

Üst solunum yolu infeksiyonları ile tetiklenen akut astım ataklarında viral etkenler, kan eozinofil sayısı, ECP değeri, ECP/eozinofil oranları

Blood eosinophil counts, ECP levels, ECP/eosinophil ratios in the acute asthma exacerbations triggered by upper respiratory tract infections

Cüneyt TAYMAN¹, Serap ÖZMEN², Selim BADUR³, Zafer ARSLAN⁴

¹ **Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye**
Department of Pediatric, Faculty of Medicine, Fatih University, Ankara, Turkey

² **Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye**
Dr. Sami Ulus Children Health and Diseases Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

³ **İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Viroloji ve Temel İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye**
Division of Virology and Immunology, Faculty of Istanbul Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

⁴ **Mesa Hastanesi, Allerji Kliniği, Ankara, Türkiye**
Clinic of Allergy, Mesa Hospital, Ankara, Turkey

ÖZET

Giriş: Çocuklarda astım atakları sıklıkla viral solunum yolu infeksiyonları ile tetiklenmektedir. Bu çalışmada etkeni belirlenmiş viral üst solunum yolu infeksiyonu-atak ilişkisinde eozinofil sayısı, serum eozinofilik katyonik protein (ECP) seviyesi ve ECP/eozinofil düzeyinin etkileşimini görmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çocuk allerji servisine astım atağı ile yatırılan hastalardan üst solunum yolu infeksiyonu semptomları görülenlerden atakla ilk başvuru anında viral etkeni tespit edilmek üzere nazal mukozal sürüntü alındı. Alınan örneklerden viral etken üretmek üzere viral çalışmaları yapıldı. Başvuru anında alınan kan örneklerinden eozinofil sayısı, ECP çalışılarak, ECP/eozinofil oranı hesaplandı. Elde edilen sonuçlar astım atağı, viral etken,

ABSTRACT

Objective: Asthma exacerbations are often triggered by viral respiratory tract infections in children. The aim of the present study was to determine the interaction between asthmatic attacks triggered by viral upper respiratory tract infections and other identified factors on the number of eosinophils, serum eosinophilic cationic protein (ECP) and ECP/eosinophil ratios.

Materials and Methods: Nasal mucosal swabs were obtained on the first admission from children who were hospitalized in the allergy department due to asthmatic attacks with upper respiratory tract infection symptoms, in order to determine viral causative agents. To determine the viral causative agents, viral studies were performed on the samples obtained. Eosinophil count, ECP, and

kullanılan ilaçlar ve sigara gibi çevresel maruziyetlerin etkisini görmek üzere karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma kriterlerine uyan 42 hastanın 13 (%33.3)'ünde başta respiratuar sinsityal virüs (RSV) olmak üzere influenza A/H3N2, parainfluenza tip 3 viral etkenler olarak saptandı. RSV tüm atak tipleri içinde dokuz olgu ile en çok saptanan etken idi. Hastaların eozinofil sayısı, ECP değerleri arasında pozitif korelasyon vardı. Atağın viral infeksiyonla olması, allerjen duyarlılığı, profilaktik ilaç kullanımı, sigara maruziyeti, atak şiddeti gibi etkenlerin eozinofil sayısı, ECP, ECP/eozinofil oranı üzerinde anlamlı etkilerinin olmadığı görüldü.

Sonuç: Çocuklarda astım atakları RSV başta olmak üzere viral etkenlerle tetiklenmektedir. Atak esnasında eozinofil sayısı, ECP düzeyi gibi inflamasyon markırları ve ECP/eozinofil oranları atak şiddetine ve nedenine göre farklılık göstermemektedir. Hastaların allerjenle duyarlanmış olması, profilaktik ilaç kullanımı ve sigara maruziyeti bu düzeyleri etkilememektedir.

(*Asthma Allergy Immunol 2010;8:13-22*)

Anahtar kelimeler: Astım, atak, virüs, eozinofil, eozinofilik katyonik protein

Geliş Tarihi: 28/12/2009 • Kabul Ediliş Tarihi: 08/03/2010

GİRİŞ

Astım çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıktır. Çocukluk çağının herhangi bir döneminde erkeklerin %10-15'i, kızların %7-10'u astım atağı geçirmektedir^[1-3]. İyi bilinen allerjenler, egzersiz, parfümler ve dumanlar, hava ısısında ve neminde değişiklik, ilaçlar (aspirin, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, beta-blokerler), yiyeceklere eklenen katkı maddeleri (metabisülfid, tartarazin), yiyecek ve içecekler (yer fıstığı, alkol, kola), viral solunum yolu infeksiyonları gibi faktörler astım ataklarına neden olmaktadır^[3-5]. Akut viral solunum yolu infeksiyonları, hem erişkinlerde hem de çocuk-

ECP/eosinophil ratios were measured from the blood samples taken immediately on admission. The results were compared to determine the effects of asthmatic attacks, viral factors, drugs, and environmental exposures such as smoking on these values.

Results: Forty-two patients who fulfilled the study criteria were enrolled into the study. While respiratory syncytial virus (RSV) was primarily identified as the causative agent, influenza A/H3N2 and parainfluenza type 3 were determined as the other viral causative agents in 13 (33.3%) of 42 patients. RSV, with 9 cases, was the most frequently identified viral agent in all types of asthma attacks. There was a positive correlation between ECP values and number of eosinophils. There were no significant effects on the number of eosinophils, ECP levels or ECP/eosinophil ratio according to factors such as attacks due to viral infection, allergen sensitivity, usage of prophylactic medications, smoking exposure, and severity of attacks.

