

Astım Semptomları Olan Çocuklarda Serum Eozinofil Katyonik Protein (ECP) Düzeyleri

Nuri KOLOĞLU¹, Enver ŞİMŞEK¹, Ayten Pamukçu UYAN²
Özlem YAVUZ³, Kenan KOCABAY¹

¹AİBÜ, Düzce Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Düzce

²AİBÜ, İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu

³AİBÜ, Düzce Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Düzce

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, astım semptomları olan çocuklarda inflamasyonun belirteci olarak serumda ECP düzeylerini, atopi yönünden IgE düzeylerini ve kanda eozinofil sayısını belirlemek; ve semptomların sigara dumanına maruz kalma, aile hikayesi, ev hayvanı, mevsim ve atopi ile ilişkisini saptamaktır. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya astım semptomları ile polikliniğe başvuran, daha önce herhangi bir tedavi almamış olgular dahil edildi. Astım dışında solunum sistemi ve diğer sistemlerle ilgili hastalığı olanlar, prematüre doğum veya yenidoğan döneminde akciğer problemi olan olgular çalışmaya alınmadı. Kontrol grubu, polikliniğe başvuran benzer yaş grubunda olan ve solunum sistemi hastalığı olmayan çocuklardan oluşturuldu. **Bulgular:** Olguların 16'sı erkek, 11'i kız idi. Serum ECP (sECP) değerleri hasta grubunda 21.0 ± 22.4 µg/L, kontrol grubunda 5.6 ± 3.1 µg/L olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Serum total IgE hasta grubunda 487.0 ± 525.9 IU/ml olup, IgE ile hasta yaşı arasında anlamlı korelasyon bulundu. Eozinofili ile atopi, aile hikayesi, sigara dumanına maruziyet ve mevsimsel ilişki arasında anlamlı korelasyon bulundu. **Sonuç:** Bu çalışmada, literatür ile uyumlu olarak, sECP düzeyinin astım semptomu olan çocuklarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu ve enflamasyonun önemli bir belirteci olduğu saptandı. Ayrıca eozinofilinin, astım ile ilişkili parametrelerle korele olduğu gösterildi.

Anahtar Sözcükler: Astım, Serum Eozinofil Katyonik Protein, IgE

Serum Eosinophilic Cationic Protein (sECP) Levels in Children with Asthmatic Symptoms

SUMMARY

Aim: The aim of this study was to determine serum ECP levels as a marker of inflammation; IgE levels and eosinophil counts in blood as regards to atopy; to compare these values with those of control groups; additionally, to evaluate the relationship of the symptoms with exposure to cigarette smoke, family history, domestic animals, seasonal variations and atopy. **Materials and Methods:** Cases who admitted to the polyclinic with asthmatic symptoms and who had not been treated with any kind of therapy regarding asthma were included into this study. Cases having a respiratory system disease except for asthma or any other system illness, patients who were born prematurely and the ones having a history of pulmonary problem in the neonatal period were excluded from the study. The control group consisted of children at similar ages who admitted to the outpatient clinic and who did not have any kind of airway disease. **Results:** Out of cases, 16 were male and 11 were female. Serum ECP (sECP) values were found to be 21.0 ± 22.4 µg/L in the group of patients, whereas they were measured as 5.6 ± 3.1 µg/L in the control group, and this difference was found to be statistically significant. Serum total IgE levels were determined as 487.0 ± 525.9 IU/ml in the patients, the IgE values correlated significantly with the age of patients. A significant correlation between eosinophilia and atopy, family history, exposure to cigarette smokes and seasonal variation was found. **Conclusion:** In this study, consistent with the literature, sECP values were found to be significantly higher in children with asthmatic symptoms comparing with those in the control group, and it was regarded as an important marker of inflammation. In addition, it was shown that eosinophilia was correlated with the parameters related to asthma.

