

ALLERJİK BRONŞ ASTIMI TEDAVİSİNİN İZLENMESİNDE SERUM EOZİNOFİL KATYONİK PROTEİN DÜZEYİNİN DEĞERİ

*Dilaver TAŞ, **Faruk ÇİFTÇİ, **Ömer DENİZ, ***Ergun TOZKOPARAN

- * Diyarbakır Askeri Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Servisi, Diyarbakır
** GATA Çamlıca Göğüs Hastalıkları Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Servisi, İstanbul
*** Mareşal Çakmak Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Servisi, Erzurum

ÖZET

Bu çalışma, allerjik bronş astımı tedavisinin izlenmesinde serum ECP (eozinofil katyonik protein) düzeyinin değerini araştırma amacıyla yapılmıştır. Çalışmamıza, atopisi olan 17 bronş astımlı hasta ve kontrol grubu olarak 10 sağlıklı gönüllü alındı. Çalışma ve kontrol gruplarında, solunum fonksiyon testleri, total IgE, periferik kan eozinofil sayımı ve serum ECP ölçümü yapıldı. Astımlı hastalar, 6 hafta boyunca flutikazon propiyonat ve gerektiğinde salbutamol kullandı. Altı haftalık tedavi sonrası aynı testler tekrarlandı. Periferik kan eozinofil sayısı ve serum ECP düzeyi, normal bireylere göre astımlı hasta grubunda anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.01$). Serum ECP düzeyi, kan eozinofil sayısı ile pozitif korelasyon gösterdi ($p<0.01$). Ayrıca, serum ECP düzeyi ile PEF (tepe akım hızı) arasında negatif korelasyon saptandı ($p<0.05$). Ancak, FEV₁ ile herhangi bir korelasyon saptanamadı ($p>0.05$). Tedavi periyodunun sonunda, periferik kan eozinofil sayısı ve serum ECP düzeyleri bronş astımlı grupta anlamlı bir düşme gösterdi (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.01$). Solunum fonksiyon testleri (PEF ve FEV₁), antiinflamatuar tedavi öncesine göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.01$). Serum ECP düzeyleri, atopik astımlı hastaların hava yollarındaki inflamatuvar değişiklikleri gösteren önemli bir belirteçtir. Serum ECP, atopik astımlı hastalarda, antiinflamatuar tedavi etkinliğinin saptanmasında, hastalık aktivitesinin izlenmesinde, diğer testlerle birlikte objektif bir parametre olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: eozinofil katyonik protein, bronş astımı, tedavi.

(Solunum 2003:5:41-48)

SUMMARY

The Role of Serum Eosinophilic Cationic Protein Level in Monitoring Allergic Asthma Therapy

The purpose of this study is to investigate the role of the serum eosinophilic cationic protein (ECP) level for monitoring allergic bronchial asthma therapy. Seventeen atopic patients with asthma and ten healthy control subjects were enrolled in the study. Total IgE, peripheral blood eosinophil count, pulmonary function tests and serum ECP measurements were performed to all the subjects. The asthmatic patients were given fluticasone propionate and salbutamol as needed for six weeks. The same investigations were repeated after the treatment. The peripheral blood eosinophil count and serum ECP levels were significantly higher in asthmatic patients than in normal subjects ($p<0.01$, $p<0.01$ respectively). The serum ECP levels showed positive correlation with the peripheral blood eosinophil count ($p<0.01$). The serum ECP levels were negatively correlated with peak expiratory flow (PEF) ($p<0.05$); however, no correlation was detected between the serum ECP levels and FEV₁ ($p>0.05$). After six weeks of treatment, peripheral blood eosinophil count and the serum ECP levels significantly decreased in the asthmatic group ($p<0.01$, $p<0.01$ respectively). Pulmonary function tests (PEF and FEV₁) showed statistically significant improvement ($p<0.01$). We conclude that the serum ECP level is a valuable marker of the inflammatory changes in the airways of atopic asthmatic patients. As an objective parameter, serum ECP measurement may be used to monitor disease activity and predict the efficacy of antiinflammatory treatment in atopic asthmatic patients.

Key words: eosinophilic cationic protein, bronchial asthma, treatment

(Solunum 2003:5:41-48)

Yazışma adresi: Dr. Faruk ÇİFTÇİ, GATA Çamlıca Göğüs Hastalıkları Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Servisi, 81020 Acıbadem / İSTANBUL

GİRİŞ

Son yıllarda bronş astımı prevalansında artış olduğu genel bir görüştür. ABD’de hastalık prevalansı %4 civarındadır⁽¹⁾. Hastalık, Batı Avrupa ülkelerinde, ortalama %2-5 civarında bir periyodik prevalans oranı göstermektedir. Türkiye’de son beş yıl içinde yapılan çalışmalarda astım prevalansı yetişkinler arasında %2-7, çocuklar arasında ise %5-9 civarında bulunmuştur⁽²⁻⁴⁾.

Astım, klinik bir sendrom olması nedeniyle, tanıda kullanılabilir altın standart bir tanı yöntemi yoktur⁽¹⁾. Tanı; anamnez, fizik muayene ve yardımcı laboratuvar bulgularına dayanır.

