



Astımlı Çocuklarda Serum Periostin ve Soluk Havasında Nitrik Oksit Düzeyi

Serum Periostin Level and Exhaled Nitric Oxide in Children with Asthma

Ahmet Hakan DİKENER¹, Hülya ÖZDEMİR², Ayça CEYLAN², Ali ÜNLÜ³, Hasibe ARTAÇ²

¹ Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
Department of Pediatrics, Selçuk University, Medical Faculty, Konya, Turkey

² Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı, Konya, Türkiye
Department of Pediatric Allergy and Immunology, Selçuk University, Medical Faculty, Konya, Turkey

³ Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
Department of Medical Biochemistry, Selçuk University, Medical Faculty, Konya, Turkey

Çalışma "22. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi", Antalya, 28 Kasım-2 Aralık 2015'de poster olarak sunulmuştur.

ÖZ

Amaç: Periostin, havayolu epitelinden ve akciğer fibroblastlarından, IL-4 ve IL-13 aracılığı ile salgılanan ekstrasellüler matris proteini. Eozinofilik havayolu inflamasyonun göstergesi olduğu kabul edilmektedir. Çalışmada, astımlı çocuk hastalarda serum periostin düzeyinin değerlendirilmesi ve soluk havasında nitrik oksit (FeNO) düzeyleri ile korelasyonunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 7-17 yaş arası, 60 intermitan ve hafif persistan astımlı (29 allerjik, 31 allerjik olmayan) ve 30 sağlıklı kontrol, toplam 90 çocuk (45 kız, 45 erkek) dahil edildi. Hastaların demografik verileri, eozinofil yüzdesi, solunum fonksiyon testi, deri prik testi ve spesifik IgE düzeyleri kaydedildi. FeNO ve serum periostin düzeyi ölçüldü.

Bulgular: Çalışmaya alınan tüm bireylerde serum periostin değerlerinin yaşla anlamlı korelasyonu olduğu ve yaşla birlikte azaldığı görüldü (6-12 yaş grubunda 59.08±12.79 ng/dl, 13-18 yaş grubunda 46.18±11.64 ng/dl, p<0.001). Serum periostin düzeyi allerjik astımlı hastalarda 52.10±13.93 ng/dl, allerjik olmayanlar da 54.61±13.05 ng/dl olup anlamlı fark saptanmadı. FeNO değerleri hasta ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında farklı değildi (15.5 ppb ve 14.0 ppb, p=0.486). Hasta grubunda sadece allerjik hastaların FeNO ve periostin değerleri arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (r=0.327, p=0.077). Ayrıca, serum periostin düzeyi sadece polen duyarlılığı olan grupla karşılaştırıldığında polisensitize olan astımlı

ABSTRACT

Objective: Periostin is an extracellular matrix protein secreted by airway epithelium and pulmonary fibroblasts. Periostin was shown to play a role in eosinophilic airway inflammation. This study evaluated the serum periostin levels and exhaled nitric oxide (FeNO) in children with asthma.

Materials and Methods: A total of 60 children with intermittent and mild persistent asthma (29 of them were allergic, and 31 of them were nonallergic) and a control group comprising 30 healthy children, ages between 7 and 17 years, were included in the study. Demographic and clinical data of the patients were recorded. The levels of FeNO and serum periostin were measured.

Results: The serum periostin level was significantly correlated with age (59.08±12.79 ng/dL in 6–12 years and 46.18 ± 11.64 ng/dL in 13–18 years, p<0.001). No statistically significant difference was detected between the children with allergic and nonallergic asthma. The FeNO values were not different in the patient and the control groups. When the correlation between NO and periostin values of the only allergic patients was considered, no statistically significant difference was found (r = 0.327, p=0.077). Also, the serum periostin levels were higher in polysensitized children compared with only pollen sensitivity, but the "p" value was not at the significance level (58.2±15.1 and 44.65±8.3, p=0.065).

çocuklarda daha yüksekti ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (58.2 ± 15.1 ve 44.65 ± 8.3 , $p=0.065$).

