

Hafif-Orta Persistan Astımlı Çocuklarda İnhaled Kortikosteroid (Budesonide)'in Serum α -1-Antitripsin, Sistatin C, ACE, IL-8 ve Klinik Üzerine Etkisinin Araştırılması

Evaluation of Effects of Inhaled Corticosteroid (Budesonide) on Cycstatin C, Angiotensin Converting Enzyme, α -1-Antityripsin, Interleukin-8 and Clinical Status in Mild to Moderate Persistent Asthmatic Children

Tunç TUNÇER¹ , Nazan TOMAÇ² 

¹Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

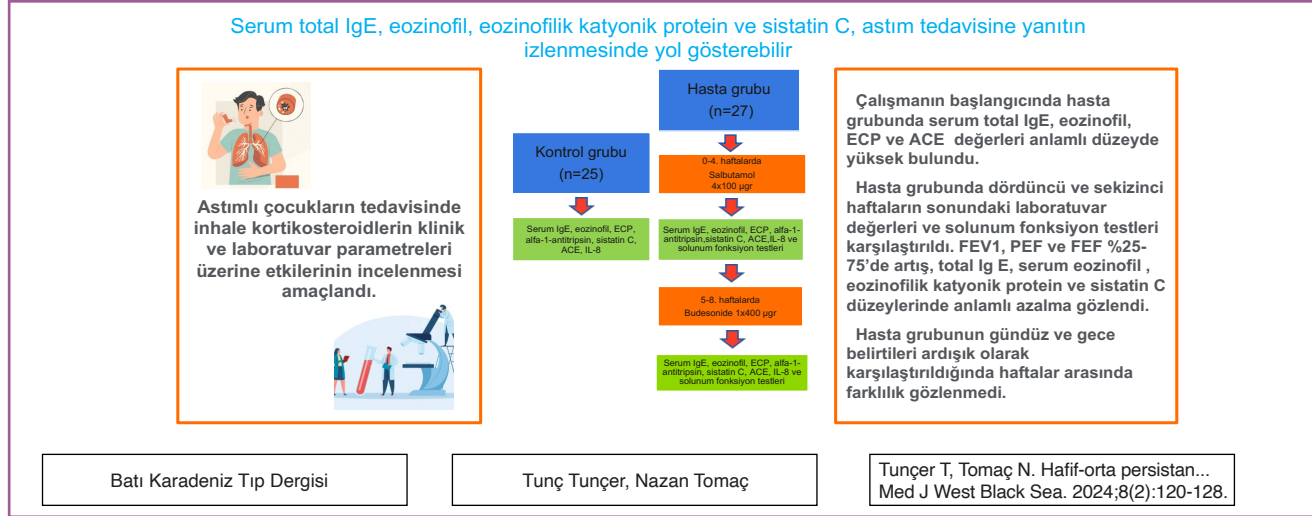
²Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Emekli Öğretim Üyesi, Zonguldak, Türkiye

ORCID ID: Tunç Tunçer 0000-0003-2558-8851, Nazan Tomaç 0009-0006-6090-0838

Bu makaleye yapılacak atıf: Tunçer T ve Tomaç N. Hafif-orta persistan astımlı çocuklarda inhale kortikosteroid (budesonide)'in serum α -1-antitripsin, sistatin C, ACE, IL-8 ve klinik üzerine etkisinin araştırılması. Med J West Black Sea. 2024;8(2):120-128.

Çalışma 6-8 Temmuz 2023 tarihinde Ordu, Türkiye'de düzenlenen 7th International conference On Medical & Health Sciences isimli kongrede sözlü sunum olarak sunulmuştur.

GRAFİKSEL ÖZET



ÖZ

Amaç: Bu çalışma astımlı çocukların tedavisinde önemli yeri olan inhale kortikosteroidlerin çocukluk çağı astımında klinik ve laboratuvar parametreleri üzerine etkilerinin incelenmesi amacıyla yapılmıştır.

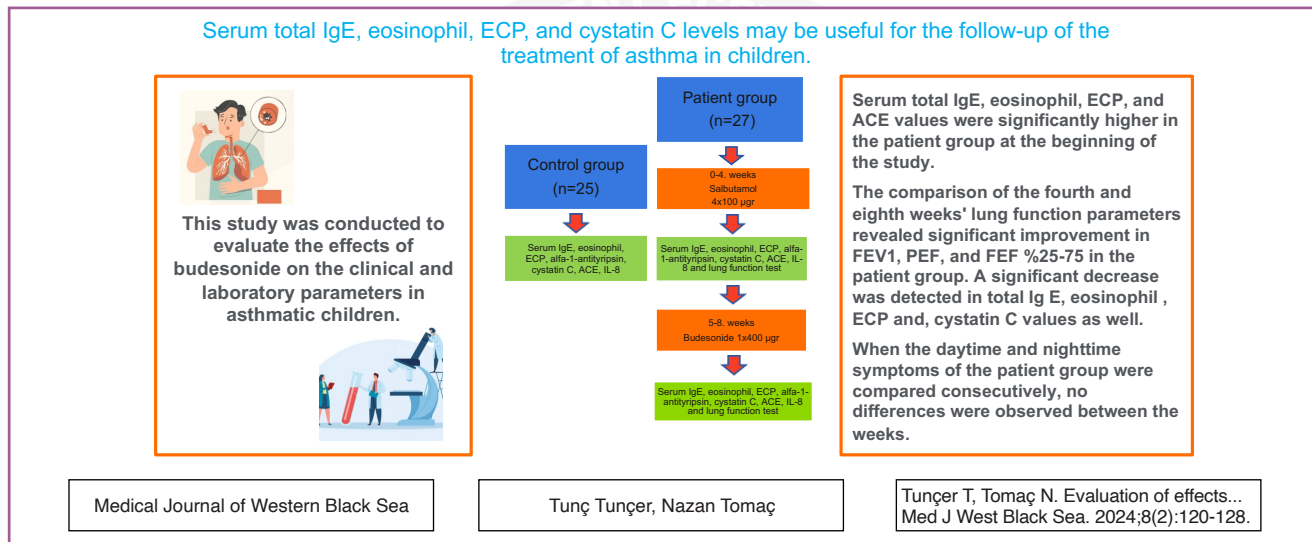
Gereç ve Yöntemler: Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji polikliniğinde Mayıs-Ekim 2004 tarihlerinde yapılan prospektif bir çalışmadır. Hafif-orta persistan astım tanısı olan 27 çocuk hasta grubu, 25 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak alındı. Çalışmanın başlangıcında hasta grubuna gündüz ve gece belirtilerini puanlamaları için takip kartları verildi. Hasta grubu 0-4. haftalarda 4x100 µgr salbutamol, 5-8. haftalarda 1x400 µgr inhale kortikosteroid verilerek toplam 8 hafta izlendi. Beşinci haftanın başında ve 8. hafta sonunda hastaların fizik incelemeleri yapılarak laboratuvar değerleri (serum total IgE, eozinofil, eozinofilik katyonik protein, serum alfa -1-antitripsin, sistatin c, anjiyotensin dönüştürücü enzim, IL-8) ve solunum fonksiyonları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmanın başlangıcında hasta grubu ve kontrol grubu arasında cinsiyet, ağırlık ve boy açısından anlamlı bir farklılık yok iken, hasta grubunda serum total IgE (p=0.001), eozinofil (p=0.001), eozinofilik katyonik protein (p=0.001) ve ACE (p=0.004) değerleri anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Hasta grubunda dördüncü ve sekizinci haftaların sonundaki laboratuvar değerleri ve solunum fonksiyon testleri karşılaştırıldı. FEV₁ (p=0.001), PEF (p=0.003) ve FEF %25-75 (p=0.002) de artış, total Ig E (p=0.017), serum eozinofil (p=0.014), eozinofilik katyonik protein (p=0.015) ve sistatin C (p=0.002) düzeylerinde anlamlı azalma gözlemlendi. Hasta grubunun gündüz ve gece belirtileri ardışık olarak karşılaştırıldığında haftalar arasında farklılık gözlenmedi.