Tanıyı desteklemek ve çelişkili vakalarda kullanılmak üzere çeşitli laboratuvar testleri kullanılmaktadır. Bunlar arasında solunum fonksiyon testleri (SFT), peak flowmetre (tepe akım hızı-PEF) ölçümleri, kan total eozinofil sayısı, prick testleri, serum total ve spesifik IgE düzeyleri, erken ve geç reverzibilite testi ve bronkoprovokasyon testi sayılabilir^(5,6).

Bronş astımı hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Genetik ve çevresel risk faktörlerinin etkisiyle bronş mukozasında eozinofillerden zengin kronik bir inflamasyon oluşur. İnflamasyonda pek çok hücre rol almakla beraber, eozinofiller salgıladıkları granül proteinleri ve bronkokonstriktör özelliği olan bir takım mediatörlerle esas hücre konumundadır^(7,8). Eozinofil infiltrasyonu ve eozinofillerden salınan MBP (major basic protein) ve ECP (eozinofil katyonik protein), hava yolu yüzey epitelinde hasara yol açar⁽⁹⁾. Yine eozinofillerden salınan PAF (platelet aktive edici faktör), güçlü bir bronkokonstriktör etkiye sahiptir. Aynı şekilde eozinofillerden salınan LTC₄, LTD₄, LTE₄ ve toksik oksijen radikalleri, inflamasyon, mukus sekresyonu ve ödeme neden olmaktadır. Sonuçta havayolu obstrüksiyonu gelişir⁽¹⁰⁾.

Glukokortikoidlerin, astımda hava yolu inflamasyonunu azaltıcı etki mekanizması tam olarak anlaşılmasına karşın, pek çok çalışmada astım kontrolünü sağladığı, solunum fonksiyonlarını düzelttiği ve daha da önemlisi zaman içinde bronş aşırı duyarlılığını azalttığı gösterilmiştir^(11,12).

Serum ECP düzeyi, allerjen teması için duyarlı bir indikatördür⁽¹³⁾. Daha önce yapılan çalışmalarda, bronş astımında önemli bir inflamasyon belirteci olduğu, hastalık şiddeti ve PEF ile korelasyon içinde olduğu görülmüştür. Aynı şekilde, aktive eozinofil sayısı ile de korelasyon gösterdiği saptanmıştır⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. Bu çalışmanın amacı, bronş astımında biyolojik bir belirteç (marker) olarak serum ECP düzeylerini saptamak; kan total eozinofil sayısı, 1. saniye zorlu

ekspiratuar hacim (FEV₁)ve PEF ile serum ECP düzeylerinin ilişkisini araştırmaktır. Ayrıca astımlı hastalarda inhaler steroid kullanımı ile hastalığın şiddeti arasındaki ilişki ve tedaviye yanıtı; FEV₁, PEF, kan total eozinofil sayısı ve serum ECP düzeyi ölçülerek araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi: Bu çalışmaya Haziran 1997 ile Haziran 1998 tarihleri arasında Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran ve uluslararası astım konsensus raporuna göre bronş astımı tanısı konan ve atopi öyküsü olan, cilt prick testi ile en az bir allerjene duyarlı olduğu saptanan 17 allerjik astımlı olgu çalışmaya alındı. Olguların 11’i erkek, 6’sı kadındı ve yaşları 16-52 arasında değişiyordu. Olgular, sigara kullanmayan, sistemik hastalığı olmayan, oral ya da inhaler steroid kullanımı için kontrendikasyonu olmayan, son 6 ay içinde oral ya da inhaler steroid kullanmamış ve son 6 hafta içinde solunum yolu infeksiyonu geçirmemiş hastalar arasından seçildi. Çalışmaya alınan tüm olgulardan ayrıntılı anamnez alındı, fizik muayeneleri yapıldı.

Kontrol grubu 10 sağlıklı gönüllüden oluşuyordu. Bu grupta, solunum şikayetleri olmayan, ailesel ya da bireysel atopi öyküsü olmayan, sık infeksiyon geçirmeyen, fizik muayeneleri ve PA akciğer grafileri normal bireyler seçildi. Kontrol grubundaki bireylerin 7’si erkek, 3’ü kadındı ve yaşları 18-47 arasında değişiyordu.

Çalışmaya alınan bireylerin steroidle tedavi başlangıcında total eozinofil, total IgE ve serum ECP düzeyleri ölçüldü, solunum fonksiyon testleri yapıldı, PA akciğer grafisi, paranazal sinüs grafisi çekildi, rutin kan testleri yapıldı. Hastalardaki atopiyi değerlendirmek amacıyla cilt prick testleri uygulandı. Cilt prick test sonucu negatif saptanan hastalar çalışmaya alınmadı. 6 haftalık tedavi sonunda total eozinofil, serum ECP düzeyleri ölçüldü, solunum fonksiyon testleri yapıldı.

Çalışmaya alınan bronş astımlı hastalara, serum ECP düzeyi, kan total eozinofil sayısı ve total IgE için kan alındıktan ve SFT yapıldıktan sonra 500 mcg/gün inhaler flutikazon propiyonat ve gerektiğinde kullanılmak üzere inhaler β -2 agonist (salbutamol) verildi. Hastalara inhaler ilaç kullanımını öğretildi ve 6 hafta sonrasına randevu verildi. Bu arada hastalarda şikayetlerinde bir artma olursa derhal hastaneye başvurmaları önerildi. Kontrole gelen hastalara daha önce belirtilen prosedür uygulandı. Kontrol ve çalışma grubu olguların kan örnekleri 08.00-09.00 arasında alındı.