Conclusion: In children, asthma attacks are triggered by viral factors, especially RSV. During the attack period, the severity and causes of the attacks had no significant impact on inflammatory markers such as ECP levels, number of eosinophils, and ECP/eosinophil ratio. Furthermore, allergen sensitivity, prophylactic medications and smoking exposure do not affect these levels.

(*Asthma Allergy Immunol 2010;8:13-22*)

Key words: Asthma, exacerbation, virus, eosinophil, eosinophilic cationic protein

Received: 28/12/2009 • Accepted: 08/03/2010

larda astım ataklarında rol alan önemli bir faktördür^[6-10]. Astım atağı olan çocuklarda, semptomlar ortaya çıkmadan hemen önce üst solunum yolu infeksiyonu bulgularının izlenmesi nadir olmayan bir durumdur^[5,8]. Astım alevlenmelerinin çocuklarda %80-85'ten fazlasının, erişkinlerde ise yaklaşık %50'sinin viral infeksiyonlarla oluştuğu gösterilmiştir^[6-11]. Ayrıca, viral infeksiyonlarla uyarılan astım alevlenmelerinde, astım semptomları çok ciddi olabilmekte ve astım nedeniyle acil servise başvuru ve hastaneye yatış oranını artırmaktadır^[5,7,12].

Eozinofilik hava yolu inflamasyonu astımın karakteristik bulgusudur^[13-15]. Eozinofillerin,

virüslerin neden olduğu astım alevlenmelerinin patogeneğinde önemli rol aldıkları düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar, astımda viral enfeksiyonlarla eozinofilinin ilişkisini göstermektedir. Astımlı hastalarda viral enfeksiyonların seyrinde eozinofillerin yoğun infiltrasyonu gözlenmektedir^[16]. Ayrıca, periferik kandaki eozinofillerin sayıca arttıkları ve inflamasyonun olduğu hava yollarında çeşitli hücrelerden salınan sitokinlerle aktive oldukları gösterilmiştir^[14,15]. Aktive eozinofillerden salgılanan bir granüler protein olan eozinofilik katyonik protein (ECP) serum düzeyinin serumda ölçülebilen düzeyi, dolaşımdaki eozinofil havuzunun aktivasyon derecesini yansıtmaktadır^[13-15,17-20]. Serum ECP konsantrasyonu, eozinofilik hava yolu inflamasyonunun şiddetini yansıtan indirekt invaziv olmayan bir belirteçtir^[14,17,18,21]. Serum ECP konsantrasyonu ile bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısı ECP konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir^[22]. Ancak bronkoskopi gerektirdiği için BAL sıvı örneğinin elde edilmesi güçtür. Bu nedenle özellikle küçük astımlı çocuklarda hava yolu eozinofilik inflamasyonunu değerlendirmede serum ECP düzeyleri BAL ECP düzeyleri yerine kullanılabilir. Daha önceki çalışmalarda serum ECP konsantrasyonu ile periferik kan eozinofil sayısı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Ancak bazı çalışmalarda serum ECP değerleri ile eozinofil sayısı arasında korelasyon olmadığı belirtilmiştir. Bu nedenle bazı otörler tarafından tek başına serum ECP değerleri yerine ECP/eozinofil oranına bakılmasının kan eozinofillerinin aktivasyon durumunu gösterebileceği ileri sürülmüştür. ECP/eozinofil oranı belirli bir miktarda kan eozinofiline karşı salınan serum ECP konsantrasyonu hakkında bilgi vermektedir. Akut astımlı çocukların bir kısmında ECP/eozinofil oranı artmaktadır. ECP/eozinofil oranının astımlı hastalarda hem hastalık aktivitesini izlemde hem de hastalığın şiddeti hakkında önemli bilgiler sağlayabileceği düşünülmektedir^[18]. Etkeni belirlenmiş viral üst solunum yolu enfeksiyonu-atak ilişkisinde eozinofil sayısı, serum ECP seviyesi ve ECP/eo-

zinofil oranıyla ilişkili ilave çalışmalara ihtiyaç vardır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Kasım 2004-Haziran 2005 tarihleri arasında Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi Acil Servisine akut astım atağı ile başvuran ve allerji servisinde yatarak tedavi alan 1-15 yaş grubundaki 19 kız, 23 erkek toplam 42 hastada prospektif olarak yapılmıştır. Çalışmaya alınan hastalar, daha önceden hastanemiz allerji bölümü tarafından astım tanısı konulmuş ve takip edilmekte olan hastalardan seçilmiştir. Hastalardan ve ailelerinden gönüllü katılım için gerekli onay alınmıştır. Çalışma için gerekli izin hastane etik kurulundan alınmıştır. Çalışmaya, atak öncesi üst solunum yoluna ait (burun akıntısı, burun tıkanıklığı, hapşırık, boğaz ağrısı, balgam çıkarma) ve sistemik (ateş, kas ağrısı, baş ağrısı, halsizlik) semptomları olan astımlı hastalar alınmıştır. Hastaların ilk başvuru anındaki astım atak şiddeti belirlenmiş, atağa yönelik tedaviye başlamadan hemen önce laboratuvar tetkikleri alınmıştır. Astımın tanı ve ataklarının ağırlığının sınıflaması Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü rehberleri esas alınarak yapılmıştır^[19]. Standart bir form oluşturularak hastaların yaş, cinsiyet, ilk tanı yaşı, atopik dermatit, düşük doğum ağırlığı, prematüre doğum, ailede atopik hastalık öyküsü, evde hayvan besleme, evde sigara içimi, astım koruyucu ilaç kullanımına ait veriler kayıt edilmiştir. Hastalardan; cilt testi pozitif olanlar (ev tozu akarları, hayvan antijenleri, ağaç, ot, yabani ot polenleri, süt ve yumurta antijenlerinden en az biri ile negatif kontrole göre > 3 mm endürasyonu olanlar) atopik olarak değerlendirilmiştir. Bir-üç yaş arası hastalara astım tanısı konulmasında Martinez kriterleri kullanılmıştır^[23].