Sonuç: Çalışmamızdaki laboratuvar değerlerinden serum total IgE, eozinofil, eozinofilik katyonik protein ve sistatin C, astım tedavisine yanıtın izlenmesinde yol gösterebilir.

Anahtar Sözcükler: Astım, steroidler, sistatin C, eozinofil katyonik protein, immünglobin E

GRAPHICAL ABSTRACT



ABSTRACT

Aim: Inhaled corticosteroids have a major role in treating childhood asthma and this study evaluated the effects of budesonide on the clinical and laboratory parameters in asthmatic children.

Material and Methods: This prospective study was conducted at the Zonguldak Bülent Ecevit University School of Medicine Hospital Pediatric Allergy outpatient clinic between May and October 2004 with 27 mild to moderate persistent asthmatic children and 25 healthy children as the control group. For the first four weeks, the patient group was given symptom score charts, inhaled salbutamol 4x100 µgr daily, and between the fifth and eighth weeks inhaled corticosteroid 1x400 µgr daily. At the beginning of the fifth week and the end of the eighth week, the patient group's physical examinations were performed, lung functions were assessed, and serum parameters (serum total IgE, eosinophil, ECP, cystatin C, angiotensin-converting enzyme, α-1-antitrypsin, and IL-8) were collected.

Results: Although the two groups were similar in terms of sex, weight, and height at the beginning of the study, serum total IgE (p=0.001), eosinophil (p=0.001), eosinophil cationic protein (p=0.001), and ACE values (p=0.004) were significantly higher in the patient group. The comparison of the fourth and eighth weeks' lung function parameters revealed significant improvement in FEV₁ (p=0.001), PEF (p=0.003), and FEF 25-75% (p=0.002) in the patient group. A significant decrease was detected in total Ig E (p=0.017), serum eosinophil (p=0.014), eosinophil cationic protein (p=0.015), and, cystatin C (p=0.002) values as well. When the daytime and nighttime symptoms of the patient group were compared consecutively, no differences were observed between the weeks.

Conclusion: We conclude that total IgE, eosinophil, ECP, and cystatin C levels may be useful for the follow-up of the treatment of asthma in children.

Keywords: Asthma, steroids, cystatin C, eosinophil cationic protein, immunoglobulin E

GİRİŞ

Astım çocukluk çağının en sık görülen hastalığı olup, kronik hava yolu inflamasyonu hastalıkta önemli bir rol oynar. Hırıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma ve öksürük gibi zamana ve yoğunluğa göre değişen solunum belirtilerinin ve değişken ekspiratuar hava akımı sınırlaması ile tanımlanır. Farklı ülkelerde nüfusun %1-29'unu etkileyen yaygın, kronik bir solunum yolu hastalığıdır (1). Ülkemizde çocuklarda yapılan çalışmalarda astım prevalansı %2-16 arasında değişkenlik göstermektedir (2). Belirtiler kendiliğinden veya ilaca yanıt olarak düzelebilir ve bazen haftalarca veya aylarca olmaya bilir. Öte yandan, hastalar yaşamı tehdit edebilecek ve hastalara ve topluma önemli bir yük getirebilecek aralıklı astım alevlenmeleri yaşayabilirler (1).

Tedavi almayan bir hastada astım tanısının konulması, hem hırıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma veya öksürük gibi karakteristik solunum belirtilerinin hem de değişken ekspiratuar hava akımı kısıtlamasının tanımlanmasına dayanır (3). Hastanın öz ve soy geçmişinin sorgulanması, ekspiratuar hava akım değişkenliğinin ölçülmesi, bronş provokasyon testleri ve alerji testleri tanı konulmasında önemli araçlardır.

Yetişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da astım belirtilerinin kontrolünün değerlendirilmesi belirtilere, aktivitelerin kısıtlanmasına ve kurtarma ilacı kullanımına bağlıdır. Çocuklar için çeşitli sayısal astım kontrol testleri geliştirilmiştir. Çocukluk çağı astım kontrol testi (Ç-AKT), astım kontrol anketi, çocuklarda solunum ve astım kontrol testi bunlardan bazılarıdır (4,5).