Kan Total Eozinofil Sayımı: Eozinofiller otomatik tam kan sayım cihazı (Coulter STKS, United Kingdom) ile sayıldı.

Serum Total IgE Ölçümü: Serum total IgE ölçümü microELİSA yöntemi (International Immunodiagnostics, USA) kullanılarak yapıldı.

Solunum Fonksiyon Testleri: Solunum fonksiyon testleri, solunum fonksiyon cihazı (Sensormedics 2400, Netherland) ile yapıldı.

Cilt Prick Testleri: Cilt prick testleri için GREER Laboratuvarları tarafından üretilmiş olan %50 gliserinli ve %0.2-0.4 fenolle korunmuş, 1/20 W/V konsantrasyonundaki aköz allerjen ekstraktları kullanıldı (GREER Laboratories, USA). Hastalara, ev tozu akarları, çayır/çim, yabancı ot, çiçek ve ağaç polenleri, mantarlar, hayvan epitel ve deri döküntüleri, besinler ve insektlerden oluşan 39 adet allerjen uygulandı. Histamin ile pozitif kontrol ve serum fizyolojik ile negatif kontrol uygulandı.

Serum ECP Ölçümü: Serum ECP düzeyleri chemoluminescent enzyme immunoassay yöntemi ile Immulite ECP kiti (DPC, Los Angeles, USA) kullanılarak ölçüldü. Ölçüm aralığı 2-200 ng/ml idi. Serum ECP değerleri için sağlıklı erişkinlerde bildirilen normal değerler 2-18 ng/ml arasındadır.

Hasta ve kontrol gruplarının serum ECP, total eozinofil sayısı ve total IgE değerleri karşılaştırıldı. Total eozinofil ile serum ECP değerleri arasındaki korelasyon ile, PEF, FEV₁ ve serum ECP değerleri arasındaki korelasyon karşılaştırıldı. Ayrıca, çalışma grubunun tedavi öncesi ve sonrası total eozinofil düzeyleri, tedavi öncesi ve sonrası PEF ve FEV₁ düzeyleri ve tedavi öncesi ve sonrası serum ECP düzeyleri araştırıldı.

İstatistiksel Değerlendirme: Veriler, PC Windows altında, standart sapma olarak verildi ve SPSS (version 7.5) istatistik paket programı ile değerlendirildi. Çalışma ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Çalışma grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirmeleri için Wilcoxon testi, korelasyonlar için Spearman korelasyon testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma grubundaki olguların 11'i erkek, 6'sı kadındı. Kontrol grubundaki olguların 7'si erkek 3'ü kadındı. Yaş ortalaması çalışma grubunda 30.8±9.9 yıl (alt-üst

değerler 16-52 yıl), kontrol grubunda 27.4±9.2 yıl (alt-üst değerler 18-47 yıl) olarak saptandı. Gruplar arasında Mann-Whitney U test ile yapılan karşılaştırmada, yaş ortalamaları açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.286).

Serum total IgE düzeylerinin ortalaması, çalışma grubunda 252.35±168.14 IU/mL (alt-üst değerler 10-400 IU/ml), kontrol grubunda 74.00±62.22 IU/mL (alt-üst değerler 10-170 IU/mL) idi. Laboratuvarımızın kullandığı kit ile 400 IU/mL'den daha büyük sonuçlar kantitatif olarak belirtilemiyordu. 400 IU/mL üzerindeki değerler istatistiksel çalışmalarda 400 olarak kabul edildi. Grupların serum total IgE düzeylerinin karşılaştırılması yapıldı ve çalışma grubunda serum total IgE sonuçlarının istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek olduğu saptandı (p<0.05).

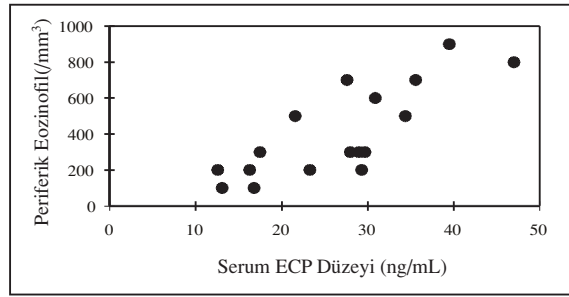
Periferik eozinofil sayılarının ortalaması çalışma grubunda 405.88±253.65/mm³ (alt-üst değerler 100-900/mm³), kontrol grubunda 150.00±70.71/mm³ (alt-üst değerler 100-300/mm³) olarak bulundu. Grupların periferik eozinofil sayıları açısından yapılan karşılaştırmalarında, çalışma grubunda periferik eozinofil sayılarının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (p<0.01).

Serum ECP değerleri ortalaması, çalışma grubunda 26.60±9.57 ng/mL (alt-üst değerler 12.6-47.0), kontrol grubunda 13.99±6.03 ng/mL (alt-üst değerler 5.2-24.3 ng/ml) olarak bulundu. Grupların serum ECP düzeyleri açısından yapılan karşılaştırmalarında çalışma grubunda serum ECP düzeylerinin, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (p<0.01). Çalışma ve kontrol grubuna ait bulguların karşılaştırılması tablo-I'de toplu olarak sunulmuştur.