Laboratuvar verilerinden, tam kan sayımı, periferik yayma, eozinofil sayısı, ECP değeri çalışılmıştır. Periferik yaymada eozinofiller yüzde olarak formüle edilmiş ve mutlak eozinofil sayısı (sayı/µL) hesaplanmıştır. Serum ECP düzeyini kantitatif olarak saptamak üzere mikroELISA yöntemi (Allerg-O-Liq tam otomatik allerji ciha-

zı, Dr. Fooke Laboratorian GmbH, Almanya) ve ECP ELISA kiti (Dr. Fooke Laboratorian GmbH, Almanya) kullanılmıştır. ECP (ng/mL)/mutlak eozinofil (/ μ L) sayısı oranı hesaplanmıştır.

İlk başvuru anında bu hastalardan, nazal mukozal sürüntü alınarak infeksiyona neden olan etken tespit edilmek üzere, 24 saat içinde uygun koşullarda sıvı besiyeri içinde referans viroloji laboratuvarına identifikasyon, izolasyon ve tiplendirme amacıyla ulaştırılmıştır. Laboratuvara uygun koşullarda ulaşan örnekler homojenizasyon ve santrifüjde çevirme işlemine tabi tutulmuş; elde edilen hücre çökeltisi, RSV araştırılması için direkt immünfloresan antikor (IFA) yönteminde; üst sıvı ise influenza virüs izolasyonu ve tiplendirilmesi amacıyla hücre kültüründe kullanılmıştır. IFA için RSV'ye spesifik "fluorescein isothiocyanate (FITC)" ile işaretli monoklonal antikorlar (BİO-RAD, Monofluoscreen, Fransa) kullanılarak hücrelerde tipik yeşil floresan görüntü veren RSV'lerin varlığı aranmıştır. Hücre kültür yönteminde ise üst sıvıdan 200 μ L virüs izolasyonu amacıyla tam tabaka halindeki Madine-Darby Canine Kidney (MDCK) hücrelerine ekilmiş; influenzaların A/B tip ayırımını yapmak için immün yakalama esaslı ELISA (IC-ELISA) yöntemi uygulanmıştır. IC-ELISA testinde, plaklar antiinfluenza A ve B spesifik monoklonal antikorları ile (T17C2 ve 8F10E10-Ulusal İnfluenza Merkezi, Lyon, Fransa) kaplanmış; antiinfluenza A H3N2 ve H1N1 ile antiinfluenza B poliklonal antikorları (sırasıyla, L748, L750 ve L755-Ulusal İnfluenza Merkezi, Lyon, Fransa) ilave edilmiştir. Parainfluenza virüsünü saptamak üzere direkt immünfloresan antikor (IFA) (BİO-RAD, Fransa) yöntemi

kullanılarak parainfluenza tip 1, 2, 3 için spesifik monoklonal antikorlarla tiplendirme yapılmıştır.

İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analizler, Windows için SPSS 12.0 paket programı (SPSS Inc Chiago, IL, ABD) kullanılarak yapılmıştır. Nominal değerler sayı olarak verilirken, skala değerleri ortalama \pm standart deviasyon olarak verilmiştir. İstatistiksel değerlendirilmede ki-kare testi, Fisher kesin ki-kare testi, Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Testler iki yönlü uygulanmış ve anlamlılık düzeyi (p) olarak 0.05 değeri alınmıştır.

BULGULAR

Çalışma süresi boyunca acil servise akut astım atağı ile başvurarak allerji servisine yatırılan 42 hasta prospektif olarak değerlendirildi. Olguların 19 (%45.2)'u kız, 23 (%54.8)'ü erkekti. Cinsiyetler arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmadı ve erkek/kız oranı 1.2 idi. Olguların yaşları 12 ay-180 ay arasında değişiyordu ve yaş ortalaması 67.6 ay \pm 40.7 aydı. Başvuruların ocak ve mart aylarında sekizer olgu ile diğer aylara göre daha fazla olduğu görüldü. Kırk iki hastamızın 13 (%33.3)'ünde viral etken saptandı. Viral etkenlerden RSV 9 (%69.2) olgu ile ilk sırada saptanırken, diğer etkenler influenza A H3N2 virüsü (n= 2) ve parainfluenza tip 3 (n= 1) virüsü idi; bir hastada da RSV ve parainfluenza aynı anda saptandı. RSV'nin tüm atak tiplerinde en sık saptanan ajan olduğu görüldü (Tablo 1). Viral etkenlerin hasta yaşlarına göre dağılımına bakıldığında RSV (49.4 \pm 33.9 ay) ile RSV dışı (53 \pm 37.7 ay) etkenlerle infekte olan