Key Words: Asthma, Serum Eosinophilic Cationic Protein, IgE

GİRİŞ

Bronşial astım, bronşial aşırı duyarlılık, havayolu inflamasyonu ve hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize paroksizmal bir

hastalıktır (1,2). Eozinofillerin bronşial astımda hava yolunun kronik inflamasyonunun efektör hücreleri olduğu bilinmektedir (1). Bronş mukoza

biyopsilerinde eozinofil infiltrasyonu ve astımlı hastaların kan ve balgamında eozinofillerin artmış olması astımın özellikle geç fazından eozinofillerin sorumlu olduğunu düşündürmektedir (2). Eozinofiller uyarıldıklarında içerdikleri granüllerden eozinofil peroksidaz (EPO), eozinofil katyonik protein (ECP) (2), eozinofil kaynaklı nörotoksin (EDN) ve major bazik protein (MBP) (3) gibi maddeler salgılamaktadır. EPO ve ECP'nin (4) diğer hücrelerdeki miktarı önemsiz olduğu için vücut sıvılarından ölçümleri eozinofil aktivasyonunun bir göstergesidir (1,3). Salınan ECP oksidatif olmayan mekanizmalar ile etki göstererek pnömosit hasarına neden olmakta, siliyer fonksiyonları etkilemekte ve bronşiyal hiperreaktiviteyi (BHR) artırmaktadır (1). Çalışmalar astma atağı sırasında serum ECP seviyelerinin arttığı ve tedavi ile düştüğünü göstermiştir (5).

ECP'nin ticari olarak mevcut kitleri ile serum, balgam ve bronko-alveoler lavaj (BAL) sıvısı gibi vücut sıvılarında ölçülebilir olması, pratikte kullanım sahasının genişlemesini sağlamıştır. Bu durumda, özellikle tedavi alan ve klinik ile laboratuvar bulgularının birbirine uymadığı hastalarda, inflamasyonun derecesini ve tedaviye yanıtı değerlendirmede ECP, önemli bir kriter olma yolundadır. Ancak halen, pek çok klinikte rutin bir tetkik haline gelmemiştir (2).

Biz bu çalışmada astım benzeri semptomu olan çocuklarda biyolojik bir belirteç olarak serum ECP düzeylerini, serum IgE ve kan eozinofil düzeyini (%) ölçmeyi; bu düzeyin sağlıklı çocuklardan farkını, ayrıca semptom şiddeti, sigara dumanına maruz kalma, aile hikayesi, evde hayvan bulundurma, mevsimsel ilişki ve atopi ile ilişkisini araştırmayı planladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Nisan 2000 ile Nisan 2001 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran; yatarak ya da ayaktan tedavi gören, daha önce bronşiyal astım veya BHR tanısı alan, ya da herhangi bir tanı almayan, fizik muayenesinde astım benzeri semptomu olan olgular alındı. Çalışmaya 38 gebelik haftasından küçük yada doğum ağırlığı 2.5 kg'dan küçük olanlar, belirgin

doğumsal anomalisi olanlar, kalp hastalığı ve kronik akciğer hastalığı (bronko pulmoner displazi, kistik fibrozis gibi) olanlar alınmadı. Çalışma grubunu yaşları 1 ile 13 yıl arası değişen, 16'sı erkek, 11'i kız 27 olgu oluşturmaktaydı. Çalışmaya alınan olguların, sigara dumanına maruziyeti, atopi öyküsü, mevsimsel ilişki ve aile öyküleri Tablo 1'de verildi. Kontrol grubunu yaşları 1 ile 13 yıl arasında değişen 14'ü erkek, 8'i kız 22 olgu oluşturmaktaydı.

Astım tanısı tekrarlayan paroksizmal tipte dispne, öksürük, balgam çıkarma ve wheezing ile karakterize semptomları olan hastalara konuldu. Tanı fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile doğrulandı.