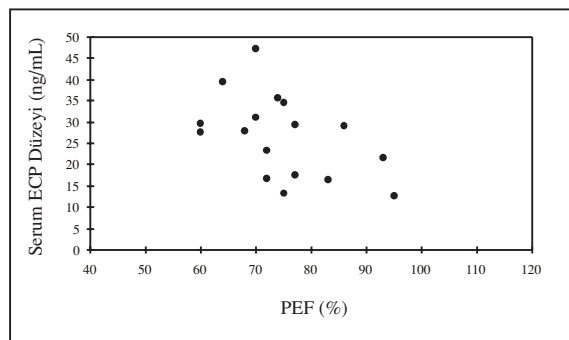
Tablo I: Çalışma ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

	Çalışma Grubu (Ortalama±SD) n=17	Kontrol Grubu (Ortalama±SD) n=10	p değeri
Yaş (yıl)	30.8±9.9	27.4±9.2	0.286
Serum Total IgE (IU/mL)	252.35±168.14	74.00±62.22	0.015
Eozinofil (/mm ³)	405.88±253.65	150.00±70.71	0.002
Serum ECP (ng/mL)	26.60±9.57	13.99±6.03	0.001

Çalışma grubu periferik eozinofil sayısı ile serum ECP değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı (p<0.01). Serum ECP düzeyi ile FEV₁(%) arasında (p>0.05) korelasyon saptanamazken, serum ECP ile PEF arasında (p<0.05) negatif korelasyon saptandı (Şekil 1, Şekil 2, Şekil 3).

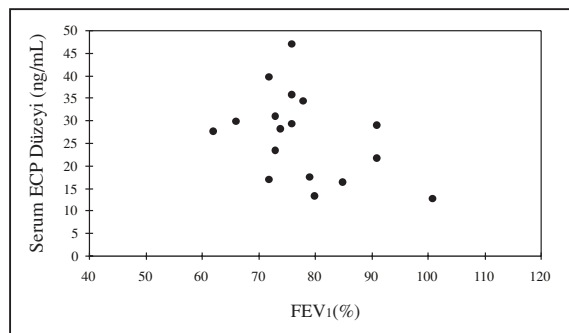


Şekil 1: Serum ECP düzeyi ve periferik eozinofil sayısı arasındaki ilişki



Şekil 2: Serum ECP düzeyi ve PEF arasındaki ilişki

Çalışma grubunun tedavi öncesi periferik eozinofil sayıları ortalaması 405.88 ± 253.65 (alt-üst değerler $100-900/\text{mm}^3$) ve tedavi sonrası periferik eozinofil sayıları ortalaması 294.11 ± 171.28 (alt-üst değerler $100-600/\text{mm}^3$) olarak bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası periferik eozinofil sayıları karşılaştırıldığında, tedavi sonrası eozinofil sayısının tedavi öncesi eozinofil sayısına göre, istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük bulunduğu saptandı ($p < 0.01$).



Grafik 3: Serum ECP düzeyi ve FEV1 arasındaki ilişki

Çalışma grubunun tedavi öncesi FEV1(%) değerleri 77.94 ± 9.59 (alt-üst değerler %62-101) ve PEF(%) değerleri 74.76 ± 10.02 (alt-üst değerler %60-%95), tedavi sonrası FEV1(%) değerleri 91.88 ± 11.85 (alt-

üst değerler %70-%114) ve PEF(%) değerleri ise 89.05 ± 11.18 (alt-üst değerler %68-%110) olarak bulundu. Hem FEV1 hem de PEF değerleri tedavi sonrasında tedavi öncesine göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulundu (FEV1 için $p < 0.01$ ve PEF için $p < 0.01$).

Çalışma grubunda tedavi öncesi serum ECP değerleri, 26.60 ± 9.57 (alt-üst değerler 12.6-47.0 ng/mL) ve tedavi sonrası serum ECP değerleri 20.85 ± 5.33 (alt-üst değerler 12.0-29.6) olarak bulundu. Tedavi sonrası serum ECP değerleri, tedavi öncesi serum ECP değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.01$).

Çalışma grubunun tedavi öncesi ve sonrası periferik eozinofil, FEV1, PEF ve serum ECP değerleri tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II: Çalışma grubunun tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar bulguları

	Çalışma Grubu	Çalışma Grubu	p değeri
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
	n=17	n=17	
Periferik Eozinofil (mm^3)	405.88 ± 253.65	294.11 ± 171.28	0.007
FEV1 (%)	77.94 ± 9.59	91.88 ± 11.85	<0.0001
PEF (%)	74.76 ± 10.02	89.05 ± 11.18	<0.0001
Serum ECP Değeri (ng/mL)	26.60 ± 9.57	20.85 ± 5.33	0.001

TARTIŞMA

Bu çalışmada cilt prick testi ile en az bir allerjene duyarlı olduğu saptanan bronş astımlı hastalar ile sağlıklı gönüllülerin serum ECP düzeyi, tedavi ile periferik eozinofil sayısı, solunum fonksiyonları ve serum ECP düzeylerindeki değişim, serum ECP düzeylerinin total eozinofil, solunum fonksiyonları ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir.