Atopinin varlığı, solunum belirtileri olan bir hastada alerjik astım olma olasılığını artırır, ancak bu astıma özgü değildir ve tüm astım fenotiplerinde bulunmaz. Atopik durum, deri prick testi veya spesifik immünoglobulin E seviyesi ölçülerek belirlenebilir. (1). Yüksek eozinofilik katyonik protein (ECP) konsantrasyonları, yüksek kan eozinofil sayısı, aeroalerjen duyarlılığı, IgE ve ekshale nitrik oksit konsantrasyonları daha zayıf astım kontrolü ile ilişkilendirilmiştir (6). Serum ECP>15 µg/L, antiinflamatuvar tedavi gerektiren alerjik bir inflamasyonu gösterir (7). Astımın belirti ve bulgularının çocuklar ve erişkinlerde α -1-antitripsin eksikliğinde daha sık gözlemlendiği gösterilmiştir (8,9). Serum sistatin C konsantrasyonlarının özellikle astımlı hastalar belirti verdikleri zamanlarda yükseldiği saptanmıştır (10, 11). Anjiyotensin çevirici enzim (ACE) seviyelerinin özellikle ağır astımlı hastalar olmak üzere astımlı hastalarda yüksek olduğu saptanmış olup ayrıca astım oluşumunda yeri olduğu da ortaya konulmuştur (12,13). Hem protein hem de mRNA seviyelerinde IL-8 ekspresyonunun, sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında astımlı çocuklarda önemli ölçüde yüksek olduğu bulunmuştur (14). Ayrıca astım kontrolü zor olan vakalarda da IL-8 düzeyleri yüksek saptanmıştır (15). Astımlı hastalarda düşük doz inhale kortikosteroidlerin erken başlanması,

belirtilerin 2-4 yıldan uzun süredir mevcut olmasına kıyasla akciğer fonksiyonunda daha büyük bir iyileşmeye yol açar (16,17). Çalışmamızdaki amaç hafif-orta astımlı çocuklarda inhale kortikosteroid (budesonide)'in klinik ve serum α -1-antitripsin, sistatin C, ACE ve IL-8 üzerine etkisini araştırmaktır. Çalışmamızda bahsi geçen laboratuvar belirteçleri oluşturulan kontrol grubu ile hasta grubu arasında karşılaştırılmıştır. Ardından hasta grubu kendi içinde inhale kortikosteroid tedavisi öncesi ve sonrası olacak şekilde bu belirteçler, solunum fonksiyon parametreleri ve belirti takip kartları kullanılarak karşılaştırılmıştır. Çalışmamız astımlı hastalarda sağlıklı bireylere göre spesifik immünoglobulin E, ECP düzeylerinin ve eozinofil sayılarının sağlıklı bireylere göre fazla olduğu, inhale kortikosteroid tedavisi sonrası bu parametrelerde düşüş gözlemlendiği ve yine bu hipotezden hareketle inhale kortikosteroid sonrası yine astımlı hastalarda yüksek olduğu saptanan başka parametrelerde de (α -1-antitripsin, sistatin C, ACE ve IL-8) benzer sonuçları elde edeceğimiz hipotezi üzerine kurgulanmıştır. Ayrıca inhale kortikosteroidlerin solunum fonksiyon parametreleri üzerinde olumlu etkilerini olduğunu ve belirti takip kartları kullanılarak bu etkilerin dolaylı olarak gösterilebileceğini ileri sürmekteyiz. Bu verilerin değerlendirilmesi sonucunda da kullandığımız parametrelerin hastaların takibinde kullanılabilirliğinin saptanacağını varsayıyoruz.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya katılan tüm bireylerin ebeveynlerinden bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınmıştır. Çalışma protokolü Helsinki Bildirgesi etik kurallarına uygundur ve Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 27.05.2004 tarihinde 2004/05 toplantı numarası ile onaylanmıştır.

Bu kohort prospektif çalışma Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp fakültesi Çocuk Alerji polikliniğine başvuran hafif-orta persistan astımlı hastalarda Mayıs–Ekim 2004 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmaya 6-16 yaş arası 27 hafif astımlı, izlem süresi içinde vitamin ya da başka herhangi bir ilaç kullanmayan, son dört hafta içinde akut astım atağı ya da son altı hafta içinde solunum yolu enfeksiyonu geçirmemiş, çalışma başlangıcında akut astım atağında olmayan, çalışma boyunca astım atağı yaşamayan ve aktif ya da pasif olarak sigara dumanına maruz kalmayan astım tanılı hastalar alınmış ve hasta grubu olarak adlandırılmıştır. Astım tanısı ve sınıflaması öykü, fizik muayene ve 2004 Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA) kılavuzuna göre konulmuştur (18). Hasta grubu tedaviye yanıtları değerlendirilirken tedavi öncesi hasta grubu, tedavi başladıktan sonra tedavi sonrası hasta grubu olarak isimlendirilmiştir. On bir erkek ve 14 kız toplam 25 alerjik hikâyesi olmayan, aktif ya da pasif olarak sigara dumanına maruz kalmayan, izlem süresi içinde vitamin ya da başka herhangi bir ilaç kullanmayan, akut ya da kronik enfeksiyo-

nu olmayan sağlıklı çocuklar, kontrol grubu olarak alınmıştır. Kontrol grubundan, hasta grubu ile karşılaştırmak üzere IL-8, IgE, eosinofilik katyonik protein (ECP), α -1-antitripsin, Sistatin C ve ACE değerlendirmesi için kan alınmıştır.

