

Çocukluk Çağı Astımında Steroid Tedavisinin Serum Oksidan-Antioksidan Sistem ve Sitokin Düzeylerine Etkisi

[The Effect of Steroid Treatment on Serum Oxidant-Antioxidant System and Cytokine Levels in Childhood Asthma]

¹A.Görkem Mungan,

¹Berrak Güven,

¹Murat Can,

²Gonca H. Üstündağ,

²Birol Yüksel,

²Tunç Tuncer,

³Selda Demirtaş,

⁴Nazan Tomaç

¹Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya A.D. Zonguldak

²Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları A.D. Zonguldak

³Ufuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya A.D. Ankara

⁴Başkent Üniversitesi, Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Pediatri A.D. Adana

Yazışma Adresi

[Correspondence Address]

Yrd.Doç.Dr. A.Görkem Mungan

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya A.D. 67600 Kozlu/Zonguldak

Tel: 0372 261 0244/4425

Fax: 0372 261 0210

e-mail: agmungan@yahoo.com

*Bu çalışma FEBS 2006 Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

Kayıt tarihi : 04 Aralık 2006, Kabul tarihi: 16 Mayıs 2007

[Received: 04 December 2006, Accepted: 16 May 2007]

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, çocuklardaki astım oluşumunda önemli bir role sahip olduğu düşünülen interlökin-6, tümör nekrozis faktör- α , immünglobulin E, eozinofilik katyonik protein, tiyobarbitürik asid ile reaksiyona giren maddeler ile total antioksidan serum düzeylerini ve steroid tedavisinin bu parametrelere etkisini değerlendirmektir. Çalışma grubuna yaş ortalaması 8.9 olan 27 hafif-orta süreğen astımlı ve kontrol grubuna da yaş ortalaması 9.2 olan 25 sağlıklı çocuk dahil edildi. Semptom puanlaması, solunum fonksiyon testi, serum immünglobulin E, eozinofilik katyonik protein, interlökin-6, tümör nekrozis faktör- α , tiyobarbitürik asid ile reaksiyona giren maddeler ve total antioksidan düzeyleri astımlı hasta grupta tedavi öncesi ve 4 haftalık budenozid tedavisi sonrası ölçüldü ve sağlıklı grubun sonuçlarıyla karşılaştırıldı. Tedavi öncesi tümör nekrozis faktör- α , tiyobarbitürik asid ile reaksiyona giren maddeler, immünglobulin E ve eozinofilik katyonik protein düzeylerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı. Solunum yoluyla kullanılan steroid tedavisi ile tiyobarbitürik asid ile reaksiyona giren maddeler, eozinofilik katyonik protein ve immünglobulin E derişimlerinde anlamlı bir azalma belirlenirken interlökin-6, tümör nekrozis faktör- α ve total antioksidan status düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Tedavi sonrası tümör nekrozis faktör- α , immünglobulin E ve eozinofilik katyonik protein düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu. Sonuç olarak, hafif-orta süreğen kararlı astımlı çocuklarda budenozid tedavisinin oksidan stres, antioksidan savunma ve öncül yangısal sitokinlerden interlökin-6 ve tümör nekrozis faktör- α üzerine direkt etkisi olmadığı gözlemlendi. Bu hastalarda elde ettiğimiz sonuçlar, steroid tedavisinin esas olarak immünglobulin E ve eozinofilik katyonik protein düzeylerini azaltarak klinik düzelmeyi sağladığını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Astım, Steroid tedavisi, Oksidan-antioksidan sistem, Sitokin, Eozinofilik katyonik protein, Tiyobarbitürik Asit-reaktif maddeler, Total antioksidan status.

ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the plasma levels of interleukin-6, tumor necrosis factor- α , immunoglobulin E, eosinophil cationic protein, thiobarbituric acid reactive substance and total antioxidant status which were suggested to have a significant role in the pathogenesis of asthma in children and to evaluate the effect of steroid on these parameters. 27 children, mean aged 8.9 years with mild-moderate persistent asthma for the study group and 25 healthy children, mean aged 10.3 years for the control group are included in the study group. The symptom score, respiratory function test, plasma immunoglobulin E, eosinophil cationic protein, interleukin-6, tumor necrosis factor- α , thiobarbituric acid reactive substance and total antioxidant status levels were measured in the study group before and 4 weeks after budenoside treatment and compared with the control group. The tumor necrosis factor- α , thiobarbituric acid reactive substance, immunoglobulin E and eosinophil cationic protein levels measured before treatment were significantly higher than those of the control group. Although a significant decrease was observed in thiobarbituric acid reactive substance, eosinophil cationic protein and immunoglobulin E levels after inhaled steroid treatment, the interleukin-6, tumor necrosis factor- α and total antioxidant status levels showed no difference. The tumor necrosis factor- α , immunoglobulin E and eosinophil cationic protein levels after treatment were significantly higher than those of the control group. In conclusion, we observed that budenoside treatment in mild to moderate stable asthmatic children had no direct effect on oxidant stress, antioxidant defense, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α . These results lead us to the decision that the steroidal treatment may achieve a clinical improvement mainly by decreasing the levels of immunoglobulin E and eosinophil cationic protein.

Key Words: Asthma, Steroid treatment, Oxidant-antioxidant system, Cytokine, Eosinophil cationic protein, Thiobarbituric acid reactive substance, Total antioxidant status.

GİRİŞ

Etyolojisinde genetik, çevresel pek çok etkenin rol oynadığı astım, çocukluk döneminin en yaygın (% 3-20) görülen kronik hastalıklarından birisidir (1,2). Astım hastalarında hastalığın gelişimi ile alerjenlere karşı sentezlenen immünglobulin E (Ig E) düzeyleri arasında bir ilişki olduğu düşünülmekte ve hastalara uygulanan anti-Ig E tedavisinin etkileri de bu düşünceleri desteklemektedir (3-4). Ayrıca birçok klinik çalışmada 10-14 yaşındaki çocuklardaki serum Ig E derişiminin 20 yaşın üzerindeki erişkinlerden daha yüksek seyrettiği gözlenmiştir (5). Bu dengenin bozulmasından T helper 2 (Th2) lenfositlerin fonksiyonlarının artmış olması ve bazı sitokinlerin salınımındaki anormallikler sorumlu tutulmaktadır (6). İnterlökin-6 (IL-6) konakçı savunmasında önemli rol oynayan çok fonksiyonlu bir sitokindir (7). Th2 tip hücrelerden IL-6 ve interlökin-10 salınması, mukozal Ig A cevabının düzenlenmesi ve artırılmasında önemli dengeleyici rol oynayabilir (8). Yangıya cevabın güçlü bir tetikleyicisi olan tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) hücrel çoğalma ve apoptosiste önemli rol oynamaktadır (9).

Astımda gözlenen havayolu yangısal cevap eozinofil sızma, nötrofillerin havayoluna sızması ve havayolu epitelyal hücrelerinin hasarı ile karakterizedir. Astımın şiddeti ile eozinofil etkinleşmesi arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır (10). Eozinofilik granüositlerin granülleri, eozinofilik katyonik protein (ECP) gibi birçok etkin proteini kapsar (11). Periferik kanda bu proteinlerin ölçümü eozinofil degranülasyon etkinliğinin göstergesi olarak kabul edilir ve bronşiyal astımın etkinliğini değerlendirmek için kullanılabilir (12,13). ECP'nin lipid zarların dayanıklılığını bozarak hücre öldürücü etki gösterdiği öne sürülse de mekanizma henüz tam olarak anlaşılamamıştır (14).