Tablo 1. Etkenlerin atak şiddetine göre dağılımı

Atak şiddeti	Olgu sayısı n/%	RSV n/%	İnfluenza n/%	Parainfluenza n/%	RSV + parainfluenza n/%
Hafif	1/7.8	1	-	-	-
Orta	9/69.2	6/66.7	1/11.1	1/11.1	1/11.1
Ağır	3/23	2/66.7	1/33.3	-	-
Toplam	13	9	2	1	1

gruplar arasında ve etken saptanmayan grup (75.2 ± 41.8 ay) arasında yaş açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p= 0.15$). Hastalarımızın yatış süreleri 2-14 gün arasında değişmekle birlikte ortalama 4.5 ± 1.4 gün olarak bulundu. Yatış süresi ile etken ilişkisinde, etken saptanmayanlar (4.3 ± 2.6 gün) ile RSV saptananlar (4.2 ± 1.4 gün) arasında fark yok iken, RSV dışı etkenlerle olan ataklarda (6.8 ± 1.3 gün) yatış süresi RSV saptananlara göre anlamlı olarak uzun bulundu ($p= 0.015$). Kan eozinofil sayısı, ECP değeri ve ECP/eozinofil oranının yaş ile korelasyonunun olmadığı görüldü. Hastalarımızın 2 (%4.8)'sinin hafif atak, 32 (%76.2)'sinin orta atak, 8 (%19)'ünün ağır atakta olduğu tespit edildi. Hafif atakta olan iki hastamız sayı yetersizliği nedeniyle istatistiksel olarak değerlendirme dışı bırakıldı. Atak şiddetine göre eozinofil sayısı, ECP değeri, ECP/eozinofil oranı karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 2). Hastalarımızın 19 (%45.2)'u önceden koruyucu ilaç (inhale steroid, montelukast veya kombine

tedavi) almakta, 23 (%54.8)'ü ise koruyucu ilaç almamaktaydı. Koruyucu ilaç alımına göre eozinofil sayısı, ECP değeri, ECP/eozinofil oranı karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p> 0.05$). Viral etkenlerle eozinofil sayısı, ECP değeri, ECP/eozinofil oranı değerlendirildiğinde; RSV, RSV dışı etken saptananlarda ve etken saptanmayan gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p> 0.05$) (Tablo 3). Kırk iki hastanın 12 (%28.6)'sinin deri testi pozitif, 30 (%71.4)'unun deri testi negatifti. Eozinofil sayısı, ECP değeri, ECP/eozinofil oranı karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p> 0.05$). Deri testi pozitif ve negatif olan hasta grupları, koruyucu ilaç alan ve almayan gruplar arasında atak şiddeti değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p> 0.05$). ECP değerleri ile eozinofil sayıları arasında anlamlı pozitif bir korelasyon bulundu ($r= 0.46$, $p= 0.02$). Hastalarımızın 15 (%35.7)'inin sigara dumanı ile teması varken, 27 (%64.3)'sinin sigara dumanı ile teması yok-

Tablo 2. Atak şiddetine göre eozinofil sayısı, ECP değeri, ECP/eozinofil oranının karşılaştırması

Değişkenler	Atak şiddeti	Olgu sayısı	Ortalama \pm SD	p
ECP değeri (ng/mL)	Orta	32	27.45 \pm 21.13	0.787
	Ağır	8	28.85 \pm 23.067	
Eozinofil sayısı(/ μ L)	Orta	32	522.75 \pm 381.42	0.520
	Ağır	8	451.75 \pm 269.74	
ECP/eozinofil oranı	Orta	32	0.069 \pm 0.105	0.264
	Ağır	8	0.075 \pm 0.054	

ECP: Eozinofilik katyonik protein.

Tablo 3. Etkenler ile ECP, eozinofil sayısı, ECP/eozinofil oranı karşılaştırması

Değişkenler	Gruplar	Olgu sayısı	Ortalama \pm SD	p
ECP değeri (ng/mL)	Etken saptanmayan	29	30.55 \pm 21.35	0.155
	RSV	9	19.13 \pm 18.32	
	RSV dışı	4	19.87 \pm 22.00	
Eozinofil sayısı (/ μ L)	Etken saptanmayan	29	577.45 \pm 372.10	0.226
	RSV	9	400.67 \pm 259.15	
	RSV dışı	4	298.50 \pm 299.85	
ECP/eozinofil oranı	Etken saptanmayan	29	0.080 \pm 0.107	0.201
	RSV	9	0.050 \pm 0.056	
	RSV dışı	4	0.026 \pm 0.030	

ECP: Eozinofilik katyonik protein, RSV: Respiratuar sinsityal virüs.

tu. Sigara dumanı ile temas değerlendirildiğinde eozinofil sayısı, ECP değeri, ECP/eozinofil oranı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Viral solunum yolu infeksiyonları astım alevlenmelerinin önemli nedeni olarak bilinmektedir^[1]. Birçok çalışma, akut astım alevlenmelerinin viral solunum yolu infeksiyonları ile arttığını ve hastane başvurularının en sık nedeni olduğunu göstermektedir^[16,24,25]. Bu çalışmada akut astım atağı ile gelen 42 hastanın 13 (%33.3)'ünde virüs saptanmıştır. Hastalarımızda astım atağına neden olan başta RSV olmak üzere influenza A H3N2, parainfluenza tip 3 virüsü, nadir görülmekle birlikte parainfluenza tip 3 ile birlikte RSV aynı anda etken olarak saptanmıştır. Zhao ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 4 ay-15 yaş arası 64 hastanın %44'ünde viral etken saptanmış ve RSV %27 oranında ilk sırada olmak üzere, %17'sinde influenza A saptanmış, iki etken aynı anda saptanmamıştır. Japonya'da daha önce yapılan benzer bir çalışmada, RSV ile infekte hastaların oranı %31 olarak saptanmıştır^[16]. Çalışmamızda viral solunum yolu infeksiyonu sonrası astım kötüleşmelerinde RSV'nin halen ilk sırayı koruduğunu desteklemekle birlikte nadirde olsa iki etkenin aynı anda ataklara neden olabileceğini göstermektedir.