Yukarıda belirtilen kriterlere uyan hasta grubu dört hafta çalışmaya hazırlık dönemi ve dört hafta ilaçlı çalışma dönemi olacak şekilde toplam sekiz hafta takibe alındılar. Hazırlık döneminde hasta grubuna birinci ziyarette fizik muayenesi yapıldıktan sonra dört hafta süreyle 4x100 μ g/gün salbutamol inhaler tedavisi ve günlük takip kartları verildi. Bu karta gündüz ve gece belirtilerini, puanlarını ve kullanacakları ek ilacı kaydetmeleri istendi. Bu puanlama kriterleri yazarlar tarafından oluşturulmuştur (Tablo 1). Çalışmamızdan sonraki dönemlerde geliştirilen çocukluk çağı astım kontrol testine (Ç-AKT) benzer bir puanlama sistemi kullanılmıştır. Dört haftanın sonunda ikinci ziyarete gelen hasta grubunun kanları alınıp solunum fonksiyon testi yapıldı. Solunum fonksiyon testi ölçümleri hastalara en az üç kez yapıp bunlardan en iyisi kaydedildi. Solunum fonksiyonları bir saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV1), FEV1/FVC, zirve ekspiratuar akım hızı (PEF) ve vital kapasitenin %25-%75 arasındaki zorlu ekspiratuar akım (FEF%25-75) ile incelenmiştir. Birinci ziyarette verilen günlük takip kartları alınarak günlük kayıtları incelendi. Yine dört haftanın sonunda hasta grubunun 4x100 μ g/gün salbutamol inhaler tedavisi kesilip yerine budesonid inhaler 1x400 μ g/gün başlandı ve günlük takip kartlarının yenisi verildi. Dört haftalık inhaler budesonid inhaler 1x400 μ cg/gün tedavisi sonrası üçüncü ziyarete gelen hastalara solunum fonksiyon testi yapıldı ve ikinci kez kanları alındı. Hasta grubu her kontrole geldiğinde fizik muayeneleri yapıldı, günlük takip formları toplanarak, bölümü-

müzce solunum fonksiyon testi uygulandı. Böylece hasta grubundan dördüncü ve sekizinci haftanın sonunda olmak üzere iki kez kan alındı ve iki defa solunum fonksiyon testi uygulanmış oldu. Çalışma sırasında akut atak oluşan veya tedaviye ara veren hastalar çalışmadan çıkarıldı. Hastalar gündüz öksürüğü, nefes darlığı, aktivite kısıtlanması ve gece belirtilerine göre puanlandı. Belirtilerin şiddetine göre gündüz beş puan gece dört puan üzerinden değerlendirildi (en kötü puan: gündüz 5, gece 4, en iyi puan: gündüz ve gece 0'dır) (Tablo 1). Hesaplanan belirti puanları gündüz ve gece olarak haftalar arasında ardışık olarak tedavi başlayıncaya kadar ve tedavi başladıktan sonra karşılaştırıldı.

Solunum fonksiyon parametreleri aynı hemşire tarafından ZAN spirometre cihazı (PC-Based Diagnostic Spirometry, ZAN Messgerite GmbH, Oberthulba, Germany) ile ölçüldü.

Serum örneklerinin tamamı Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesinin aşağıda belirtilen laboratuvarlarında çalışıldı. Serum IL-8 ölçümü Biyokimya laboratuvarında Bio DPC cihazında kemilüminesans yöntemi ile, serum IgE ve ECP ölçümü İmmünoloji laboratuvarında Unicap cihazında Elisa yöntemi ile, serum Sistatin C ölçümü Roche firmasının Integra 800 cihazında Sistatin C reaktifi ile turbimetric metod ile İmmünoloji laboratuvarında, serum α -1-antitripsin ölçümü Roche firmasının Integra 800 cihazında α -1-antitripsin reaktifi ile turbimetric metod ile İmmünoloji laboratuvarında, serum ACE ölçümü ACE aktivitesi Sigma ACE kiti ile İmmünoloji laboratuvarında çalışıldı.

İstatistiksel Analiz

Bireylerin yaş, boy ve kilo değerlerinin ortanca, minimum ve maksimum değerleri Microsoft Excel 2003 (v12.0) programı kullanılarak hesaplandı. Verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin yaş, boy ve kilo verileri Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol grubu cinsiyetleri arasındaki anlamlılığı değerlendirmek için ki-kare testi kullanıldı. Çalışma başlangıcında hasta ve kontrol grubunun laboratuvar değerleri arasındaki istatistiksel anlamlılık, parametrik olmayan testlerden Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar değerleri ve solunum fonksiyon ölçümlerini değerlendirmek için parametrik olmayan testlerden Wilcoxon testi kullanıldı.

Bağımlı gruplarda gündüz ve gece belirti puanlarının ardışık ölçümlerin karşılaştırılması için varyans analizi yapıldı ve Friedman testi kullanıldı. Analiz sonuçları %95 güven aralığında değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 11.0 (Statistical Packages for Social Sciences) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. G*Power 3.1.9.7 programı ile Tip I hata miktarı %5 alınarak yapılan sonsal güç analizine göre çalışmanın gücü 0.51 bulunmuştur.

Tablo 1: Çocukluk çağı astım kontrol testi.

Gündüz öksürüğü, nefes darlığı ve aktivitesi:	
Puan	
0	Belirti yok
1	Günde 1-2 kez öksürük veya nefes darlığı
2	Günde 2 veya daha fazla öksürük veya nefes darlığı
3	Günde 2 den fazla öksürük veya nefes darlığı ancak okuluna gidebiliyor
4	Bütün gün öksürük veya nefes darlığı var okuluna gidemiyor
5	Yataktan kalkamıyor
Geceyi nasıl geçirdi:	
Puan	Rahat uyudu
1	Gece 1 kez uyanma
2	Gece boyu 2 ya da daha fazla uyanma
3	Gecenin büyük bir kısmında uyanma
4	Gece hiç uyumama

BULGULAR

Çalışmamızda 27 hafif-orta persistan astımlı hasta ve 25 alerjik hastalık hikâyesi ve başka bir hastalığı olmayan sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak incelendi. Hasta grubunda ortanca yaşı 8.5 (minimum 6- maksimum 12) olan hafif-orta persistan astımlı 13 erkek ve 14 kız hasta bulunmakta idi. Kontrol grubunda ise ortanca yaşı 10 (minimum 7.5- maksimum 15.5) olan 11 erkek ve 14 kız çocuktan oluşuyordu. Çalışma başlangıcında her iki grup arasında cinsiyet, boy ve vücut ağırlığı açısından istatistiksel olarak fark yoktu. Ancak kontrol grubunun yaşları hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0.022$) (Tablo 2). Hasta grubunda ailede astım hikâyesinin pozitifliği kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0.001$). Çalışma başlangıcında hasta ve kontrol grupları laboratuvar ölçümleri açısından karşılaştırıldığında serum eosinofili, Total Ig E,

ECP ve ACE hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Tablo 2). Hasta grubunda çalışma başlangıcına göre tedavi sonrasında serum eosinofil, Total Ig E, ECP ve serum Sistatin-C düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlenmiştir (Tablo 3).