Bronş astımı, kronik inflamasyonla karakterize bir hava yolu hastalığıdır. Hafif ya da yeni tanı konmuş astımlı hastalarda bile hava yolunda inflamatuvar değişiklikler saptanmıştır⁽¹⁸⁾. Eozinofillerin inflamatuvar süreçte merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir. Astımlı hastaların solunum fonksiyonları ile periferik eozinofil sayıları arasında bir ilişki olduğu bazı çalışmalarla gösterilmiştir⁽¹⁴⁾. Bu hücreler, özellikle aktive olduğunda ECP, MBP, EPX gibi daha önceden sentezlenmiş granüler proteinleri serbestleştirir. Bunlar sitotoksiktir, bronş epitelinde destrüksiyon ve deskuamasyona neden olur^(15,19). Sonuçta bronş

hiperreaktivitesi ve bronş obstrüksiyonu gelişir. Astım tedavisi, genellikle günlük şikayetler ve solunum fonksiyonlarına göre yapılır. Bronş astımlı hastalarda antiinflamatuvar tedavi başlama kararı, astım semptomlarının şiddeti ve sıklığı ile solunum fonksiyon test sonuçları ve aynı kriterlere göre yapılan izleme sonucunda verilmektedir. Ancak bu kriterler genellikle objektif bir indikatör olmamaktadır⁽²⁰⁾. Halen kullanılmakta olan izleme ve tedavi etkinliğini değerlendirme kriterlerinin bazı eksiklik ve olumsuzlukları vardır. Bazen, bu ölçümler altta yatan hava yolu inflamasyonunun şiddetini yansıtmada yetersiz kalabilmektedir⁽¹⁵⁾. Astım semptomları ile solunum fonksiyonları arasında her zaman uyumlu bir korelasyon görülmeyebilmektedir⁽²⁰⁾. Varella ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada⁽¹⁸⁾, polen allerjisi saptanan allerjik astımlı hastalarda polen mevsimi boyunca semptom, periferik eozinofil sayısı, PEF ve serum ECP düzeyinde artış görülmesine rağmen FEV₁ düzeyinde değişme görülmemiştir. İnflamasyonu kontrol etmeksizin, hastanın semptomlarını iyileştirmeye çalışmak hastalık morbidite ve mortalitesinde artışa neden olmaktadır. Bronş astımında, günümüzdeki problem; astmatik havayollarındaki inflamatuvar sürecin, tam olarak nasıl monitörize edileceğidir⁽¹⁵⁾.

Son yıllarda çeşitli vücut sıvılarında ECP düzeylerini ölçmek için değişik laboratuvar yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemleri kullanan birçok araştırmacı serum ECP düzeyi ile eozinofilik inflamasyon yoğunluğu arasındaki korelasyonu araştırmıştır.

Bizim çalışmamız, 6'sı kadın, 11'i erkek 17 bronş astımlı hasta ile 3'ü kadın 7'si erkek, 10 kontrol grubuyla yapıldı. Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında total IgE, periferik eozinofil sayısı, serum ECP düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark vardı. Bronş astımlı hastaların hepsinde FEV₁(%) ve PEF(%) düzeyleri %60'ın üzerindeydi. Periferik eozinofil sayısı ile serum ECP arasında anlamlı bir korelasyon saptandı. Serum ECP ile FEV₁ arasında korelasyon saptanamamasına rağmen, serum ECP ile PEF arasında negatif korelasyon vardı.

Atopik olgularda serum total IgE değeri çeşitli araştırmacılar tarafından araştırılmış ve ortalama değer açısından sağlıklı popülasyona göre yüksek olarak bulunmuştur. Ancak serum total IgE düzeyi belli sınırlar içinde kalmayıp, sağlıklı kişilerde dahi büyük değişkenlik göstermektedir^(21,22). Ayrıca tip I hipersensitivite reaksiyonlarının yalnız IgE'ye değil, IgG4 veya direkt medyatör salınımına bağlı olarak gelişebilme olasılığı nedeniyle, serum total IgE düzeyleri normal bulunabilir. Bu nedenlerle, total IgE

değerinin atopik bronş astımlı olgularda tek başına tanınan bir değeri olmamasına rağmen atopik hastalıkların tanınmasında, atopik allerjide herediter yatkınlığın saptanmasında ve paraziter enfestasyonların saptanmasında yardımcı olabilir. Çalışmamızda atopik bronş astımlı olgularda serum total IgE düzeyi 252.35 ±168.14 IU/mL ve sağlıklı olgularda 74.00±62.22 IU/mL olarak bulunmuştur.