Sonuç: Bu çalışma ile yeni biyobelirteç olan serum periostin düzeyi çocukluk çağındaki astımlı hastalarda değerlendirildi ve yaşla anlamlı korelasyonunun olduğu gösterildi. İntermittan ve hafif persistan astımlı hastalarda serum periostin düzeyinde anlamlı değişiklik saptanmadı. Çocukluk çağında orta ve ağır persistan astımda, serum periostin düzeyinin değerlendirilmesi için ayrıca çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Astım, atopi, çocukluk çağı, serum periostin, soluk havasında nitrik oksit

Conclusion: In this study, serum periostin level was evaluated as a biomarker in children with asthma and it was correlated with age. No significant difference was detected in the serum periostin level of children with intermittent and mild-persistent asthma. Further studies are needed to evaluate serum periostin levels in children with moderate and severe-persistent asthma.

Key words: Asthma, atopy, childhood, exhaled nitric oxide, serum periostin level

Geliş Tarihi: 10/05/2017 • **Kabul Tarihi:** 13/08/2017

Received: 10/05/2017 • **Accepted:** 13/08/2017

GİRİŞ

Astım tüm ülkelerde yaygın olarak görülen öksürük, hışıltı, nefes darlığı ve göğüste sıkışma hissi ile karakterize, semptomların genellikle egzersiz, allerjenler, iritan maddeler, hava değişikliği ve viral enfeksiyonlarla tetiklendiği, şiddeti ve yoğunluğu zamanla değişkenlik gösteren kronik havayolu hastalığıdır (1). Astımın dünya çapında 300 milyondan fazla kişiyi etkilediği ve 5 milyar doların üzerinde tedavi masrafının olduğu tahmin edilmektedir (2). Çocuklarda hastaneye en sık başvuru ve yatış nedenidir (3).

Uluslararası astım eğitim ve korunma programının (NAEPP-EPR3) 3. ve son raporuna göre astım patolojisinde inflamasyonun önemi anlaşılmış ve hastalığın heterojenitesi ortaya konulmuştur (4). Bu heterojenite nedeniyle tanı ve tedavinin kişiselleştirilmesinin önemi raporda vurgulanmaktadır (4). Bu anlayış astımı özel tek bir hastalık olmaktan ziyade farklı hastalık gruplarını barındıran bir sendrom olarak göstermektedir. Fenotipik olarak çok fazla çeşitliliğin olması ve tedaviye farklı yanıtlar, astımın tanı ve tedavisinde kullanılacak belirleyicilere olan ilgiyi arttırmıştır. Her hastaya uygun tedavi yaklaşımı açısından tanı koymada, klinik araştırma ve uygulamalarda biyobelirteçler (biomarker) artık rutin uygulamalarda yerini almaya başlamıştır. Soluk havasında NO ölçümü klinik pratikte standardize edilememekle birlikte eozinofilik havayolu inflamasyonunun teşhisinde, astımın tanısında tedavi ve takibinde kullanılmaktadır (5).

Periostin ekstraselüler olarak sekrete edilen, allerjik inflamasyonun devamında ve kronik T yardımcı hücresi 2 (Th2) aracılıklı inflamasyonda rol aldığı düşünülen yeni bir biyobelirteçtir. Astımlı hastaların havayolu epitelinde yapılan mikroarray çalışmalarında, sağlıklı kontrollere göre astımlı hastalarda periostin gen ekspresyonunun 4 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (2). Erişkin astımlı hastalarda yapılan çalışmalarda serum periostin düzeyi; doku eozinofilisi, serum IgE, serum eozinofil düzeyi ve soluk havasında NO'ya göre en iyi belirteç olarak saptanmıştır (6). Bununla birlikte serum periostin düzeyi ile ilgili çocukluk çağı astımında yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur.