Hasta grubunda gündüz ve gece belirti puanlarının ölçümlerin ardışık olarak karşılaştırılması sonucunda anlamlı bir farklılık bulunmadı. Test sonucunda gündüz 1-4. haftalar için $p=0.889$, 5-8. haftalar için $p=0.114$, gece 1-4. haftalar için $P=0.939$ ve gece haftalar için 5-8 için $p=0.342$ olarak tespit edildi (Tablo 4).

Solunum fonksiyon testleri değerlendirildiğinde hasta grubunda çalışma başlangıcına göre tedavi sonrasında FEV1, FEV1/FVC, PEF ve FEF %25-75 değerlerinin tamamında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış izlenmiştir (Tablo 5).

Tablo 2: Hasta ve kontrol grubunun demografik ve laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması.

Demografik ve laboratuvar parametreler	Hasta grubu (n= 27)	Kontrol grubu (n = 25)	p
Yaş (yıl)*	8.5 (6-12)	10 (7.5-15.5)	0.022**
Cinsiyet, n (%)			
Kız	14 (51.8)	14 (56)	0.76
Erkek	13 (48.1)	11(44)	
Vücut Ağırlığı (kg) *	26 (19-60)	29.5 (23-76)	0.169
Boy (cm) *	128 (114-155)	137 (125-168)	0.510
Serum eozinofil (%) * (1-4)	6.4 (0.2-21.3)	2.5 (0.5-7.3)	0.001**
Total Ig E (kU/L) * (2-537)	178 (35.2-5000)	22.5 (3.11-142.6)	0.001**
ECP (ug/L) * (2.3-16)	29 (6.67-200)	8.3 (2.25-47)	0.001**
α -1-Antitripsin (g/L) * (0.9-2)	1.4 (1.1-1.9)	1.45 (1-2.1)	0.454
Sistatin C (mg/L) * (0.5-1.3)	0.63 (0.44-0.9)	0.65 (0.45-0.92)	0.161
ACE (U/L) * (29-112)	17.7 (10.7-80)	14.9 (11.4-73.6)	0.004**
IL-8 (pg/ml) * (0-66)	10.7 (0.44-79.8)	12 (5-116)	0.847

*Veriler "Ortanca (minimum-maksimum)" değerler olarak gösterilmiştir, **ECP:** Eozinofilik katyonik protein, **ACE:** Anjiyotensin çevirici enzim, **IL-8:** İnterlökin-8, ** $p<0.05$

Tablo 3: Hasta grubunda çalışma başlangıcı ve tedavi sonrasında laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması.

Testler	Tedavi öncesi (n=27)	Tedavi sonrası (n=27)	p
Serum eozinofil (%)*	6.4 (0.2-21.3)	4.8 (1.9-14.7)	0.014**
Total Ig E (kU/L) *	178 (35.2-5000)	127 (25-3113)	0.011**
ECP (μ g/L) *	29 (6.67-200)	24.6 (5.03-99.2)	0.015**
α -1- Antitripsin (mg/dl) *	1.4 (1.1-1.9)	1.4 (1-2)	0.369
Sistatin C (mg/L) *	0.63 (0.44-0.9)	0.53 (0.22-0.82)	0.002**
ACE (U/L) *	17.7 (10.7-80)	20.5 (7.5-76.6)	0.710
IL-8 (pg/ml) *	10.7 (0.44-79.8)	19.3 (0.44-687)	0.099

*Veriler "Ortanca (minimum-maksimum)" değerler olarak gösterilmiştir, **ECP:** Eozinofilik katyonik protein, **ACE:** Anjiyotensin çevirici enzim, **IL-8:** İnterlökin-8, ** $p<0.05$

Tablo 4: Hasta grubunda gündüz ve gece belirti puanları ve ardışık olarak karşılaştırılması.

	Puan*	p
Gündüz 1-4. haftalar	Gündüz-1: 2 (0-14) Gündüz-2: 2 (0-15) Gündüz-3: 3 (0-17) Gündüz-4: 2 (0-28)	0.889
Gündüz 5-8. haftalar	Gündüz-5: 2 (0-13) Gündüz-6: 0 (0-16) Gündüz-7: 0 (0-8) Gündüz-8: 0 (0-11)	0.114
Gece 1-4. haftalar	Gece-1: 0 (0-10) Gece-2: 0 (0-8) Gece-3: 0 (0-6) Gece-4: 0 (0-21)	0.939
Gece 5-8. haftalar	Gece-5: 0 (0-6) Gece-6: 0 (0-4) Gece-7: 0 (0-6) Gece-8: 0 (0-6)	0.342

*Veriler "Ortanca (minimum-maksimum)" değerler olarak gösterilmiştir.

Tablo 5: Hasta grubunda çalışma başlangıcı ve tedavi sonrasında solunum fonksiyon testi parametrelerinin karşılaştırılması.

SFT Parametresi (Beklenen %'si)	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
FEV ₁ *	87 (26-128)	98 (51-136)	0.001**
FEV ₁ /FVC*	105 (85-118)	108 (91-118)	0.204**
PEF*	71 (35-110)	86 (52-123)	0.003**
FEF %25-75*	79 (27-132)	98 (31-154)	0.002**

*Veriler "Ortanca (minimum-maksimum)" değerler olarak gösterilmiştir, **SFT:** Solunum fonksiyon testi, **p<0.05.

TARTIŞMA

Çocukluk çağıının en sık görülen kronik hastalıklarından biri olan astım, sonuçları ile bireyi, aileyi ve toplumu önemli ölçüde etkiler. Astımın akılcı kontrolü çocuğun okul devamsızlığının azalmasını, aileler üzerindeki manevi yükün hafifletilmesini sağladığı gibi iyi tedavi edilen astımlı bir çocuk havayolu duyarlılığı devam etse bile, normale çok yakın bir yaşam sürebilir ve solunum fonksiyonları normal olarak kabul edilir.