İnfanlarda ve küçük çocuklarda önemli bir solunum yolu patojeni olan RSV astım atağının en sık nedenidir. İki yaşından küçük çocuklarda RSV infeksiyonu akut vizing ve solunum sıkıntısına neden olarak çoğu zaman hastanede yatarak tedavi olmayı gerektirmektedir. Japonya'dan bir çalışmada, RSV ile infekte çocukların yaşı, influenza A ile infekte çocukların yaşından daha küçük bulunmuştur, fakat gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına benzer olarak bizim çalışmamızda da, gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Aynı çalışmada RSV ile infekte çocukların çoğunluğunun iki yaş altında olduğu (%58) ve daha ciddi klinik semptomlar gösterdiği saptan-

mıştır^[16]. Bu bulgular RSV'nin etken olduğu astım kötüleşmeleri ile ilgili önceki bir çalışmanın sonuçlarıyla paralel bulunmuştur^[20]. Zhao ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada RSV ile infekte olanların %82'sinde, influenza A ile infekte olanların %36'sında orta veya ağır atak gözlenmiştir^[16]. Bizim çalışmamızda, etken saptanan ataktaki hastalarımızın %69.2'sinde RSV, %30.8'inde RSV dışı etken bulunmuştur. Etken saptanan orta şiddette ve şiddetli astım atağı olan olguların sırasıyla %66.7'sinde ve %66'sında etken olarak RSV bulunmuştur. Bu değerlerin Zhao ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ortaya konan RSV'nin daha ciddi tablo ile birlikte olduğu sonucu ile benzer olduğu görülmektedir. Fakat buna karşın çalışmamızda RSV dışı etkenlerde yatış süresinin anlamlı uzun olması olgu sayılarının azlığının yanı sıra, yatışa eşlik edebilen sosyal endikasyonlardan kaynaklanmış olabilir.

Viral etkenlere bağlı astım alevlenmelerinde, özellikle çocukluk çağı astımında mevsimsel değişiklikler izlenmektedir. Düzenli salgınlar ekim-nisan ayları arasında olmaktadır^[16]. Çalışmamızda diğer aylara göre ocak ve mart aylarında atakla başvuruların daha fazla olduğu görülmüştür. Bu bulgu da literatürle uyumludur^[16].

Eozinofillerin, virüslerin neden olduğu astım alevlenmelerinin patogeneğinde önemli rol aldıkları düşünülmektedir. Astımlı hastalarda viral infeksiyonlar boyunca eozinofillerin yoğun infiltrasyonu gözlenmektedir^[16]. RSV infeksiyonu ile uyarılan hava yolu aşırı duyarlılığının gelişiminin eozinofilik yanıtı bağlı olabileceği gösterilmiştir. RSV infeksiyonlarında periferik kanda eozinofillerin arttığı da saptanmıştır. Bu da, eozinofillerin hava yoluna geldiğini ve aktive olduğunu düşündürmektedir. Ek olarak ECP seviyelerinin de arttığı bildirilmiştir^[8]. Zhao ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada RSV ile infekte olan hastalarda atak sırasında nazofarengeal sekresyonlarda eozinofil sayısının arttığı gösterilmiştir^[16]. Bizim çalışmamızda atak sırasında RSV, RSV dışı etken saptananlarda ECP, eozinofil sayısı, ECP/eozinofil oranı

in için karşılaştırma yapıldığında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Etken saptanmayanlarda ECP, eozinofil ve ECP/eozinofil oranı değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüş ama bu fark anlamlı bulunmamıştır. Bu durum ECP, eozinofil, ECP/eozinofil değerinin akut astım atağında viral infeksiyonlardan bağımsız da etkilenebileceğini düşündürmektedir.

Serumda ölçülebilen ve oldukça toksik olan ECP bir granüler proteindir ve aktive eozinofillerden salgılanmaktadır^[13,17]. Serum ECP düzeyi, dolaşımdaki eozinofil havuzunun aktivasyon derecesini yansıtmaktadır^[13-15,18-20]. Serum ECP konsantrasyonu, eozinofilik hava yolu inflamasyonunun şiddetini yansıtan, indirekt, invaziv olmayan bir belirteçtir^[14,17,18,21]. Serum ECP konsantrasyonu ile BAL sıvısı ECP konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Ancak bronkoskopi gerektirdiği için BAL sıvı örneğinin elde edilmesi güçtür. Bu nedenle özellikle küçük astımlı çocuklarda hava yolu eozinofilik inflamasyonunu değerlendirmede serum ECP düzeyleri BAL ECP düzeyleri yerine kullanılabilir. Daha önceki çalışmalarda serum ECP konsantrasyonu ile periferik kan eozinofil sayısı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur^[18]. Japonya'dan yapılan bir çalışmada da serum ECP düzeyleri ile periferik kan eozinofil sayısı arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur^[26]. Literatürle uyumlu olarak, çalışmamıza katılan hastalarımızın serum ECP değerleri ile eozinofil sayısı arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. Ancak bazı çalışmalarda serum ECP değerleri ile eozinofil sayısı arasında korelasyon olmadığı belirtilmiştir. Bu nedenle bazı otörler tarafından tek başına serum ECP değerleri yerine ECP/eozinofil oranına bakılmasının kan eozinofillerinin aktivasyon durumunu gösterebileceği ileri sürülmüştür. ECP/eozinofil oranı belirli bir miktarda kan eozinofiline karşı salınan serum ECP konsantrasyonu hakkında bilgi vermektedir^[18].