Akciğerler geniş bir yüzey alanına sahiptir ve diğer tüm dokularla kıyaslandığında en fazla oksijene maruz kalan dokudur. Bu nitelikleri nedeniyle özellikle astım gibi kronik yangısal hastalıklarda, yangının oluşumunda serbest oksijen radikallerin (SOR) çok önemli etkileri bulunmaktadır (15). Astım hastalarında nötrofillerin ve makrofajların öncül yangısal araçlarla etkinleşmesi, bu hücrelerde oksidatif patlama sonucu oluşan SOR'i normal kişilerden daha fazladır (16). İnsan hava yolu dokusunun in vitro çalışmalarında ve in vivo hayvan çalışmalarında SOR'lerinin hava yolunda daralmaya ve aşırı duyarlılığa neden olduğu gösterilmiştir (17,18). Akciğerler, oksidatif stresi en az düzeye indirmek için antioksidan moleküllere sahiptir, ancak SOR'lerinin aşırı üretiminde yada varlığında, bu koruyucu sistem yetersiz kalmakta ve oksidatif hasar meydana gelmektedir (19). Tek bir antioksidanın ölçümü antioksidanların toplam etkisini tam olarak yansıtmayabilir. Total serum antioksidan kapasite, oksidatif stresin artışıyla antioksidanların yapısını ve tüketimini değerlendirmek için uygun bir değişken olarak kabul edilmektedir (20). Solunarak kullanılan steroidler astımda yangıyı önleyici

tedavi için altın standart olarak kabul edilir. Budenozid ise lipofilik yapısı ve akciğer/havayolları seçiciliği yüksek olduğu için özellikle solunum yoluyla kullanmada tercih edilen bir steroiddir.

Astımda steroid kullanımı ile oksidan-antioksidan sisteme ait literatürde pek çok çalışma bulunmaktadır; ancak astımın gelişimi, seyri ve oksidan-antioksidan sistemlerle birlikte steroid kullanımının bunlar üzerine olan etkilerini gösteren yeterli sayıda çalışma yoktur. Biz bu çalışmamızda, 6-16 yaş grubundaki astımlı çocuklarda astımın oluşumu üzerinde önemli rolü olduğu varsayılan sitokinlerden IL-6 ve TNF- α , astımın şiddetini gösteren değişkenlerden Ig E ve ECP ile oksidan stres göstergesi olan plazma TBARS düzeyi ve buna karşı gelişen antioksidan gücün bir göstergesi olarak TAS düzeylerini belirlemeyi ve steroid tedavisinin bu değişkenler üzerine olan etkilerini incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Alerji ve Astım polikliniğine başvuran hafif-orta süreğen astımlı yaş ortalaması 8.9 olan 14 erkek, 13 kız toplam 27 hasta ile yaş ortalaması 10.3 olan 11 erkek, 14 kız toplam 25 sağlıklı çocuk dahil edildi. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay ve ailelerinden izin alınarak örnekler toplandı.

Hastaların çalışmaya alınma ölçütleri; 6 yaş üstü hafif-orta süreğen astımı olanlar, çalışma süresi içinde vitaminler dahil ilaç kullanmayanlar, son dört hafta içinde akut astım atağı geçirmeyenler, son altı hafta içinde solunum yolu enfeksiyonu geçirmeyenler, son dört hafta içinde ağızdan steroid kullanmayanlar ve aktif yada pasif olarak sigara dumanına maruz kalmayanlar olarak belirlendi.

Kontrol grubunda çalışmaya alınma ölçütleri; alerjik hastalık hikayesi olmayanlar, sigaraya aktif yada pasif olarak maruz kalmayanlar, çalışmaya alındıkları dönemde vitamin ve başka bir ilaç kullanmayanlar ve akut yada kronik enfeksiyonları bulunmayanlar olarak belirlendi.

Hastalarda steroid tedavisi öncesi ve sonrasında gündüz öksürüğü, nefes darlığı, aktivite kısıtlanması ve gece semptomları The National Asthma Education and Prevention Program sınıflamasına göre puanlama yapılarak değerlendirildi.