Kortikosteroidler özellikle inhale kortikosteroidler astımda aktive olan birçok inflamatuvar mekanizmayı bloke ederek astım tedavisinde yeni bir çığır açmışlardır. Özellikle getirdikleri kullanım kolaylıkları ile beraber inflamasyonda rol oynayan serum eozinofilleri, ECP ve serum total Ig E'yi belirgin düzeyde azalmaktadırlar (19-21). Bu etkileri solunum fonksiyon parametreleri üzerine de yansıtarak doğrudan astımlı hastaların hayat kalitelerini yükseltmektedirler (20-22).

Çalışmamızda kontrol grubunun serum eozinofil, total IgE ve ECP düzeylerinin hasta grubunun tedavi öncesi değerlerine göre anlamlı düzeyde düşük bulunması literatür bilgileri ile uyumlu olup, hasta grubunda tedavi sonrası dönemde tüm bu değerlerde kontrol grubuna göre anlamlı bir düşüş bulunmuştur (19-23). Bizim çalışmamızda saptadığımız gibi Türkteş ve ark. yaptıkları çalışmada da inhale budesonide alan astımlı çocuklarda tedavi öncesinde kontrol grubuna göre ECP değerleri yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada tedavi sonrasında ECP değerlerinde düşüş saptanmış ve belirti skorlarında iyileşme görülmüştür (19). Serum inflamasyon belirteçlerinin, özellikle ECP'nin izlenmesinin, anti-inflamatuvar tedavi alan astımlı çocukların takibinde yararlı olabileceği sonucuna varmışlardır. Guo ve ark. yaptıkları bir çalışmada astımlı çocuk hastaları iki gruba ayırmışlar ve bir gruba inhale budesonide verirken diğer gruba kısa etkili beta agonist tedavisi vermişlerdir. Budesonide alan grupta tedavi sonrasında hem solunum fonksiyon testlerinde belirgin düzelme gözlenmiş hem de ECP ve eozinofil değerlerinde kısa etkili beta agonist tedavisi alan gruba göre belirgin düşüş saptanmıştır. Astımlı çocuklarda budesonide tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için serum ECP düzeylerinin ölçülmesi yararlı olduğu sonucuna varmışlardır (22).

Çalışmamızda hasta grubunun gündüz ve gece belirtileri ardışık olarak karşılaştırıldığında haftalar arasında farklılık gözlenmedi. Bu durum inhale steroidlerin etkisinin geç başlaması, inhale kortikosteroid kullanımına uyumsuzluk ya da gerçek kullanım ile bildirilen kullanım arasındaki uyumsuzluk ile ilgili olabilir. Literatürde bildirildiği üzere çocuklarda astım belirtilerini hatırlamak ve ayırt etmek açısından bireyler arasında oldukça değişkenlik görülmektedir (24). Birçok çalışma ebeveynlerin bildirimleri ile hastaların beyanları arasında tutarsızlıklarda saptamıştır (25-27). Ancak bu durum tedavi öncesi ve sonrası anlamlı düzeyde artış gösteren solunum fonksiyon parametreleri ile çelişmektedir. Velhasıl bu durum çalışmamızın bir eksikliği olarak değerlendirilebilir. Bununla beraber solunum fonksiyon testlerinin belirti puanlamalarından daha güvenilir ve objektif bir parametre olduğu ve bu nedenle takipte daha değerli olduğu da gözden kaçmamalıdır.

IL-8 nötrofilleri ve eozinofilleri inflamasyon alanına çekici ve aktive edici işleve sahiptir. Astımlı hastaların bronkoalveolar sıvılarında ve tükürüklerinde yüksek düzeyde IL-8 seviyeleri saptandığı gibi akut atak esnasındaki astımlı çocukların serumlarında sağlıklı bireylere göre daha yüksek IL-8 düzeyleri saptanmıştır (28). Ancak bizim çalışmamızda astımlı hastalarda tedavi öncesi kontrol grubuna göre artmış IL-8 düzeyleri saptanmadığı gibi tedavi sonrasında azalma gözlenmemiştir. Tam aksine kontrol grubunda ve astımlı grupta tedavi öncesi ve sonrası normal IL-8 seviyeleri saptanmıştır. Bu durumun IL-8'in ağır astımlı hastalarda yüksek bulunması, kontrolü kötü olan hastalarda yükselmesi ve akut

atak zamanlarında artması ile açıklanabilir (29-31). Bizim hastalarımız hafif-orta persistan astımlı olup hiç biri çalışma öncesi ve çalışma boyunca astım atağı yaşamamıştır.

Sistatin C ile ilgili yapılan çalışmalarda kontrol gruplarına göre astımlı hastalarda sistatin C düzeyleri yüksek saptanmaktadır. Çalışmamızda tedavi öncesi kontrol grubu ile hasta grubu sistatin C düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamış ve normal sınırlarda bulunmuştur. Ancak hasta grubunda tedavi sonrası anlamlı azalma izlenmiştir. Çalışmamızla benzer olarak El-Esawy ve ark. yaptıkları çalışmada astımlı hastalar ataklar dışından kontrol grubu ile aynı düzeyde sistatin C seviyelerine sahiptiler (32). Shigemura ve ark. yaptığı çalışmada ise sistatin C düzeyleri astım belirtileri gösteren hastalarda belirti göstermeyen astımlı hastalar ve kontrol grubuna göre yüksek saptanır iken aynı çalışmada belirti göstermeyen astımlı hastalar ile kontrol grubu arasında fark saptanmamıştır (10). Bu durum sistatin C'nin astım ataklarında yükselmesi ile alakalı olabilir. Ancak hâli hazırda literatürde astımlı hastalarda sistatin C düzeyleri ile ilgili yapılmış sadece üç çalışma mevcuttur. Bu durum çalışmamızdaki verileri öne çıkarmakta ise de bu konu ile ilgili daha fazla çalışma yapılması gerektiği aşikârdır.