Çocuklarda serum ECP konsantrasyonuna yaşın etkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir^[17]. Lodrup Carlsen ve arkadaşları; dört yaşın altındaki çocuklar için, artan yaş ile se-

rum ECP konsantrasyonunda hafif bir azalmanın olduğunu göstermişlerdir^[27]. Buna karşılık olarak, Ingram ve arkadaşları, astımlı olmayan 59 çocukta yaş ile serum ECP konsantrasyonunun artma eğiliminde olduğunu belirtmişlerdir^[28]. Bizim çalışmamızda, hastalarımızda, kan eozinofil sayısı, ECP ve ECP/eozinofil oranının yaş ile ilişkisi korelasyonla incelenmiştir. İnceleme sonucunda yaş ile değişkenlerin anlamlı bir ilişkisi olmadığı bulunmuştur.

Japonya'da yapılan çalışmada, sigara maruziyeti serum ECP düzeyleri ile ilişkili bulunmamıştır^[15]. Normal kişilerde yapılan diğer iki çalışmada, serum ECP seviyeleri araştırılmış ve sigara içenlerde içmeyenlerden daha yüksek düzeyde serum ECP düzeyleri görülmüştür^[29,30]. Bunun aksine Bjönsson ve arkadaşları genç astımlı popülasyonda serum ECP düzeylerinin sigaraya maruziyetle ilişkili olmadığını bildirmişlerdir^[31]. Bizim çalışmamızda; hastalarımızın sigarayla teması olanlar ile olmayanlar arasında ECP değeri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, sigara içilen gruplarda eozinofil sayısı ve ECP/eozinofil oranı değerleri daha yüksek bulunmuştur.

Astımlı çocuklarda yapılan çalışmalar değişmez olarak, atopik hastaların nonatopiklerden önemli derecede yüksek serum ECP seviyelerini göstermektedir^[15]. Norveç'ten bildirilen bir genel popülasyon çalışmasında, astım ve atopisi olmayan sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında astımlı ve/veya atopik çocuklarda serum ECP seviyelerinin arttığını, ancak atopik ve atopik olmayan astımlı çocuklar arasında anlamlı farklılığın olmadığı bulunmuştur^[14]. Japonya'da yapılan bir çalışmada, atopi serum ECP seviyeleri ile ilişkili bulunmamıştır^[15]. Türkiye'de yapılan bir çalışmada serum ECP ve eozinofil sayısının atopi ile anlamlı korelasyon gösterdiği bulunmuştur^[32]. Prehn ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, ayaktan tedavi edilen, yaşları 3 ile 15 yıl arasında olan kronik astımlı 100 çocuk ve bu gruba yaşları benzer olan sağlıklı 25 çocuktan oluşan kontrol grubu ile atopik ve nonatopik astımlı çocuklar arasın-

da serum ECP değerleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır^[33]. Bizim çalışmamızda, allerjenle duyarlanmanın ECP değerleri açısından fark oluşturmadığı görülmüştür. Eozinofil sayısı değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı farklılık görülmemekle birlikte deri testi ile duyarlılık saptananlarda eozinofil sayısı daha yüksek bulunmuştur. ECP/eozinofil oranı için de gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Serum ECP düzeyi, semptomatik astımlı hastalarda asemptomatik astımlı hastalardan daha yüksek olmaktadır^[15]. Akut ciddi astımlı çocuklarla semptomatik olarak hafif astımlılar karşılaştırıldığında serum ECP düzeylerinin akut ciddi astımlı çocuklarda daha yüksek olduğu belirtilmiştir^[20]. Yapılan bir çalışmada serum ECP düzeylerinin astım alevlenmesi ile her zaman paralel olarak artmadığı gösterilmiştir^[15]. Gözleme dayalı çalışmalar serum ECP seviyesinin astım alevlenmeleri süresince yükseldiğini ve tedaviyi takiben azaldığını göstermektedir^[17]. Japonya’da yapılan bir çalışmada yüksek serum ECP düzeylerine sahip astımlı hastalarda başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında akut atak süresince serum ECP değerlerinde anlamlı derecede yükselme olduğu görülmüştür^[15]. Türkiye’den bir çalışmada orta ve ağır astım atağı ile gelen astımlı çocuklarda atak sırasında bakılan serum ECP değeri remisyon dönemi ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür^[34]. Bizim çalışmamızda ise serum ECP konsantrasyonu, orta ve ağır ataklı hastalarda, atak şiddetine göre karşılaştırıldığında; ataklar arasında anlamlı farklılığın olmadığı saptanmıştır.