Çalışmaya uygun ölçütlere sahip hastalar ilaçsız ve dört hafta ilaçlı dönemde takibe alındı. Hastaların ilk gelişte fizik muayenesi yapıldıktan sonra tedavi öncesi kanları alınıp, solunum fonksiyon testi yapıldı ve 400 μ g/gün solunum yoluyla kullanılan budenozid (Pulmicort Turbuhaler; AstraZeneca, Lund, Sweden) başlandı. Dört haftalık budenozid tedavisi sonrası hastaların solunum fonksiyon testi tekrarlandı ve tedavi sonrası kanları alındı.

Steroid tedavi öncesi ve sonrasında elde edilen hasta

örnekleri ile kontrol grubunun kanları sabah aç karnına alındı ve steroid tedavisinin etkileri incelenmek üzere Ig E, ECP, IL-6, TNF- α , TAS ve TBARS ölçümleri yapıldı. Hasta ve kontrol grubundan Becton Dickinson jelli ayırıcı tüplere alınan kandan 3500 rpm de 5 dakika santrifüj edilerek ayrılan serum örnekleri ölçüm yapılana kadar -80 °C'de saklandı. IgE ve ECP tayininde Unicap100 cihazında (Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Sweden) Unicap firmasının kitiyle floroenzim-immunoassay yöntemle ölçümler yapıldı. IL-6 ve TNF- α için Immulite One cihazında (Diagnostics Products Corporation, Los Angeles, USA) sandwich test metoduyla kemiluminesans yöntemle ölçümler yapıldı. TAS düzeyleri, Roche firmasının Hitachi 902 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) cihazında TAS kiti (Randox, Crumlin, UK) kullanılarak kromojenik metotla ölçüldü. TBARS düzeyleri ölçümünde Hunter metodu kullanıldı (21). Bu metoda göre tiyobarbitürik asit ile oluşan bileşiğin absorbansları, UV-1601 spektrofotometrede (Schimadzu, Kyoto, Japan) 530 nm dalga boyunda ölçüldü. Sonuçlar standart 1,1,3,3 tetraetoksiopropane kullanılarak hesaplandı ve nmol/ml olarak rapor edildi. Toplanan veriler SPSS for Windows 11.0 programına aktararak değerlendirildi. Ortalama değerler "aritmetik ortalama \pm standart sapma" olarak gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi ve Wilcoxon testi kullanıldı. Analiz sonuçları % 95 güven aralığında değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Steroid tedavisi öncesi ve sonrası birinci saniye zorlu soluk verme hacmi (FEV1) değerlerine bakıldığında, tedavi öncesi düşük olan FEV1'in tedavi ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı; gündüz ve gece puanlarının ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı izlenmiştir (Tablo 2). Ig E ve ECP düzeyleri hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası kontrol grubundan yüksek bulundu ($p < 0.01$) ve hasta grubunda tedavi sonrası, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlendi ($p < 0.05$). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası has-

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun başvurudaki özellikleri (ortalama \pm standart sapma)

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu
Cinsiyet (Erkek/ Kız)	27 (13/14)	25 (11/14)
Yaş (Yıl)	8.9 \pm 2.1	10.3 \pm 0.4
Ağırlık (kg)	30.5 \pm 2.2	32.5 \pm 2.2
Boy (cm)	130.8 \pm 12.1	137.9 \pm 1.9
Astım süresi (Yıl)	5.04 \pm 1.8	—
Aile hikayesi (%)	81.5	—

Tablo 2. Tedavi öncesi ve sonrası FEV1 ve semptom puanlarının karşılaştırılması (ortalama \pm standart sapma)