Bu çalışmanın amacı, astımlı çocuklarda serum periostin düzeyinin değerlendirilmesidir. Ayrıca serum periostin düzeyi, soluk havasında nitrik oksit düzeyi ile karşılaştırılacak ve atopi ile ilişkisi belirlenecektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Hasta Seçimi

2014-2015 yılları arasında astım tanısıyla izlenen 7-17 yaş arasında, toplam 60 hasta (29 allerjik astım ve 31 allerjik olmayan astım) çalışmaya dahil edildi. Astım tanısı, Global Initiative for Asthma (GINA 2015) rehberine göre konuldu (1). Genel polikliniğe başvuran astım şikayetleri ve kronik hastalığı olmayan 30 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak alındı. Hasta ve kontrol grubunda klinik enfeksiyon varlığı, CRP yüksekliği ve immün yetmezlik çalışmadan dışlama kriterleri olarak belirlendi. Çalışma etik kurul tarafından onaylandı (27.05.2014/166) ve çalışmaya alınan hastaların ailelerinden "bilgilendirilmiş olur formu" alındı.

Laboratuvar testleri

Hastaların dosya kayıtlarından tanı anında rutin olarak yapılan testler (eozinofil yüzdesi, eozinofil sayısı, total IgE ve fluoroimmunoassay metodu ile çalışılan spesifik Ig E düzeyi) kaydedildi. Spesifik IgE düzeyi; çocuk gıda ürünleri (inek sütü, yumurta beyazı, morino balığı, buğday unu, yer fıstığı ve soya fasulyesi), akar, ağaç, çimen ve küf spesifik IgE olarak kantitatif ölçüldü. Spesifik IgE düzeyi, >0,7kuU/ml olanlar (2 ve üzeri) pozitif kabul edildi.

Deri Prik Testi

Tüm hastalara deri prik testi en sık görülen 10 allerjenle uygulandı. (Dermatophagoides farinae, Dermatophagoides pteronyssinus, Alternaria, Cladosporium, Betulaceae, 5 ağaç karışımı (alder, hazal, poplar, elm, willow), 4 tahıl karışımı (oak, wheat, barley, rye), 6 ot karışımı (velvet grass, orchard grass, rye grass, timothy, blue grass, meadow fescue), Salicaceae ve latex (Allergopharma, Reinbek, Germany). Histamin (10 mg/mL) ve serum fizyolojik pozitif ve negatif kontrol olarak alındı. Sonuçlar 15 dk sonra ölçüldü. Endurasyon çapının 3mm ve fazlası pozitif olarak kabul edildi. Deri prik testi ve spesifik IgE ölçümü uygulanan tüm hastalardan deri prik testleri ve/veya spesifik IgE sonucu pozitif olanlar allerjik astım grubuna dahil edildi.

Astım Şiddetinin Belirlenmesi

Hastalarda astım şiddeti, Uluslararası Astım Tanı ve Tedavi Rehberi'ndeki kriterlere göre intermitan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan olarak değerlendirildi (1).

Çalışmaya dahil edilen hastaların muayenesi yapıldıktan sonra, gece ve gündüz semptomları, atak sayıları, solunum fonksiyon testleri, kullandıkları ilaçlar, FEV1 ve PEF değerleri göz önünde bulundurularak astım şiddeti belirlendi.

Soluk Havasında NO ölçümü

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara portable nitrik oksit ölçüm cihazıyla (NIOX-MINO, Aerocrine AB, Solna, Sweden) soluk havasında nitrik oksit ölçümü yapıldı. Hastalara rahat oturur pozisyonda derin bir soluk verdikten sonra ağızlık yardımıyla dışarıdan hiç solumadan cihazdan inspiriyum yaptırıldı. Serbest havanın inspirasyonunu takiben, bilgisayarda animasyon eşliğinde belli bir hız ve sürede ekspiriyum yaptırıldı. ATS/ERS rehberlerine uygun

olarak ölçümlerde FeNO < 5 ppb düşük, 5-20 ppb normal, 20-35 ppb arası orta, 35 >ppb değerleri yüksek olarak değerlendirildi (5).