Önceki çalışmalarda bronş astımlı hastalarda periferik eozinofil sayısı, anlamlı derecede yüksek bulunmuştur^(14,15,17,23-25). Bizim çalışmamızda, tedavi öncesi çalışma grubunda periferik kan eozinofil sayısı ortalaması 405.88±253.65 ve kontrol grubunda 150.00±70.71 olarak saptanmıştır. Eozinofiller, parazitik enfestasyonlar (filariasis, şistosomiyazis, trikinosis, askariyazis, ekinokokkozis), interstisyel akciğer hastalıkları (Löfller sendromu, hipersensitivite pnömonileri, allerjik bronkopulmoner aspergillozis, kronik eozinofilik pnömoni), vaskülitik granümatöz hastalıklar (Churgh-Strauss sendromu, Wegener granümatozisi, poliarteritis nodoza), immunolojik hastalıklar (graft rejeksiyonu), allerjik hastalıklar gibi birçok hastalıkta rol alan hücrelerdir⁽²⁶⁾. Kan, balgam ve BAL sıvısında bulunan eozinofili ile astım arasında birliktelik olduğunu gösteren çalışmalar olmasına rağmen, bu gözlemler hiç bir zaman genellenemez. Yüksek eozinofil sayıları nonastmatik atopik hastalıklar ve parazitik hastalıklar gibi birçok hastalıkta da eozinofili görülebildiğinden dolayı, astıma spesifik değildir⁽¹³⁾. Astımlı bazı hastalarda sirkülasyonda bulunan eozinofil sayısı normal saptanabilir ve BAL sıvısında da eozinofili görülemeyebilir. Astım nedeniyle ölen hastaların alınan bronş biyopsi örneklerinde eozinofil saptanmadığını belirten yayınlar vardır⁽²⁷⁾. Bu nedenlerle, bronş astımı tanısında periferik eozinofili kullanılabilir, ancak patognomonik değildir. Bronş astımında antiinflamatuvar tedavi ile periferik kan eozinofil sayısındaki değişimleri inceleyen bir çok çalışma vardır. Yapılan antiinflamatuvar tedavi ile periferik kan eozinofil sayısında belirgin bir düşme saptanmıştır^(14,28). Bizim çalışmamızda da aynı anlamlı değişiklik saptanmıştır. Aynı şekilde, tedavi sonrası FEV₁ ile PEF değerleri, tedavi öncesi FEV₁ ve PEF değerlerine oranla anlamlı bir artış göstermişlerdir. Bu, daha önce yapılan literatür bulguları ile uyumludur^(14,16,24).

Günümüzde bronş astımı tanısı, şiddeti ve tedavi etkinliğinin izlenmesi amacıyla kullanılan yeterli ve tek bir laboratuvar yöntemi yoktur^(13,29). İzleme kriteri olarak hastaların günlük semptomları kullanılabilir. Ancak semptomlarla astım şiddeti arasında her zaman uyum bulunmayabilir. Fonksiyonel veriler düşük

saptanmasına rağmen, bazı hastalarda semptom olmayabilir. Bazen de fonksiyonel veriler normal olmasına rağmen, hastada semptom olabilir ve inflamasyon belirteçlerinde anormallik saptanabilir. Dolayısıyla fonksiyonel veriler, her zaman altta yatan inflamasyon şiddeti hakkında yeterli bilgi vermeyebilir. Bronş hiperreaktivitesini değerlendirmek amacıyla yapılan provokasyon testleri ise, hastalığın takibinden ziyade tanıya yardımcı olmaktadır. Günlük bireysel PEF ölçümü, bronş astımı tanısı, izlenmesi ve tedavisinin yönlendirilmesinde kullanılan kolay, noninvazif semiobjektif bir yöntemdir. Ancak hastaların genel durumlarındaki farklılıklar, adaptasyonda görülen güçlükler, musküler tonus ve derin inspiryum sırasında havayolu iritabilitesi görülebilmesi nedeniyle hastalar arasındaki karşılaştırmalarda kullanılamaz. Bazı olgularda PEF değerleri normal olmasına rağmen, tedavi gerektiren semptomlar olabilmektedir. Hedlin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada⁽³⁰⁾ normal veya normale yakın PEF'i (%80-95) olan çocuklar arasında inflamasyon marker düzeylerinde büyük farklılıklar saptanmıştır. Sonuç olarak PEF ölçümü her zaman havayolları inflamasyonundaki değişiklikleri yansıtamayabilir^(15,29-34).

Serum ECP ve BAL-ECP düzeylerinin eozinofil kaynaklı bronş epiteli hasarı ile bronş astımı patogenezinde önemli bir inflamasyon belirteci olduğu yönünde araştırmalar vardır^(15,16,18,24,25).

Çalışmamızda, bronş astımı grubunda ölçülen tedavi öncesi serum ECP düzeyleri, kontrol grubundaki sağlıklı kişilerden anlamlı derecede yüksek bulundu. Çalışma grubunda tedavi öncesi ortalama serum ECP düzeyi 26.60 ± 9.57 ng/mL, kontrol grubunda ise 13.99 ± 6.03 ng/mL olarak bulunmuştur. Bu, daha önceki çalışmaların sonuçları ile uyumlu idi^(14,15,17,19,20,35). Bronş astımı grubunda inhaler steroid tedavisi ile serum ECP düzeylerinde düşme gözlenirken (tedavi sonrası ortalama serum ECP düzeyi 20.85 ± 5.33 ng/mL), FEV₁ ve PEF değerlerinde, anlamlı bir artış görülmüştür. Tedavi öncesi ortalama FEV₁, %77.94 \pm 9.59, tedavi sonrası ortalama %FEV₁, 91.88 \pm 11.85 ve tedavi öncesi ortalama PEF, %74.76 \pm 10.02, tedavi sonrası PEF, %89.05 \pm 11.18 olarak bulunmuştur. Bu literatür bulguları ile uyumlu idi^(14,15,24). Daha önce, FEV₁ ile serum ECP düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanan çalışmalar olduğu gibi^(14-16,20), korelasyon saptanamayan çalışmalar da vardır^(18,35,36). Bizim çalışmamızda FEV₁ ile korelasyon saptanamamış, ancak PEF ile negatif korelasyon saptanmıştır. Bu durum altta yatan inflamasyonu göstermesi açısından serum ECP düzeyinin solunum fonksiyonlarına göre daha üstün olduğu sonucunu düşündürmektedir. Ayrıca,