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
FEV1 (%)	86.8 \pm 18.3 ^a	101.2 \pm 16.8
Gündüz puanı	4.7 \pm 6.5 ^a	2.0 \pm 3.1
Gece puanı	1.8 \pm 4.4 ^a	0.9 \pm 1.7

a: Tedavi öncesi ile tedavi sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p < 0.05$)

ta gruplarında TNF- α seviyeleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.01$). Hasta grubunda TNF- α düzeyleri tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$). Tedavi öncesi hasta grubunun TBARS düzeyleri, tedavi sonrasına göre istatistiksel olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası hasta grupları ile kontrol grubu arasında TBARS düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark gözlenmedi ($p > 0.05$). IL-6 ve TAS düzeyleri incelendiğinde, tedavi öncesi, tedavi sonrası hasta grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$) (Tablo 3).

TARTIŞMA

Glukokortikoidler özellikle solunum yoluyla kullanılan steroidler, astım ile etkinleşen birçok yangısal mekanizmayı durdurarak astım tedavisinde yeni bir çığır açmışlardır (22). Özellikle getirdikleri kullanım kolaylıkları ile birlikte astımda yangıda rol oynayan ve bizim çalışmamızda da göz önünde bulundurulmuş serum ECP ve total Ig E'yi belirgin düzeyde azaltmaktadır (23-27). Bu etkiler, solunum fonksiyon ölçütleri üzerine de yansarak doğrudan astımlı hastaların hayat niteliğini yükseltmektedir (24). Çalışmamızda hasta grubunun tedavi öncesi serum ECP ve total Ig E düzeylerinin kontrol grubundan yüksek olması literatür bilgileri ile uyumludur (25-27). Hasta grubumuza tedavi sonrası dönemde tüm bu değerlerde kontrol grubuna göre anlamlı bir düşme gözlemlendi.

Sitokinler aracılığı ile etkinleşen yangısal hücrelerden salınan SOR'leri, çoklu doymamış yağ asitleri ile tepkimeye girerek lipid peroksidasyonuna neden olur ve lipid peroksidasyonunun son ürünü MDA, etan ve pentan üretilir. Bu tepkimeler hava yolu epitelyal hücrelerinin hasar görmesine veya ölmesine, düz kasların kasılmasına, hava yolu aşırı duyarlılığına, damar geçirgenliğine ve mukus salgısının artmasına neden olur (28). Astımlı çocuklarda plazma, hücre ve hücre zarında MDA düzeyleri yüksek bulunmuştur (29). Sharma ve arkadaşları bronşiyal astım atağı sırasında serum MDA derişimini yüksek düzeyde belirlerken; tedaviden 24 ile 48 saat sonra anlamlı bir düşme tespit etmişlerdir ve yine semptomsuz üç hafta sonunda MDA düzeylerini kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptamışlardır (30). Erişkin astım hastalarında yeni yapılan bir çalışmada

Tablo 3. Kontrol ve hasta gruplarının bütün serum değişkenlerinin ortalama ± standart sapma değerleri

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Kontrol Grubu
TNF-α (pg/ml)	7.6 ± 3.3 ^a	7.3 ± 3.0 ^a	4.9 ± 0.54
IL-6 (pg/ml)	2.3 ± 0.96	2.4 ± 1.0	2.4 ± 0.8
TAS (mmol/L)	1.30 ± 0.07	1.30 ± 0.04	1.34 ± 0.32
TBARS (nmol/ml)	9.7 ± 2.1 ^b	8.8 ± 1.1	9.1 ± 0.65
ECP (μg/L)	48.9 ± 46.4 ^{a,c}	29.5 ± 20.3 ^a	13.4 ± 11.2
Ig E (kU/L)	607.6 ± 1124.7 ^{a,b}	506.9 ± 911.8 ^a	41.4 ± 39.2

a: Kontrol grubu ile hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p < 0.01$)

b: Tedavi öncesi ile tedavi sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p < 0.05$)

c: Tedavi öncesi ile tedavi sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p < 0.01$)