Solunum Fonksiyon Testinin Yapılması

Hastaların solunum fonksiyon testleri spirometri cihazı (Masterscreen IOS, Jaeger, VIASYS Healthcare GmbH, Hoechberg) ile yapıldı. Zorlu spirometrik trase, hastalar dinlendirildikten sonra oturur pozisyonda, hastalar spirometre cihazına sakin solunum yaparken, hızlı ve zorlu inspirasyonu takiben yine hızlı ve zorlu ekspirasyon sonrası, tekrar hızlı ve zorlu inspirasyonu yaptırılarak elde edildi. Sonuçlar FEV1, FVC, FEV1/FVC, PEF, FEF 25-75 değerleri ve kısa etkili beta2 agonist inhalasyonu 15 dk sonrasında tekrar yapılan reversibilite testi sonuçları kaydedildi.

Serum Periostin Düzeyinin Saptanması

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların serumları sant-rifuj edilerek -40 derecede saklandı. Tüm serum örnekleri merkez biyokimya laboratuvarında ELISA (Human Periostin ELISA, BioVendor-Laboratori medicina, a.s, Karasek, Czech Republic) yöntemiyle çalışıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmadan elde edilen bulgular Statistical Package for Social Sciences versiyon 16.0 (SPSS Inc.; Chicago, IL, ABD) ile analiz edildi. İki ayrı grubun belli bir değışkene ait ölçümlerini karşılaştırmak için normal dağılan gruplar için Student-t testi, normal dağılmayan gruplar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin sıklık dağılımları verilerle gruplar arasında Chi-square testi kullanıldı. Çoklu grupların karşılaştırılması için, One-Way ANOVA testiyle birlikte Tamhane's T2 testi yapıldı. Sayısal değışkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede normal dağılan gruplar için Pearson korelasyon analizleri, normal dağılmayan gruplar için Spearman Testi kullanıldı. Korelasyon katsayısı (r); 0.000-0.249 arası zayıf; 0.250-0.499 arası orta; 0.500-0.749 arası güçlü; 0.750-1.000 arası çok güçlü ilişki olarak değerlendirildi. P değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Astımlı hasta grubu (29 allerjik astım, 31 allerjik olmayan astım) 30 erkek, 30 kız olup yaşları 7-17 yıl arasında, ortalama yaş 10.93 ± 3.02 yıldır. Kontrol grubu 15 kız ve 15 erkek olup yaşları 7-16 arasında, ortalama

yaş 11.76±2.67 yılı. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet yönünden anlamlı fark yoktu (Tablo I).

Allerjik ve allerjik olmayan astımlı hastalar astım şiddeti açısından intermittan (n=40, %66.3) ve hafif persistan (n=20, %33.7) astımlı hastalardan oluşmaktaydı. Allerjik hastalarda astım tanısı aldıktan sonra geçen süre 3.0±1.84 yıl, allerjik olmayanlarda ise 2.0±2.30 yılı (p=0.645).

Çalışmaya katılan hastaların (n=23) %38'i ilaç kullanmaktaydı. İlaç kullanımına göre hastalar gruplandırıldığında, düşük doz inhale steroid veya montelukast kullananlar (Flutikazon propiyonat <250mcg, n=10) %16, düşük doz inhale steroid ve montelukast birlikte kullananlar (n=6) %10, orta dozda inhale steroid kullananlarda (Flutikazon propiyonat 250-500 mcg, n=7) %11.6 idi.

Allerjik astımlı hastalarda allerjen duyarlılığına göre 13 olguda polisensitizasyon saptandı (%45). Bunu polen, akar ve küf duyarlılığı izlendi (sırasıyla n=10, 5 ve 1). Allerjik astımlı hastalarda % eozinofil ortalaması % 3.52±2.15 (0.12-8.2), allerjik olmayanlarda ise % 2.28±1.88 (0.09-7.5) olup istatistiksel olarak anlamlı hesaplandı (p<0.05). Total eozinofil sayısı karşılaştırıldığında allerjik astımı olanlarda 286±188/mm³ (12-632) ve allerjik astımı olmayanlarda 188±175/mm³ (19-850) olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05) (Tablo II).