Hastalar hikayesinde hisiltılı solunum, gece öksürüğü, dispne ve fizik muayenesinde ekspiryum uzunluğu olup olmaması ve semptomların şiddetine göre gruplandırıldı. Astımın klinik ataklarının sıklığına göre 1) Gün boyu semptomları devam eden haftada iki atak; 2) gece semptomları olan, ayda iki veya daha az atak geçiren; 3) 2-3 ayda bir atak geçiren şeklinde gruplandırıldı (6).

Hasta ve kontrol gruplarından 10'ar ml kan örnekleri alındı. Oda ısısında 1 saat bekletildi. Pıhtılaşma olduktan sonra 1500 devir/dakikada, 5 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıldı. Serum örnekleri başka tüpe alınarak çalışmanın yapılacağı güne kadar kadar -20 °C'de saklandı (4).

Serum ECP düzeyleri, monoklonal murine anti-ECP antikoru ve poliklonal rabbit anti-ECP antikoru kullanılarak solid faz, iki yönlü "chemiluminescent immunometrik" yöntemle otomatik chemiluminescent immunoassay sisteminde (Immulate One, DPC, Los Angeles, USA) ölçüldü.

Serum Total IgE düzeyleri, monoklonal mouse anti-IgE antikoru ve poliklonal rabbit anti-IgE antikoru kullanılarak solid faz, iki yönlü "chemiluminescent immunometrik" yöntemle otomatik chemiluminescent immunoassay sisteminde (Immulate One, DPC, Los Angeles, USA) ölçüldü (7).

Eozinofiller, parmak ucundan kapiller kandan periferik yayma yapılarak Wright boyası ile boyandıktan sonra % lökosit olarak sayıldı⁽⁸⁾.

İstatistiksel analizler için SPSS Windows paket program kullanıldı. İstatistiksel analizler olarak hasta ve kontrol gruplarının ortalama serum ECP değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney

U testi, çalışmada bakılan parametrik değişkenler arasındaki korelasyon analizi için Pearson korelasyon testi, parametrik olmayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Spearman korelasyon testi kullanıldı.

BULGULAR

Olguların sayısı 16'sı erkek (%59.3), 11'i kız (%40.7) olmak üzere toplam 27 idi. Yaş ortalaması 6.04 ± 3.76 yıl idi. Kontrol grubu 14 erkek (%63.6), 8'i kız (%36.4) toplam 22 olgudan oluşuyordu. Yaş ortalaması 5.77 ± 3.73 yıldır (Tablo 1).

Serum ECP değerleri hasta grubunda (n=27) 21.0 ± 22.4 (2.4-96.8) $\mu\text{g/L}$, kontrol grubunda (n=22) 5.6 ± 3.1 (1.5-11.5). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($P < 0.001$) (Şekil 1).

Serum IgE hasta grubunda 487.0 ± 525.9 (7.6-1868.0) IU/ml (Şekil 2). IgE ile hasta yaşı arasında anlamlı korelasyon bulundu ($P < 0.05$). IgE ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($P > 0.05$). IgE düzeyi yüksek olan astımlı hasta grubunda serum ECP değerleri anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$).

Hasta grubunda sigara dumanına maruziyet, ailede alerji öyküsü, atopi, mevsimsel ilişki ile sECP ve IgE arasında anlamlı bir korelasyon bulunamadı ($P > 0.05$). Eozinofili ile mevsimsel ilişki, aile hikayesi ve atak şiddeti arasında korelasyon bulundu ($P < 0.05$). (Şekil 3)

Hasta grubunda eozinofilisi olan 16 hastanın 9'unda atopi (%56.3), 11'inde (%68.8) aile hikayesi pozitifliği, 14'ünde (%37.5) sigara dumanına maruziyet 14'ünde (%87.5) mevsimsel ilişki vardı.