steroid, lökotrien reseptör antagonisti ve antioksidan etkili E vitamini ile tedavinin MDA düzeyleri üzerine etkisi araştırıldığında, steroid tedavisinin MDA düzeylerinde anlamlı düşüğe neden olduğunu ve bu azalmaya lökotrien reseptör antagonisti ve E vitamininin bir katkısı olmadığını bildirmişlerdir (31). Nadeem ve arkadaşları hafif, orta ve ağır astımlı hastalar arasında serum TBARS düzeylerini kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulurken, hastalığın şiddetine bağlı olarak serum TBARS düzeylerinin arttığını belirlemişlerdir (32). Çalışmamızda serum TBARS düzeylerinde, tedavi sonrası dönemdeki astım hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında bir fark gözlenmedi. Tedavi öncesinde ise, TBARS seviyelerinin tedavi sonrasına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi. Bu bulgular tedavi öncesi çocuk astım hastalarında belirgin düzeyde bir lipid peroksidasyonu varlığını göstermektedir. Ayrıca uygulanan tedavinin lipid peroksidasyonunu azalttığını, varolan peroksidasyonu tamamen ortadan kaldırmadığını; sadece hastalığın kararlı hale dönmesine katkıda bulunmuş olacağını düşündürmektedir.

Akciğer antioksidan savunma sistemi, enzimatik ve enzimatik olmayan sistemlerden oluşur. Solunum yolu epitelinin yüzeyini kaplayan bronko-alveoler sıvı hem dışarıdan solunum yoluyla alınan SOR'lerine, hem de içeride üretilen SOR'lerine karşı içerdiği antioksidanlar ile ilk savunma mekanizmasını oluşturur (33). Atopik astımlı çocukların hava yolunda devam eden yangı, bronkoalveoler sıvıda oksidatif stresi artırır ve sonuçta buradaki antioksidanların yüksek oranda tüketilmesine yol açar. Çocukluk çağı astım hastalarında MDA ve oksidasyon dizini olan, MDA'nın TAS'a oranının yüksek olduğu ve serum TAS düzeyinin şiddetli astım atağında hastalığın şiddetine bağlı olarak anlamlı düzeyde azaldığı belirlenmiştir (34). Rahman ve arkadaşları astım hastalarında plazma TAS düzeylerini kontrol grubundan düşük olarak rapor etmişlerdir (35). Başka bir çalışmada ise astım hastalarının TAS düzeyleri kontrol grubundan düşük bulunmuş, fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (32). Hasta

sonuçlarımıza göre, tedavi öncesi ve sonrası astım hastalarında serum TAS düzeylerinin sağlıklı kontroller ile farklılık göstermemesi, antioksidan sistemin kararlı astımlı hastalarda yangısal cevaba herhangi bir katkısı olmadığını düşündürmektedir. Bu sonuçlar, Çakmak ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile benzer görünmektedir (36). Bizim çalışmamızda solunum yoluyla kullanılan steroid tedavisi ile TAS düzeylerinde bir değişiklik saptanmadı. Bu sonuçlar bize solunum yoluyla kullanılan steroidlerin çocuk astım hastalarında total antioksidan savunma üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını göstermektedir.