Çalışmamızda kontrol grubu ile hasta grubumuz arasında ve tedavi öncesi ve sonrasında hasta grubunda serum α -1-Antitripsin düzeylerinde bir fark izlenmemiş, tüm değerler normal aralıkta izlenmiştir. Literatürdeki az sayıdaki çalışma da bu konuda birbirleri ile çelişmektedirler. 1977 yılında Schwartz ve ark. yaptığı çalışmada steroid bağımlı gruptaki çocuk hastaların α -1-Antitripsin düzeyleri kontrol grubu ile benzerlik gösterirken, steroid bağımlı olmayan grubun α -1-Antitripsin düzeyleri yüksek seviyede bulunmuştur (33). Fakat bu çalışmada hastaların astım sınıflaması yapılmamıştır. 1985 yılında yapılan başka bir çalışmada ise astımlı çocuklarda kontrol grubuna göre α -1-Antitripsin düzeyleri düşük saptanmıştır (8). Mousavi ve ark. erişkin ağır astımlı bireylerde yaptıkları çalışmada hastaların %88.4'ünde α -1-Antitripsin düzeyleri normal sınırlarda bulunmuştur (9).

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak serum ACE düzeyleri astımlı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ancak yine de normal sınırlar içinde saptanmıştır. (12-13). İnhalasyon tedavisi sonrası astımlı hastalarda ACE düzeylerinde anlamlı düşüş de izlenmemiştir. Mue ve ark. çalışmamız ile uyumlu olarak steroid alan astımlı bireylerde serum ACE aktivitesinin azalmadığını göstermişlerdir (34). Frank-Piskorsa ve ark. yaptıkları çalışmada da sağlıklı bireyler ile steroid almakta olan astımlı bireyler arasında serum ACE düzeylerinde farklılık saptanmamıştır. Sadece akut astım ataklarında ACE düzeylerinde artış saptanmıştır (35). Millar ve ark. yaptıkları çalışmada ACE düzeylerinin özellikle ağır astımlı hastalarda yüksek bulunduğu saptanmıştır (36). Çalışmamızdaki astımlı hastaların ağır astımlı olmamaları ve çalışma boyunca akut astım atağına girmemiş olmaları nedeni ile ACE se-

viyeleri normal sınırlarda bulunmuş olabilir. Benzer şekilde tedavi sonrası ACE seviyelerinde anlamlı düşüş olmaması da bu durum ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda kontrol grubunun yaşlarının hasta grubundan istatistiksel olarak fazla bulunması çalışmada tasarimsal bir hata gibi gözükse de her iki grubunda çocuk yaş grubunda olması nedeni ile çalışmanın sonuçlarını etkileyecek düzeyde bir fark oluşturmadığını düşünmekteyiz. Ancak bu durum yine de çalışmanın eksik yanlarından biri olarak değerlendirilebilir. Çalışmamızın güç analizine göre gücünün 0.51 bulunması çalışmanın gücünün düşük olduğunu göstermektedir. Bunun nedeni çalışmadaki örneklem büyüklüğüdür. Bu nedenle çalışmamızda kesin kanıtlara varmadan uzak durulmuştur ve sonuçlar tüm evrene yansıtılmamıştır.

Serum eozinofili, total Ig E, ECP ve sistatin C'nin hafif astımlı çocuk hastaların tedaviye yanıtlarında ve takiplerinde faydalı belirteçler olabilir. Ancak hem çalışmamızdaki örneklem büyüklüğü hem de bu belirteçler ile yapılan çalışmaların sayısı olarak az olması nedeni ile kesin sonuçlara varmak açısından daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Teşekkür

Bulunmamaktadır.

Yazar Katkı Beyanı

Fikir: **Tunç Tunçer, Nazan Tomaç**, Tasarım: **Tunç Tunçer, Nazan Tomaç**, Veri Toplama: **Tunç Tunçer**, Analiz veya yorumlama: **Tunç Tunçer**, Literatür taraması: **Tunç Tunçer**, Yazım: **Tunç Tunçer**, Onay: **Tunç Tunçer, Nazan Tomaç**.

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Finansal Destek

Herhangi bir kurumdan finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 27.05.2004 tarihinde 2004/05 toplantı numarası ile onaylanmıştır.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayına kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention, 2023. Sayfa 22. (https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf, Erişim tarihi: 06.08.2024)
2. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi, 2016. Sayfa 2. https://toraks.org.tr/site/sf/books/pre_migration/2109b-422ca4358f59497baaf8a744af15ea33bdca7993a5e948d-4b64e8b75091.pdf Erişim Tarihi : 06.08.2024