Soluk Havasında NO Düzeyi

Çalışmaya alınan 90 bireyin soluk havasında NO değeri ortalaması 16.54 ± 10.33 ppb (min: 6, max: 67, median: 14.7) idi. Hasta grubunda (n=60) ortancası 15.5 ppb kontrol grubunun ortancası 14,0 ppb idi. Hasta grubunun ortancası yüksek olsa da istatistiksel olarak anlam yoktu. Hasta grubunda allerjik astımlıların soluk havasından NO değeri ortancası 15.0 allerjik olmayanlarda 14.0 olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p=0.486) (Tablo II).

Allerjik ve allerjik olmayan astımlı hastalarda soluk havasında NO düzeyleri ile yaş, solunum fonksiyon testleri, allerjen duyarlılığı ve ilaç kullanımına göre anlamlı fark bulunmadı.

Serum Periostin Düzeyi

Astımlı hasta grubunun serum periostin ortalaması 53.33±13.31 ng/dl, kontrol grubunun 56.38±14.78 ng/dl olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0.363).

Hasta grubunda allerjik ve allerjik olmayan grup arasında serum periostin değerleri karşılaştırıldığında allerjik astımlıların serum periostin düzeyi ortalaması 52.10±13.93 ng/dl allerjik olmayanlarda 54.61±13.05 ng/dl olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.474).

Tablo I. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri

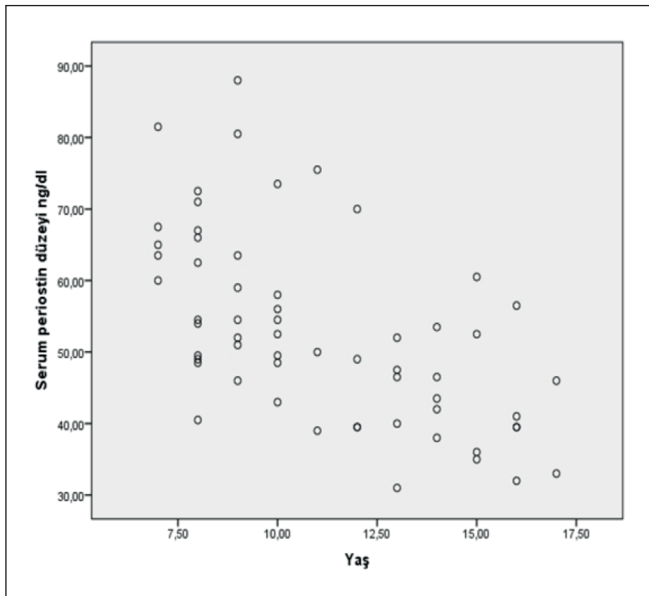
	Allerjik astım	Allerjik olmayan astım	Kontrol	P değeri*	P değeri**
Yaş (yıl)	11.28± 3.07	10.74± 3.14	11.77 ± 2.67	0.189	0.375
Cinsiyet (K/E)	15/14	15/16	15/15	1.000	0.798
Astım şiddeti (n)					0.126
- İntermittan	16 (%26.6)	23 (%38.3)			
- Hafif persistan	13 (%21.6)	8 (%13.3)			
Hastalık Süresi (yıl)	3.00±1.84	2.00±2.38	-		0.645
İlaç Kullanımı					0.369
- İlaç kullanmıyor	15 (%25)	21 (%35)	-		
- Düşük dozda inhale steroid veya montelukast	7 (%11.6)	4 (%6.6)	-		
- Düşük dozda inhale steroid ve montelukast	5 (%8.3)	1 (%1.6)	-		
- Orta dozda inhale steroid ve montelukast	2 (%3.3)	5 (%8.3)	-		
Allerjen duyarlılıkları					
- Atopi saptanmayan	31 (%51.6)				
- Polen	10 (%16.6)				
- Akar	5 (%8.3)				
- Küf	1 (%1.6)				
- Polisensitize	13 (%21.6)				

İlk P değeri () astımlı hastalar ve kontrol grubunun; ikinci P değeri (**) allerjik ve allerjik olmayan astımlı hastaların karşılaştırılması sonucu elde edilmiştir.