TNF- α 'nın bronşiyal astım gelişmesinde, yangının oluşumunda önemli bir rol oynadığı ve TNF- α artışının astımda eozinofil etkinleşmesinin göstergesi olduğu bilinmektedir (37). Broide ve arkadaşlarının sağlıklı gönüllülerde yaptığı çalışmada, gönüllülere TNF- α uygulanmasının astımın karakteristik özelliği olan bronşiyal aşırı duyarlılığı arttırdığı gözlenmiştir (38). Ayrıca astımlı hastalarda alerjen ile karşılaştıktan sonra alveoler makrofajlardan TNF- α salgılanmaktadır. Alerjen ile karşılaştıktan sonra geç faz cevabına geçen astım hastalarında, alveoler makrofajlardan salgılanan TNF- α miktarı sadece erken faz cevabı olan hastalardan daha yüksektir. Bu aşamada makrofajlardan IL-6 salgınımı artmaktadır (39). Leblond ve arkadaşları semptomatik astım hastalarında öncül yangısal sitokin olan TNF- α ve IL-6 düzeylerini semptomsuz hastalardan (kararlı astımlı ve yardımcı solunum destek tedavisi alan hastalar) ve kontrol grubundan yüksek bulurken, semptomsuz hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptamamışlardır (34). Bu bilgiler ışığında astımda, IL-6'nın yangı ve aşırı duyarlılık oluşumunda oynadığı rol tam olarak anlaşılammıştır. Çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlara göre, hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası TNF- α düzeyleri kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek bulunurken, IL-6 düzeylerinde anlamlı bir değişme gözlenmemiştir. Jatakanon ve arkadaşları astım hastalarında dört haftalık solunum yoluyla kullanılan budenozid tedavisi

öncesi ve sonrası TNF- α düzeyleri arasında, anlamlı bir fark saptamamışlardır (40). Bizim çalışmamızda bu bulguları desteklemektedir. Dört hafta uygulanan budenozid tedavisi sonrası hastaların tedavi öncesine göre serum TNF- α ve IL-6 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptamadık. Dolayısıyla, steroid tedavisine bağlı klinikte izlenen etkilerin TNF- α ve IL-6 üzerinden olmadığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak bu çalışmadan elde ettiğimiz veriler, kararlı hafif süreğen astımın oluşumu ve yangıda oldukça önemli bir rolü olan TNF- α düzeylerinde artış olduğunu; oysa IL-6'nın burada önemli bir rolü olmadığını düşündürmektedir. Uygulanan steroid tedavisinin ise TNF- α düzeylerine herhangi bir etkisi olmadığını gözlemledik. Ayrıca, kararlı hafif süreğen astımı bulunan çocuklarda steroid kullanımının total antioksidan savunma üzerine de etkisi olmadığını saptadık. Çocukluk çağı astımında tedavi öncesi dönemde Ig E ve ECP düzeylerinin yükselmesi izlenirken; steroid tedavinin bunu baskıladığını gözledik. Bu azalmayı, çocukluk çağı hafif süreğen astımının kararlı hale geçtiğine dair bir bulgu olarak değerlendirmekteyiz.