tepe akım hızının inflamasyon şiddeti hakkında FEV₁'e göre daha üstün olduğu sonucu çıkarılabilir. Ancak günlük defter tutulmasını içeren astım kontrol metodları ve PEF monitorizasyonu hastanın uyum ve iletişimini gerektirmektedir. Tedaviye hastanın uyumunu gösteren objektif bir ölçüm yöntemine ihtiyaç olduğu açıktır. Wever ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada⁽¹⁶⁾, serum ECP düzeyine göre havayolu inflamasyonunun şiddeti belirlenmiş ve hastanın kullandığı steroid dozları serum ECP düzeyine göre belirlenmiştir. Serum ECP düzeyi <15 g/L iken havayolu inflamasyonu kontrol altında olduğuna karar verilip steroid dozu azaltılmış, 15-20 g/L iken şüpheli aktivasyon kabul edilerek steroid dozu değiştirilmemiş, 20-40 g/L iken aktif hastalık kabul edilip steroid dozu artırılmış ve 40 g/L iken steroid dozu bir öncekine göre iki kat artırılmış. 12 ay boyunca 2 aylık periodlarla takip edilen hastalarda, steroid dozu azaltılan grupta serum ECP düzeyinde artış ve solunum fonksiyonlarında düşme, artırılan grupta ise serum ECP düzeyinde azalma ve solunum fonksiyonlarında yükselme görülmüştür. Sonuç olarak astım tedavisinin düzenlenmesinde, serum ECP düzeyi ile steroid dozunun ayarlanabileceği kararını vermişlerdir. Solunum fonksiyon testleri normal ve semptom yokken de şiddetli astım epizodu potansiyeli için uyarıcı olabilecek bir belirteç olarak ECP gösterilmektedir⁽³⁷⁾. Çalışmamızda hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası periferik eozinofil sayısı ile serum ECP düzeyleri arasında anlamlı bir pozitif korelasyon vardı. Eozinofil sayısı ve eozinofilden salınan ve inflamasyonda rol oynayan ECP arasındaki korelasyon önceki çalışmalar ile uyumlu idi^(15,25).

Sonuç olarak bronş astımının kronik inflamatuvar bir havayolu hastalığı olması nedeniyle, inflamasyon belirteçlerinin kullanılması, hastalığın etkin bir şekilde izlenmesi ve kontrol altına alınmasını sağlayacaktır. Aynı zamanda tedavi etkinliğinin belirlenmesi, hastanın tedaviye uyumunun gözlenmesi, yetersiz veya gereksiz ilaç kullanımının önlenmesi sağlanabilir. Bu amaçla, serum ECP ölçümü, bronş astımı monitörizasyonu ve şiddetini belirlemede, kolay, tekrarlanabilir ve objektif bir yöntem olması nedeniyle inflamasyon belirteci (marker) olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Scott TW. Asthma: Epidemiology, Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 3rd ed. McGraw-Hill Companies, 1998;737-744.
2. Kalyoncu AF, Karakoca Y, Demir AU, ve ark. Prevalance