Tablo II. Astımlı hastaların solunum fonksiyon testleri ve laboratuvar verileri

	Allerjik astım (Ort±SS)	Allerjik olmayan astım (Ort±SS)	Kontrol	P değeri*	P değeri**
FEV1	102.6±9.66	102.45±8.43	-	-	0.966
FVC	100.17±10.48	99.55±7.36	-	-	0.789
FEV1/ FVC (%)	1.02±0.05	1.03±0.06	-	-	0.706
PEF	83.7±7.86	83.6±6.05	-	-	0.936
FEF 25-75	85.48±12.86	83.94±12.09	-	-	0.633
Eozinofil yüzdesi	3.57±2.10	2.27±1.85	-	-	< 0.05
Eozinofil sayısı	286±188	188±175	-	-	<0.05
Serum periostin düzeyi (ng/dl)	52.1±13.9	54.6±13.0	56.3±14.7	0.363	0.474
FeNO (ppb) ortanca	15	14	14	0.291	0.486

İlk p değeri () astımlı hastalar ve kontrol grubunun; ikinci p değeri (**) allerjik ve allerjik olmayan astımlı hastaların karşılaştırılması sonucu elde edilmiştir.



Şekil 1. Astımlı hasta ve kontrol grubunda yaşa göre serum periostin değerleri (ng/dl)

Çalışmaya alınan bireyler 6-12 ve 13-18 yaşlarına ayrılarak serum periostin değerleri karşılaştırıldığında; 6-12 yaş grubunda (n=58) periostin ortalaması 59.08 ± 12.79 ng/dl, 13-18 yaş grubunda (n=32) 46.18 ± 11.64 ng/dl saptandı. Serum periostin değerleri 6-12 yaş grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde 13-18 yaş grubuna göre yüksekti ($p < 0.001$). Sonuç olarak hem astımlı hastalarda ve hem de kontrol grubunda serum periostin değerleri ve yaş arasında güçlü derecede negatif korelasyon vardı ($r = -0.594$) ($p < 0.001$) (Şekil 1).

Serum periostin düzeyi polisensitize olan astımlı çocuklarda, sadece polen duyarlılığı olan grupla karşılaştırıldığında daha yüksekti ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (polisensitize, 58.2 ± 15.1 ng/dl; polen 44.65 ± 8.3 ng/dl, $p = 0.065$).

Serum periostin değeri astımlı hastaların solunum fonksiyon testleri, eozinofili ve ilaç kullanımına göre karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Hasta grubunda sadece allerjik hastaların NO ve periostin değerleri arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık yoktu ($r = 0.327$ $p = 0.077$).

TARTIŞMA

Astım, solunum yollarında temel olarak T helper 2 aracılıklı inflamasyonun sorumlu olduğu kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Astım çok yaygın görülmesine ve yıllardır yapılan çalışmalara rağmen tanı, tedavi ve takipte kullanılacak bir belirteç bulunamamıştır. Bu amaçla yaptığımız çalışmada allerjik havayolu inflamasyonunu gösteren yeni bir molekül olan serum periostin düzeyi çalışılmıştır. Bu çalışmada, serum periostin düzeyinin, çalışmaya alınan tüm bireylerde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yaş azaldıkça arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte serum periostin ve soluk havasında NO düzeyinde allerjik ve allerjik olmayan astımlı çocuklarda kontrollere göre fark saptanmamıştır.