Akut astım atağında periferik kan eozinofil sayısını değerlendiren çalışmaların yetersiz olduğu görülmüştür. Ancak Fujitaka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, periferik kan eozinofil sayısı hafif, orta, ağır ciddiyetteki astımlı hastalarda karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır^[18]. Bizim çalışmamızda ise, periferik kan eozinofil sayısı, orta ve ağır ataktaki hastalarda karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

ECP/eozinofil oranı kan eozinofillerinin aktivasyonunu göstermektedir. Akut astımlı bir grup çocukta yapılan bir çalışmada ECP/eozinofil oranının arttığı görülmüştür^[18]. Imai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut astımda ECP/eozinofil oranının iyileşme evresi ile karşılaştırıldığında önemli derecede daha yüksek olduğu belirtilmiştir^[35]. Bu otörler, akut astımda ECP/eozinofil oranının kullanışlı bir belirteç olabileceğini önermişlerdir. Fujitaka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ECP/eozinofil oranı hafif ve orta ciddiyetteki astımlı hastalar karşılaştırıldığında önemli farklılık bulunmamışken ağır astımlı hastalarla hafif astımlı hastalarla karşılaştırıldığında ağır astımlı hastalarda önemli derecede artış olduğu görülmüştür^[18]. Bizim çalışmamızda hafif astım atağındaki hastaların sayısı yetersiz olduğu için istatistiksel analize katılmamıştır. Çalışmamıza katılan orta ve ağır ataklı hastalar arasında ECP/eozinofil oranı açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Fujitaka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ECP/eozinofil oranının 0.015’ten 0.218’e kadar geniş değişkenlik gösterdiği bulunmuştur^[18]. Bizim çalışmamızda, ECP/eozinofil oranının akut astım atağı ile gelen hastalarda 0 ile 0.538 arasında değiştiği izlenmiştir.

Çocuk astımlı hastalarda oral ve inhale steroidlerle tedavi serum ECP değerlerini ve eozinofil sayısını düşürmektedir^[15,20,21]. Yapılan çalışmalar antiinflamatuvar tedavinin hava yolunda inflamasyonu azalttığını, başka çalışmalar da eozinofil aktivasyonunun belirteçlerinin tedavi ile azaldığını göstermiştir^[17]. Kronik astımlı çocuklarda yapılan bir çalışmada serum ECP düzeyinin inhale steroid ya da sodyum kromoglikat ile tedavi sonrası önemli derecede azaldığı ve başlangıç değerleri ne kadar yüksek ise o kadar fazla azaldığı bulunmuştur. Çocuklarda kortikosteroidlerin akut ciddi astım atağında kullanıldığında semptomları kontrol altına aldığı ve serum ECP düzeyini de önemli derecede azalttığı bulunmuştur^[20]. Bizim hastalarımızda, koruyucu ilaç alımının ECP değerlerine etkisine bakıldığında; orta ve şiddetli ataklar arasında anlamlı farklılığın olmadığı bulun-

muştur. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamakla birlikte koruyucu ilaç alanlar grubunda olanların eozinofil değerleri daha yüksek bulunmuştur. İki grup arasında ECP/eozinofil oranı açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Sonuç olarak; çalışmamız çocuklardaki astım ataklarının başta RSV olmak üzere viral etkenlerle tetiklendiğini göstermektedir. ECP ve eozinofil arasında pozitif korelasyon gösterilmekle birlikte, ECP ve eozinofil düzeyleri ile eozinofil aktivasyonunu daha iyi yansıtabileceği iddia edilen ECP/eozinofil oranında da, viral etkeni gösterilmiş ataklarda farklılıklar görülmemiştir. Önceden koruyucu ilaç kullanımı, hastanın deri testi pozitifliği ve atak şiddeti ile yaş ve sigara değişkenlerinin de bu düzeyler üzerinde anlamlı etkisi olmadığı gözlenmiştir. Hasta sayımızın kısıtlı olması çalışmamızın zayıf yönü olabilir. Ancak çalışmanın güvenilirliği göz önüne alınarak, çalışma süresi boyunca sadece hastanemiz allerji bölümü tarafından astım tanısı konulmuş, takibimizde olan ve çalışma kriterlerine uygun olan hastalardan örnekler alınmıştır. Bu nedenlerle de bu değişkenlerin viral ataklardaki anlamına yönelik daha geniş katımlı, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Akinbami LJ, Schoendorf KC. Trends in childhood asthma: prevalence, health care utilization, and mortality. *Pediatrics* 2002;110:315-22.
2. Gelfand EW. Pediatric asthma: a different disease. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:278-82.
3. Liu AH, Spahn JD, Leung DYM. Childhood asthma. In: Behrman RE, Kleigman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2004:760-74.
4. Tattersfield AE, Knox AJ, Britton JR, Hall IP. Asthma. *Lancet* 2002;360:1313-22.
5. Mathison AD. Asthma in adults evaluation and management. In: Middleton E, Ellis EF (eds). *Allergy: Principles and Practice*. 5th ed. St. Louis: Mosby-Year Book, 1998:901-26.
6. Schwarze J, Gelfand EW. The role of viruses in development or exacerbation of atopic asthma. *Clin Chest Med* 2000;21:279-87.
7. Montalbano MM, Lemanske RF. Infection and asthma in children. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:334-7.
8. Lemanske RF. Viruses and asthma: inception, exacerbation and possible prevention. *J Pediatr* 2003;142:53-8.
9. Johnston WN, Johnston SL, Duncan MJ, Greene JM, Kebabze T, Keith PK, et al. The september epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:132-8.
10. Grünberg K, Sterk PJ. Rhinovirus infection: induction and modulation of airways inflammation in asthma. *Clin Exp Allergy* 1999;29:65-73.
11. Gern JE, Lemanske RF. Infectious trigger of pediatric asthma. *Pediatr Clin North Am* 2003;50:555-75.
12. Rachelefsky G. Treating exacerbation of asthma in children: the role of systemic corticosteroids. *Pediatrics* 2003;112:382-97.
13. Nja F, Roksund OD, Carlsen KH. Eosinophilic cationic protein in school children living in a mountainous area of Norway: a population-based study of ECP as a tool for diagnosis asthma in children with reference values. *Allergy* 2001;56:138-44.
14. Yu J, Yoo Y, Kim K, Kang H, Yull Koh Y. Bronchial responsiveness and serum eosinophilic cationic protein levels in preschool children with recurrent wheezing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:686-92.
15. Matsumoto H, Niimi A, Minakuchi M, Izumi T. Serum eosinophilic cationic protein levels measured during exacerbation of asthma: characteristics of patients with low titres. *Clin Exp Allergy* 2001;31:637-43.
16. Zhao J, Takamura M, Yamaoka A, Odajima Y, Iikura Y. Altered eosinophil levels as a result of viral infection in asthma exacerbation in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:47-50.
17. Shields MD, Brown V, Stevenson EC, Fitch PS, Schock BC, Turner G, et al. Serum eosinophilic cationic protein and blood eosinophil counts for prediction of the presence of airway inflammation in children with wheezing. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1382-9.
18. Fujitaka M, Kawaguchi H, Kato Y, Sakura N, Ueda K, Abe Y. Significance of the eosinophil cationic protein/eosinophil count ratio in asthmatic patients: its relationship to disease severity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:323-29.
19. Guidelines for The Diagnosis and Management of Asthma. Expert Panel Report. NIH Publication no. 97-405. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 1997.
20. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;354:541-5.