Hastaların kliniğinin başvuru esnasındaki şiddetine göre olguların dağılımı 5/27 tanesi hafif, 5/27'i orta, 17/27'si ise ağır, cinsiyete (E/K) göre olgular sırasıyla (3/2), (4/1), (9/8) astım atağı geçirmekte idi. Hastaların klinik şiddeti ile cins, aile öyküsü, eozinofili, atopi, mevsimsel ilişki arasında bir korelasyon bulunamadı.

TARTIŞMA

Serum ECP, IgE aracılığı ile aktive olmuş eozinofillerden salgılanarak allerjik enflamasyonun bir mediatörü olarak rol alır (7). Bu çalışmada klinik olarak astım semptomları gösteren 27 hastada serum ECP düzeyleri ölçülerek kontrol grubunun ile karşılaştırıldı. Hasta grubunun sECP değerleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu ($P < 0.05$) Literatürde Matsumoto ve

arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum eozinofilik katyonik protein düzeylerinin astım atağı sırasında yükseldiği gösterilmiştir (7). Shields ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sECP ile BAL ve kan eozinofil yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (5). Villa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sECP için eşik değeri ("cut-off") $20 \mu\text{g/l}$ alındığında sensitivitesi %70, spesifitesi %83, pozitif prediktif değeri %82.4 ve negatif prediktif değeri %71.4 olarak rapor edilmiştir (9). Yetişkinlerde yapılan bir çalışmada erken dönemde veya şüpheli astımlı olguların tanısında, tek başına serum ECP düzeylerinin % 30, balgam ECP düzeylerinin %39 duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir (3).

Louis ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada eozinofil sayısı ve ECP düzeylerinin kontrol grubu ile yapılan karşılaştırılmasında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ⁽¹⁰⁾. Prehn ve arkadaşlarının yaptığı, 100 çocuğu içine alan çalışmada semptom skoru ve sECP değerleri açısından kronik astım semptomları olanlar ile astım ve atopisi olmayanlar karşılaştırıldığında sECP değerleri anlamlı derecede yüksek, sECP ile semptom skoru ve eozinofili arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (11). Çalışmamızda ve literatürde astım semptom skoru ve eozinofili arttıkça sECP düzeyinin artış gösterdiği gözlemlendi.

Çalışmamızda da sECP ile hastaların klinik şiddeti ve sigara dumanına maruziyet arasında anlamlı bir korelasyon bulunamadı ($p > 0.05$) Pronk-Admiral ve arkadaşlarının çalışmasında sECP konsantrasyonu ve eozinofil sayısı ile akciğerlerdeki inflamasyonu yansıtan akciğer fonksiyon testleri arasında pozitif bir korelasyon ($p < 0.001$) bulunmuştur ⁽²⁾. Benzer şekilde yetişkinlerde yapılan başka bir çalışmada sECP ile hastaların klinik şiddeti ve FEV₁ değerleri arasında korelasyon gösterilmiştir (12). Başka bir çalışmada sigara dumanına maruz kalan astmatik çocuk popülasyonunda serum ECP değerleri astım yakınmaları olmayan popülasyonla karşılaştırıldığında serum ECP değerleri yüksek bulunmuştur (7).

Çalışmamızda IgE seviyesi yüksek olan hastalarda sECP değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Khadadah ve arkadaşlarının yaptığı astımlı 101 serilik bir çalışmada IgE ile sECP ve periferik kan eozinofil düzeyi arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur (13).

Vanto ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada atopisi olan çocuklarda atopi olmayanlara göre sECP değerleri yüksek, periferik kan

yaymalarında eozinofil sayıları ile astım şiddeti ve sECP arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (14). Bu çalışmada astım semptomu gösteren çocuklarda semptomun nedeni olarak muhtemel etkenler araştırılmaya çalışıldı. Kan eozinofil düzeyi ile atopi, aile hikayesi, sigara dumanına maruziyet ve mevsimsel ilişki arasında anlamlı korelasyon bulundu ($p<0.05$). IgE ile hasta yaşı arasında anlamlı ($p<0.05$) bir ilişki bulunurken, cinsiyetle bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$).