Bu çalışmada yaşın ilerlemesi ile serum periostin düzeyinin azaldığı tespit edildi. Periostinin özellikle hücre yüzeyinde bulunan integrin molekülleriyle etkileşimde

olması, hücre büyümesi ve yenilenmesinde rol aldığını göstermektedir (7). Özellikle kemik, diş, damar yapısı ve mezenkimal hücrelerde ayrıca yara iyileşmesinde ve bazı tümörlerin gelişmesinde rol alan integrin/PI3K/Akt yolağında bulunması çocuklarda periostinin astımda allerjik inflamasyona özgü rolünü kısıtlamaktadır. Anderson ve ark.nın yaptığı çalışmada serum periostin düzeyi 2 yaş civarında çok yüksek olduğunu ($p<0.0001$) ve 4-11 yaş arasında çok fazla değişmediğini saptamışlardır (8). Başka bir çalışmada çocukluk yaş grubunda erişkinlere göre periostinin yüksek bulunduğu bunun da akciğer dışından kaynaklanan büyüme ve gelişmede rol alan osteoblastlara bağlı olduğu belirtilmiştir (9). Sonuç olarak kemik gelişimi ve yenilenmesinin hızlı olduğu dönemde periostinin yüksek saptanabileceğini vurgulamışlardır.

Astımlı hastalarda kontrol grubuna göre ve allerjik astımlı hastalarda allerjik olmayan astımlı hastalara göre serum periostin düzeyinde fark saptamadık. Bununla birlikte hastalarımız intermitan ve hafif persistan astımlı çocuklardan oluşmaktaydı. Japonya'da okul yaş grubunda yapılan bir çalışmada allerjik astımlı çocuklarda serum periostin düzeyinde artış bulunmamıştır (10). Başka bir çalışmada ise astımlı çocuklarda metakolin ve mannitol provokasyon testleriyle karşılaştırmalı olarak çalışılmış ve astımlı çocuklarda serum periostin düzeyi yüksek saptanmıştır (11). Bu iki çalışma serum periostin düzeyinin astımın şiddeti ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu konuda çocukluk çağı astımında daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Allerjik hava yolu inflamasyonunda arttığı gösterilen periostinin steroid tedavisine olan cevabını karşılaştırmak üzere yapılan bir çalışmada, tedavi öncesi periostin değerleri birbirine yakın olan hastalarda yüksek doz ve düşük doz steroid sonrası bakılan periostin değerlerinin anlamlı bir şekilde farklı olduğu görülmüştür (12). Çalışmamızda tedavi sonrasında periostin düzeylerinin ölçülmemesi nedeniyle ilaç yanıtıyla serum periostin arasındaki ilişki değerlendirilememiştir. Bununla birlikte hastalık süresi ile serum periostin düzeyi arasında ilişki bulunamamıştır.

Çalışmamızda soluk havasında NO düzeylerini allerjik ve allerjik olmayan astımlı hastalarda sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırarak çalıştık. Allerjik astımlı grupta en yüksek, allerjik olmayan astımlı hastalarda ise kontrol grubuna göre yüksek bulduk. Fakat istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Literatürde daha önce yapılmış

çalışmalarda soluk havasında nitrik oksit ve ürünlerinin stabil astımlı hastaların kontrol durumunu belirlemede yeterli olmadığını göstermişlerdir (13). Oğuzülgen ve ark.nın (14) yaptığı çalışmada ise astım şiddeti ile soluk havasında NO düzeyleri arasında yüksek korelasyon saptamışlardır. Ayrıca astım süresi ile ilgili olarak soluk havasında NO düzeyleri hastalık süresiyle doğru orantılı olarak arttığını göstermişlerdir. Won-Nyung Jang ve ark. 119 çocukta yaptıkları çalışmada hastaların atopi profilleri ve soluk havasında NO düzeylerini anlamlı bulmuşlar ve serum total IgE, kan eozinofilisi ve serum ECP düzeyiyle korelasyonunu yüksek saptamışlardır (15). Sonuç olarak literatürde hem erişkin hem de çocukluk yaş grubunda soluk havasında NO ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve FeNO ölçümü tam olarak standardize edilememiştir. Bununla birlikte çalışmamızda allerjik astımlı hastaların FeNO ve serum periostin değerleri arasındaki anlamlılığa yakın korelasyon saptanmıştır. Bu durum orta ve ağır persistan astımlı çocuk hastalarda FeNO ve serum periostin düzeyinin değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Çalışmada intermittan ve hafif persistan astımlı çocukların bulunması, orta ve ağır persistent astımlı hastaların olmaması bu çalışmanın en büyük kısıtlılığını oluşturdu. Soluk havasında NO ölçümü çocukluk yaş grubunda özellikle 12 yaş altında ölçümü zor bir yöntem olarak görüldü. Erişkin yaş grubundaki hastalarda bile en az 2-3 denemede yapılan ölçüm, doğru sonuç için 12 yaş altındaki çocuklarda bazen 10 defaya kadar tekrar gerektirdiğinden çocukluk yaş grubunda uygulanması zor bir yöntem olarak değerlendirildi.