21. Vila-Indurain B, Lopez-Munoz F, Martin-Mateos MA. Evaluation of blood eosinophilia and the eosinophil cationic protein (ECP) in the serum of asthmatic children with varying degree of severity. *Allerg Immunopathol* 1999;27:304-8.
22. Özgül A, Kadakal F, Yıldız P, Acat M, Güler T, Yılmaz V. Stabil bronşiyal astımlı hastalarda serum ve bronkoalveoler lavaj eozinofil katyonik protein düzeyinin solunum fonksiyon testleri ile ilişkisi. *Solunum Hastalıkları* 2002;13:12-6.
23. Martinez FD. Asthma and wheezing during the first 6 years of life. *Allergy* 1999;54:24.
24. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergson F, Kjellman B, Björkstén B. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics* 1995;95:500-5.
25. Noble V, Murray M, Webb MSC, Alexander J, Swabrick J, Milner AD. Respiratory status and allergy nine to 10 years after acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1997;76:315-9.
26. Ishaki N, Masuhara C, Sakamaki K, Ishakiwa Y, Ohta K, Koike R, et al. Relation between serum eosinophilic cationic protein (ECP) level and asthma attack in children. *Arerugi* 2000;49:1093-103.
27. Lodrup Carlsen KC, Halvorsen R, Carlsen KH. Serum inflammatory markers and effects of age and tobacco smoke exposure in young non-asthmatic children. *Acta Paediatr* 1998;87:559-64.
28. Inigram JM, Rakes GP, Hoover GE, Platts-Mills TA, Heyman PA. Eosinophilic cationic protein in serum and nasal washes from wheezing infants and children. *J Pediatr* 1995;127:558-64.
29. Jensen EJ, Pedersen B, Schmidt E, Venge P, Dahl R. Serum eosinophilic cationic protein and lactoferrin related to smoking history and lung function. *Eur Respir* 1994;7:927-33.
30. Marks GB, Kjellerby J, Luczynska CM, Burney PGJ. Serum eosinophilic cationic protein: distribution and reproducibility in a randomly selected sample of men living in rural Norfolk, UK. *Clin Exp Allergy* 1998;28:1345-50.
31. Björnsson E, Janson C, Hakansson L, Enander I, Venge P, Boman G. Serum eosinophilic cationic protein in relation to bronchial asthma in a young Swedish population. *Allergy* 1994;49:730-6.
32. Koloğlu N, Şimşek E, Uyan AP, Yavuz Ö, Kocabay K. Astım semptomları olan çocuklarda serum eozinofil katyonik protein (ECP) düzeyleri. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;2:14-17.
33. Prehn A, Seger R, Faber J, Torresani T, Molinari L, Gerber A, et al. The relationship of serum eosinophilic cationic protein and eosinophil count to disease activity in children with bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:197-203.
34. Kalaycı Ö, Saraçlar Y, Kılınç K, Şekerel BE. Serum levels of eosinophilic cationic protein (ECP), lipid peroxidation products, interleukin (IL)-5 and interferon (IFN)- γ in children with bronchial asthma at acute asthma attack and remission. *Turk J Pediatr* 2000;42:9-16.
35. Imai C, Yamazaki H, Tanaka Y, Matsunaga M, Numata O, Torigoe K. Ratio of eosinophilic cationic protein/eosinophilic count as a new marker in children with acute asthma. *Pediatr Int* 1999;41:142-6.