- of asthma and allergic diseases in Turkish University students in Ankara. *Allergy* 1998;50:161.
3. Kalyoncu AF, Selçuk ZT, Karakoca Y, ve ark. Prevalance of childhood asthma and allergic disease in Ankara, Turkey. *Allergy*; 1994;49:485-488.
 4. Sapan N, Öneş Ü, Somer A, ve ark.: İstanbul'daki ilkokul çocuklarında bronşial astma prevalansı. İstanbul Tıp Fak. 13. Kurultayı, 27-30 Eylül 1995, İstanbul, Bildiri Özetleri Kitabı: 8.
 5. Murray RK, Panettieri Jr RA.: Asthma. In: Fishman AP, ed. *Pulmonary Diseases and Disorders, Companion Handbook*, 2nd ed. McGraw-Hill 182-191.
 6. Wanger J. *Pulmonary Function Testing, A Practical Approach*. 1st ed. 1992.
 7. Gleich GJ. The eosinophil and bronchial asthma: Current understanding. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:422-436.
 8. Kuo HP, Yu TR, Yu CT. Hypodense eosinophil number relates clinical severity, airway hyperresponsiveness and response to inhaled corticosteroids in asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1994;7:1452-1459.
 9. Gleich GJ, Flavahan NA, Fujisava T, Vanhoutte PM. The eosinophil as a mediator of damage to respiratory epithelium: A model for bronchial hyperreactivity. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:776-781.
 10. Weller FW, Dvorak AM. Human eosinophils: Development, maturation and functional morphology. *Asthma and rhinitis*. In: Busse, WW, Holgate, ST, eds. Boston, Blackwell Scientific Pub. 1st ed. 1995.
 11. Cypcar D, Busse WW. Steroid resistant asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:362-372.
 12. Nimmagadda SR, Spahn SD, Leung DY, Szeffler SJ Steroid-resistant asthma: Evolution and management. *Ann Allergy Ast Immunol* 1996;77:345-356.
 13. Grigg J, Venge P. Inflammatory markers of outcome. *Eur Respir J* 1996;21:16-21.
 14. Griffin E, Hakansson L, Formgren H, ve ark. Blood eosinophil number and activity in relation to lung function in patients with asthma and with eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:548-557.
 15. Numi A, Amitani R, Suzuki K, ve ark. Serum Eosinophilic Cationic Protein as a marker of eosinophilic inflammation in asthma. *Clin Exp Allergy* 1998;28:233-240.
 16. Wever AMJ, Wever-Hess J, Hermans J. The use of serum Eosinophil Cationic Protein (ECP) in the management of steroid therapy in chronic asthma. *Clin Exp Allergy* 1997;27: 519-529.
 17. Zimmerman B, Lanner A, Enander I, ve ark. Total blood eosinophils, serum eosinophil cationic protein and eosinophil Protein X in childhood asthma: Relation to disease status and therapy. *Clin Exp Allergy* 1993;23:64-70.
 18. Vatrella A, Ponticello A, Parrella R, ve ark. Serum Eosinophil Cationic Protein (ECP) as a marker of disease activity and treatment efficacy in seasonal asthma. *Allergy* 1996;51:547-555.
 19. Scher H, Berman D, Weinberg EG, ve ark. Granulocyte proteins in serum in childhood asthma: Relation to spirometry and therapy. *Clin Exp Allergy* 1996;26:1131-1141.
 20. Türkteş İ, Demirsoy S, Koç E, ve ark. Effects of inhaled steroid Treatment on serum Eosinophilic Cationic Protein (ECP) and low affinity receptor for IgE (FcRII/sCD23) in childhood bronchial asthma. *Arch Dis Child* 1996;75:314-318.
 21. Assem ESK, Attallah O. Increased release of histamin by Anti-IgE from leucocytes of asthmatic patients and possible heterogenety of IgE. *Clin Allergy* 1981;11:367-374.
 22. Özyardımcı N, Gözü D. Akciğer Hastalıklarının Ayırıcı Tanısında Serum IgE'nin ve Eozinofilinin Değeri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 1981;29.
 23. Sanz ML, Parra A, Prieto I, ve ark. Serum Eosinophil Peroxidase (EPO) levels in asthmatic patients. *Allergy*, 1997; 52:417-422.
 24. Pedersen B, Dahl R, Karlström R, ve ark. Eosinophil and neutrophil activity in asthma in a one-year trial with inhaled budesonide. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1519-1523.
 25. Venge P, Dahl R. Are Blood eosinophil number and activity important for the development of the late asthmatic reaction after allergen challenge? *Eur Respir J* 1989;6(Suppl 2) 430-434.
 26. Kroegel C, Warner JA, Wirchow Jr J-C, Matthys H. Pulmonary immune cells in health and disease: The eosinophil leucocyte (Part II). *Eur Respir J* 1994;7:743-760.
 27. Björnsdottir US, Quan SF, Busse WW. Eosinophils and asthma. Busse WW, Holgate ST. eds. *Asthma and Rhinitis*. 1st ed Boston, Blackwell Scientific Pub. 1995.
 28. Gibson PG, Wong BJO, Hepperle MJE, ve ark. A research method to induce and examine a mild exacerbation of asthma by withdrawal of inhaled corticosteroid. *Clin Exp Allergy* 1992;22:525-532.
 29. Rouquet A, Hallden G, Ihre E, ve ark. Eosinophil activity markers in peripheral blood have high predictive value for bronchial hiperreactivity in patients with suspected mild asthma. *Allergy* 1996;51:482-488.
 30. Hedlin G, Ahlstedt S, Enander I, ve ark. Eosinophil Chemotactic Activity (ECA), Neutrophil Chemotactic Activity (NCA) and Tryptase in serum before and during bronchial challenge in cat-allergic children with asthma. *Ped Allergy Immunol* 1992;3:144-149.
 31. Mattoli S, Solaperto M, Marini M, Fasoli A. Levels of endothelin in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with symptomatic asthma and reversible airflow obstruction. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:374-384.
 32. Monchy JGR, Kauffman HF, Venge P, ve ark. Bronchoalveolar eosinophilia during allergen induced late asthmatic reactions.

- Am Rev Respir Dis 1985;131:373-376.
33. Peterson CGB, Enander I, Nystrand S, ve ark. Radioimmunoassay of human Eosinophil Cationic Protein (ECP) by an improved method, establishment of normal levels in serum and turnover in Vivo. Clin Exp Allergy 1991;21:561-567.
 34. Wordlow AJ, Dunnetto S, Gleich GJ, ve ark. Eosinophils and mast cells in bronchoalveolar lavage in subjects with mild asthma Am Rev Respir Dis 1988;137:62-69.
 35. Shinji M, Kinji T, Takashi K, ve ark. Serum levels of Eosinophil Cationic Protein and IL-5 in patients with asthma without systemic corticosteroids. Int Arch Allergy Immunol 1997;114: 55-59.
 36. Kaisu JB, Paivi Jarvinen, ve ark. Serum Eosinophil Cationic Protein during treatment of Asthma in Children. J Allergy Clin Immunol 1993;92:34-37.
 37. Zimmerman B, Tsui F. Can the measurements of serum ECP be used to monitor treatment of childhood asthma with inhaler steroid? Allergy 1993;48:129-132.