Sonuç olarak bu çalışmada çocukluk çağında astımlı hastalarda yeni biyobelirteç olan serum periostin düzeyi değerlendirildi ve soluk havasında NO düzeyleri ile karşılaştırıldı. Serum periostin düzeyinin yaşla anlamlı korelasyonunun olduğu bulundu. İntermittan ve hafif persistan astımlı hastalarda serum periostin düzeyinde anlamlı değişiklik saptanmadı. Ayrıca, klinik bulgular ve soluk havasında NO düzeyi ile anlamlı korelasyon tespit edilmedi. Çocukluk çağında farklı yaş gruplarında, orta ve ağır persistan astımda serum periostin düzeyinin değerlendirilmesi için ayrıca çalışmalara ihtiyaç vardır.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir Proje no: 14102051

KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Asthma Management and Prevention. Updated 2015. Erişim Tarihi: 17 Şubat 2017. Available from: URL: <http://www.ginasthma.org>.
2. Parulekar AD, Atik MA, Hanania NA. Periostin, a novel biomarker of TH2-driven asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2014;20:60-5.
3. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. Global Initiative for Asthma Program. The global burden of asthma: Executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59:469-78.
4. National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3. Guidelines for the diagnosis and management of Asthma. 2007. Erişim Tarihi: 12 Şubat 2017. Available from: URL: <http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/asthsumm.pdf>.
5. American Thoracic Society; European Respiratory Society ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:912-30.
6. Jia G, Erickson RW, Choy DF, Mosesova S, Wu LC, Solberg OD, et al. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:647-54.
7. Masaoka M, Shiraishi H, Ohta S, Suzuki S, Arima K, Aoki S, et al. Periostin promotes chronic allergic inflammation in response to Th2 cytokines. *J Clin Invest* 2012;122:2590-600.
8. Anderson HM, Lemanske RE, Arron JR, Holweg C, Rajamanickam V, Gern JE, et al. Developmental assessment of serum periostin as an asthma biomarker in children. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(Suppl. 2):299.
9. Arron JR, Holweg CT, Eng C, Salazar S, Roth LA, Seibold MA, et al. Range and distribution of type 2 inflammatory biomarkers in children and adolescents with and without asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:A3846.
10. Inoue Y, Izuhara K, Ohta S, Ono J, Shimojo N. No increase in the serum periostin level is detected in elementary school-age children with allergic diseases. *Allergol Int* 2015;64:289-90.
11. Song JS, You JS, Jeong SI, Yang S, Hwang IT, Im YG, et al. Serum periostin levels correlate with airway hyperresponsiveness to methacoline and mannitol in children with asthma. *Allergy* 2015;70:674-81.
12. James A, Ono J, Kupczyk M, Ohta S, Izuhara K, Dahlen KS. Controlled oral steroid intervention decreases serum periostin levels in asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:A6005.
13. Sazlıdere H, Çelikel S, İnönü H, Doruk S, Yılmaz A, Özyurt H, ve ark. Astımlı olgularda yoğunlaştırılmış soluk havasında nitrik oksit seviyeleri ile astım kontrol ölçekleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2010;58:5-15.
14. Oğuzülgen İK, Türkteş H, Erbaş D. Stabil astımda ekspirasyon havasındaki nitrik oksit düzeyini etkileyen faktörler. *Toraks Dergisi* 2002;3:232-5.
15. Jang WN, Park IS, Choi CH, Bauer S, Harmin S, Seo SC, et al. Relationships between exhaled nitric oxide and atopy profiles in children with asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:155-61.