rolü daha çok astımdaki kronik inflamasyon patogenezinin aydınlatılması için ayrıntılı olarak incelenmiştir. Astımda inflamatuvar belirteçlerin özellikle atak prognozuna etkisini araştıran daha geniş sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Gerçekten de klinik değerlendirmelerden elde ettiğimiz sonuçlar atak prognozunda temel olarak semptomların ağırlığının ve fizyolojik parametrelerde meydana gelen bozulmaların çok daha yol gösterici olduğunu, klinik değerlendirmenin hayati olduğunu bir kere daha gözler önüne sermektedir.

Yazar Beyanları

Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Çalışmada hiçbir hibe veya destek kullanılmamıştır.

Tüm yazarlar çalışmanın tüm aşamalarında katkıda bulduklarını beyan etmişler ve makalenin son halini onaylamışlardır.

Yazarlar bu çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığını, sunulmadığını ve başka bir derginin incelemesinde olmadığını beyan ederler.

Kaynaklar

- 1.Yasaratne D, Idrose NS, Dharmage SC. Asthma in developing countries in the Asia-Pacific Region (APR). *Respirology*. 2023;28:992-1004.
- 2.Shaw DE, Green RH, Bradding P. Asthma exacerbations: prevention is better than cure. *Ther Clin Risk Manag*. 2005;1:273-7.
- 3.Cosentini R, Tarsia P, Canetta C, Graziadei G, Brambilla AM, Aliberti S, et al. Severe asthma exacerbation: role of acute chlamydia pneumonia and mycoplasma pneumoniae infection. *Respir Res*. 2008;9:48.
- 4.Holgate ST. Pathogenesis of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:872-97.
- 5.Miller AL, Lukacs NW. Chemokine receptors: understanding their role in asthmatic disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24:667-83.
- 6.Leff AR. Regulation of leukotrienes in the management of asthma: biology and clinical therapy. *Annu Rev Med*. 2001;52:1-14.
- 7.Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev*. 2004;84:731-65.
- 8.Wood LG, Gibson PG, Garg ML. Biomarkers of lipid peroxidation, airway inflammation and asthma. *Eur Respir J*. 2003;21:177-86.
- 9.Ceylan E, Aksoy N, Gencer M, Vural H, Keles H, Selek S. Evaluation of oxidative-antioxidative status and the l-arginine-nitric oxide pathway in asthmatic patients. *Respir Med*. 2005;99:871-6.
- 10.Nadeem A, Chhabra SK, Masood A, Raj HG. Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:72-8
- 11.Serinken M, Dursunoglu N, Cimrin AH. Bir üniversite hastanesi acil servisine astım atak ile başvuran erişkin hastaların hastane maliyetleri. *Tuberk Toraks*. 2009;57:198-204.
12. Message SD, Lasa-Stanza V, Mallia P, Parker HL, Zhu J, Kebabze T, et al. Rhinovirus-induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and IL-10 production. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:13562-7.
- 13.Whitelaw WA. Asthma deaths. *Chest*. 1991;99:1507-10.

- 14.Ciencewicki J, Trivedi S, Kleeberger SR. Oxidants and the pathogenesis of lung diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:456-68.
- 15.Gumral N, Naziroglu M, Ongel K, Beydilli ED, Ozguner F, Sutcu R, et al. Antioxidant enzymes and melatonin levels in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease during stable and exacerbation periods. *Cell Biochem Funct.* 2009;27:276-83.
- 16.Mihmanlı A, Güneylıoğlu D, Özseker F, Arslan S, Özgel M, Akkaya E. Astımlı hastalarda serbest oksijen radikalleri ve antioksidanların aktiviteleri. *Toraks Dergisi.* 2003;4:264-8.
- 17.Sackesen C, Ercan H, Dizdar E, Soyer O, Gumus P, Tosun BN, et al. A comprehensive evaluation of the enzymatic and nonenzymatic antioxidant systems in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:78-85.
- 18.Thomas SS, Chhabra SK. A study on the serum levels of interleukin-1 beta in bronchial asthma. *J Indian Med Assoc.* 2003;101:282-6.
19. Silvestri M, Bontempelli M, Giacomelli M, Malerba M, Rossi GA, Di Stefano A, et al. High serum levels of tumour necrosis factor alpha and interleukin 8 in severe asthma: markers of systemic inflammation? *Clin Exp Allergy.* 2006;36:1373-81.
- 20.Subratty AH, Hooloman NK. Role of circulating inflammatory cytokines in patients during an acute attack of bronchial asthma. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 1998;40:17-21.
- 21.Wong CK, Ho CY, Ko FW, Chan CH, Ho AS, Hui DS, et al. Proinflammatory cytokines (IL-17, IL-6, IL-18 and IL-12) and Th cytokines (IFN- γ , IL-4, IL-10 and IL-13) in patients with allergic asthma. *Clin Exp Immunol.* 2001;125:177-83.
- 22.Gönlüer U. Astmada akut faz reaktanları. Uzmanlık Tezi. İzmir, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2007.
- 23.Stanciu LA, Roberts K, Papadopoulos NG, Cho SH, Holgate ST, Coyle AJ, et al. IL-4 increases type 2, but not type 1, cytokine production in CD8 T cells from mild atopic asthmatics. *Respir Res.* 2005;6:67.
- 24.Kutukculer N, Ozdogru E, Demir E, Tanac R. Plasma interleukin-3 and interleukin-4 concentrations in Turkish asthmatic children. *Arch Dis Child.* 1995;73: 378-9.
- 25.Sahid El-Radhi A, Hogg CL, Bungre JK, Bush A, Corrigan CJ. Effect of oral glucocorticoid treatment on serum inflammatory markers in acute asthma. *Arch Dis Child.* 2000;83:158-62.