3. Levy ML, Fletcher M, Price DB, Hausen T, Halbert RJ, Yawn BP. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Primary Care Respiratory Journal* 2006; 15: 20-34.
4. Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, Mahr T, Ostrom N, Burgess S, Rozenweig JC, Manjunath R. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 817-825.
5. Juniper EF, Gruffydd-Jones K, Ward S, Svensson K. Asthma Control Questionnaire in children: validation, measurement properties, interpretation. *Eur Respir J* 2010; 36: 1410-1416.
6. Shah SN, Grunwell JR, Mohammad AF, Stephenson ST, Lee GB, Vickery BP, Fitzpatrick AM. Performance of Eosinophil Cationic Protein as a Biomarker in Asthmatic Children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9(7): 2761–2769.
7. Koller DY, Herouy Y, Götz M, Hagel E, Urbanek R, Eichler I. Clinical value of monitoring eosinophil activity in asthma. *Arch Dis Child* 1995; 73: 413-417.
8. Aderelle WI, Ojo C, Osanyintuyi VO, Oduwole O. Serum alpha 1-antitrypsin levels in asthmatic children. *Afr J Med Med Sci* 1985; 14(3-4): 161-7.
9. Mousavi S A, Mohammadzadeh V, Loni E. Determination of Alpha-1 Antitrypsin Level in Patients with Severe Asthma. *Tanaffos* 2013; 12(4): 19-22
10. Shigemura M, Konno S, Nasuhara Y, Shimizu C, Matsuno K, Nishimura M. Impact of asthmatic control status on serum cystatin C concentrations. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50(8): 1367-71.
11. Cimerman N, Brguljan P M, Krasovec M, Suskovic S, Kos J. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients. *Clin Chim Acta* 2000; 300(1-2): 83-95.
12. Hui Q, Hao Y, Ye F, Pang B, Niu W, Zhang Q. Genetically high angiotensin-converting enzyme concentrations causally increase asthma risk: A meta-analysis using Mendelian randomization. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 941944.
13. Ayada C, Toru Ü, Genç O, Şahin S, Bulut İ, Arık Ö, Acat M. Evaluation of Serum Levels of Renin Angiotensin System Components in Asthmatic Patients. *Erciyes Med J* 2015; 37(3): 87-90.
14. Charrad R, Kaabachi W, Rafrafi A, Berraies A, Hamzaoui K, Hamzaoui A. IL-8 Gene Variants and Expression in Childhood Asthma. *Lung.* 2017; 195(6): 749-757.
15. Brown KR, Krouse RZ, Calatroni A, Visness CM, Sivaprasad U, Kerckmar CM, Matsui EC, West JB, Makhija MM, Gill MA, Kim H, Kattan M, Pillai D, Gern JE, Busse WW, Togias A, Liu AH, Khurana-Hershey GK. Endotypes of difficult-to-control asthma in inner-city African American children. *PLoS One.* 2017;12(7): e0180778.
16. Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, Tan WC, Chen Y, Lamm CJ, O'Byrne PM; START Investigators Group. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1167-1174.
17. Selroos O, Pietinalho A, Lofroos AB, Riska H. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 1995; 108: 1228-1234.
18. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention, 2004. Sayfa 74-76. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/04/GINA-Main-Report-2004-WMSA.pdf> Erişim Tarihi: 06.08.2024
19. Türktas İ, Demirsoy S, Koç, Gökçora N, Elbeg S. Effects of inhaled steroid treatment on serum eosinophilic cationic protein (ECP) and low affinity receptor for IgE (Fc E RII/sCD23) in childhood bronchial asthma. *Archives of Disease in Childhood* 1996; 75: 314-318.
20. Lommatsch M, Klein M, Stoll P, Virchow JC. Impact of an increase in the inhaled corticosteroid dose on blood eosinophils in asthma. *Thorax* 2019; 74(4): 417-418.
21. Ohru T, Funayama T, Sekizawa K, Yamaya M, Sasaki H. Effects of inhaled beclomethasone dipropionate on serum IgE levels and clinical symptoms in atopic asthma. *Clin Exp Allergy* 1999; 29(3): 357-361.
22. Guo C, Sun X, Wang X, Guo Q. Serum Eosinophil Cationic Protein Is a Useful Marker for Assessing the Efficacy of Inhaled Corticosteroid Therapy in Children with Bronchial Asthma. *Thoku J. Exp. Med.* 2017; 242 (4): 263-271
23. Devulapalli C.S, Haaland G, Pettersen M, Carlsen KH, Carlsen KCL. Effect of inhaled steroids on lung function in young children: a cohort study. *European Respiratory Journal* 2004; 23(6): 869-875.
24. Bime C, Gerald JK, Wei CY, Holbrook JT, Teague WG, Wise RA, Gerald LB. Measurement characteristics of the childhood Asthma-Control Test and a shortened, child-only version. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2016; 26: 16075.
25. Lara, M, Duan N, Sherbourne C, Lewis MA, Landon C, Halfon N, Brook RH. Differences between child and parent reports of symptoms among Latino children with asthma. *Pediatrics.* 1998; 102(6): E68.
26. Le Coq EM, Boeke AJ, Bezemer PD, Colland VT, van Eijk JT. Which source should we use to measure quality of life in children with asthma: the children themselves or their parents? *Qual. Life Res.* 2000; 9(6): 625–636.
27. Hedman L, Lindgren B, Perzanowski M, Rönmark E. Agreement between parental and self-completed questionnaires about asthma in teenagers. *Pediatr. Allergy Immunol* 2005; 16(2): 176–181.
28. Mohamed SF, Abd-Elwahab FM, Shokry DM, Mohamed-Samy W. Relation between Interleukin 8 and Bronchial Asthma in Children: Review Article. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine* 2021;85(2): 3621-3623
29. Zhang J, Bai C. Elevated Serum Interleukin-8 Level as a Preferable Biomarker for Identifying Uncontrolled Asthma and Glucocorticosteroid Responsiveness. *Tanaffos* 2017; 16(4): 260–269.
30. Wei Q, Liao J, Jiang M, Liu J, Liang X, Nong G. Relationship between Th17-mediated immunity and airway inflammation in childhood neutrophilic asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2021; 17(1): 4
31. Ramphul M, Welsh K G, May R D, Ghebre MA, Rapley L, Cohen ES, Herath A, Monteiro W, Rousseau K, Thornton DJ, Brightling CE, Gaillard EA. Sputum biomarkers during acute severe asthma attacks in children—a case-control study. *Acta Paediatr.* 2022; 111(3):620-627.

32. El-Esawy NM, Morad MA, Abdin AA. Urinary Creatinine and Serum Cystatin C in Asthmatic Children Treated with Inhaled Corticosteroid and Beta 2 Agonist. *Alexandria Journal of Pediatrics* 2005; 19(2): 231-239.
33. Schwartz RH, Van Ess JD, Johnstone DE, Dreyfuss EM, Abirshami MA, Chai H. Alpha-1 antitrypsin in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1977; 59(1): 31-34.
34. Mue S, Takahashi M, Ohmi T, Shibahara S, Yamauchi K, Fujimoto S, Okayama H, Takishima T. Serum angiotensin converting enzyme level in bronchial asthma. *Ann Allergy* . 1978; 40(1): 51-57.
35. Frank-Piskorska A, Lypka A, Konieczna M. Serum angiotensin converting enzyme (SACE) in patients with atopic bronchial asthma. *Pneumonol Alergol Pol.* 1991; 59(7-8):13-16.
36. Millar EA, Angus RM, Hulks G, Morton JJ, Connell JM, Thomson NC. Activity of the renin-angiotensin system in acute severe asthma and the effect of angiotensin II on lung function. *Thorax* 1994; 49(5): 492-495.