Sonuç olarak serum ECP düzeylerinin astım semptomu olan çocuklarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve

astımda hava yolu inflamasyonunun önemli bir belirteci olarak kullanılabileceği kanısına varıldı. Ancak erişkin grupta benzer çalışmalar çok sayıda olmakla beraber çocukluk yaş grubunda yapılan çalışmalar az sayıdadır. Bizim yaptığımız çalışmada da hasta sayısı az olduğundan bu konuda kesin yargıya varmak için daha fazla sayıda olgu içeren çalışmalara gerek olduğunu düşünmekteyiz.

Yazışma Adresi: Prof. Dr. Kenan Kocabay AİBÜ Düzce Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Konuralp 81620 Düzce

KAYNAKLAR

1. Arıkan S, Canbakan S, Çapan N, Başer Y. Bronş astımlı hastalarda serum eozinofil katyonik protein düzeyi. T Klin Allerji Astım 3:50-55, 2001.
2. Zubovic I, Rozmanic V, Ahel V, Banac S. Manifold significance of serum eosinophil cationic protein in asthmatic children. Acta Med Croatica 56:53-56, 2002.
3. Sin A, Terzioğlu E, Kokuludağ A, Sebik F, Kabakçı T. Mevsimsel allerjik rinit ve astımlı hastalardaki serum eozinofil katyonik protein (ECP) düzeyleri. Ege Tıp Dergisi 36:121-125,1997.
4. Saydam G, Kokuludağ A. Akut bronşial astımlı hastaların takibinde serum eozinofil katyonik protein seviyeleri. Ege Tıp Dergisi 39:187-191, 2000.
5. Shields MD, Brown V, Stevenson EC, .: Serum eosinophilic cationic protein and blood eosinophil counts for the prediction of the presence of airways inflammation in children with wheezing. Clin Exp Allergy 29:1382-1389,1999.
6. Obase Y, Shimoda T, Kawano T,.: Bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation in adolescents with asymptomatic childhood asthma. Allergy 58:213-220, 2003.
7. Matsumoto H, Niimi A, Minakuchi M, Izumi T. Serum eosinophil cationic protein levels measured during exacerbation of asthma: characteristics of patients with low titres. Clin Exp Allergy 31:637-643, 2001.
8. Shields MD, Brown V, Stevenson EC. Serum eosinophilic cationic protein and blood eosinophil counts for the prediction of the presence of airways inflammation in children with wheezing. Clin Exp Allergy 29:1382-1389,1999.
9. Marouf R, Khadadah ME, Onadeko BO, Mustafa HT, Khamis A, Azemuzie CE, Sugathan TN. The effect of corticosteroid therapy on blood eosinophils and eosinophilic cationic protein in patients with acute and chronic asthma. J Asthma 36:555-64,1999
10. Louis R, Laurie C, Lau, K. The Relationship between airways inflammation and asthma severity. Am J Respir Crit Care Med 161:9-16 ,2000
11. Prehn A, Seger RA, Faber J. The relationship of serum-eosinophil cationic protein and eosinophil count to disease activity in children with bronchial asthma. Pediatr Allergy Immunol 9:197-203,1998.
12. Yazicioglu M, Ones U, Ones DS, Salman N, Yalcin I, Guler N. The significance of sputum ECP levels in differential diagnosis of asthma in children. J Asthma 36:493-502, 1999.
13. Khadadah M, Onadeko BO, Ezeamuzie CI, Mustafa HT, Marouf R, Sugathan TN. The association of skin test reactivity, total serum IgE levels, and peripheral blood eosinophilia with asthma in Kuwait. J Asthma 37:481-488, 2000.
14. Vanto T, Koskinen P. Serum eosinophil cationic protein in the evaluation of asthma severity in children. Allergy 53:415-419,1998.