Kaynaklar

- [1] Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, Stewart AW. (2005) The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): phase three rationale and methods. *Int J Tuberc Lung Dis.* 9 (1): 10-6.
- [2] Georgitis JW. (1999) The 1997 Asthma Management Guidelines and therapeutic issues relating to the treatment of asthma. *National Heart, Lung, and Blood Institute. Chest.* 115 (1): 210-7.
- [3] Balzar S, Strand M, Rhodes D, Wenzel SE. (2007) IgE expression pattern in lung: Relation to systemic IgE and asthma phenotypes. *J Allergy Clin Immunol.* 119 (4): 855-62.
- [4] Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, Holgate S, Wenzel S, Fox H, Hedegcock S, Blogg M, Cioppa GD. (2005) The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy.* 60: 302-8.
- [5] Henry JB. (2001) Allergic Diseases. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods Book*, s.1016-1027, Oxford University Press, New York.
- [6] Gerard JW, Blumenthal MN. (1993) Genetic factors. *Bronchial Asthma*, s.26-31, Little Brown Comp, Boston.
- [7] Mastorakos G, Ilias I. (2006) Interleukin-6: a cytokine and/or a major modulator of the response to somatic stress. *Ann N Y Acad Sci.* 1088: 373-81.
- [8] Okahashi N, Yamamoto M, Vancott JL, Chatfield SN, Roberts M, Bluethmann H, Hiroi T, Kiyono H, McGhee JR. (1996) Oral immunization of interleukin-4 (IL-4) knockout mice with a recombinant Salmonella strain or cholera toxin reveals that CD4+ Th2 cells producing IL-6 and IL-10 are associated with mucosal immunoglobulin A responses. *Infect Immun.* 64: 1516-25.
- [9] Mukhopadhyay S, Hoidal JR, Mukherjee TK. (2006) Role of TNF alpha in pulmonary pathophysiology. *Respir Res.* 11,117-25.
- [10] Leung TF, Wong GW, Ko FW, Lam CW, Fok TF. (2005) Clinical and atopic parameters and airway inflammatory markers in childhood asthma: a factor analysis. *Thorax.* 60 (10): 822-6.
- [11] Weller P. (1984) Eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol.* 73: 1-10.
- [12] Wolthers OD. (2003) Eosinophil granule proteins in the assessment of airway inflammation in pediatric bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 14 (4): 248-54.
- [13] Niimi A, Matsumoto H. (1999) Serum measurement of eosinophil cationic protein in the management of asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 5 (2): 111-7.
- [14] Young JD, Peterson CG, Venge P, Cohn ZA. (1986) Mechanism of membrane damage mediated by human eosinophil cationic protein. *Nature.* 321: 613-6.
- [15] Barnes PJ. (1990) Reactive oxygen species and airway inflammation. *Free Rad Biol Med.* 9: 235-43.
- [16] Teramoto S, Shu CY, Ouchi Y, Fukuchi Y. (1996) Increased spontaneous production and generation of superoxide anion by blood neutrophils in patients with asthma. *J Asthma.* 33 (3): 149-55.
- [17] Hashjin SG, Folkerts G, Henricks PA, Verheyen AK, Linde HJ, Ark I, Coene A, Nijkamp FP. (1996) Peroxynitrite induces airway hyperresponsiveness in guinea pigs in vitro and in vivo. *Am J Respir Crit Care Med.* 153 (5): 1697-701.
- [18] Cortijo J, Cabrera MM, Asuncion JG, Pallardo FV, Esteras A, Bruseghini L, Vina J, Morcillo EJ. (1999) Contraction of human airways by oxidative stress protection by N-acetylcysteine. *Free Radic Biol Med.* 27: 392-400.
- [19] Vural H, Uzun K, Erel Ü. Antioxidant status and lipid peroxidation in asthma. (1999) *Solunum Hastalıkları.* 10: 77-83.
- [20] Cao G, Prior RL. (1998) Comparison of different analytical methods for assessing total antioxidant capacity of human serum. *Clin Chem.* 44 (6): 1309-15.
- [21] Hunter MIS, Nlemadim BC, Davidson DIW. (1985) Lipid peroxidation products and antioxidant proteins in plasma and cerebrospinal fluid from multiple sclerosis patients. *Neurochemical Research.* 10: 1645-52.
- [22] Sadowska AM, Klebe B, Germonpre P, Backer WA. (2007) Glucocorticosteroids as antioxidants in treatment of asthma and COPD. New application for an old medication? *Steroids.* 72 (1): 1-6.
- [23] Radhi SA, Hogg CL, Bungre JK, Bush A, Corrigan CJ. (2000) Effect of oral glucocorticoid treatment on serum inflammatory markers in acute asthma. *Arch Dis Child.* 83 (2): 158-62.
- [24] Stelmach I, Grzelewski T, Majak P, Majak J, Bobrowska M, Jerynska J, Kuna P. (2001) The effect of triamcinolone, montelukast and formoterol on serum levels of IL-4, IgE and clinical parameters in children with asthma. *Pol Merkur Lekarski.* 11 (63): 247-51.
- [25] Indurain VB, Lopez MF, Mateos MM. (1999) Evaluation of blood eosinophilia and the eosinophil cationic protein (ECP) in the serum of asthmatic children with varying degree of severity. *Allergol Immunopathol.* 27 (6): 304-8.
- [26] Hoekstra MO, Hovenga H, Gerritsen J, Kauffman HF. (1996) Eosinophils and eosinophil-derived proteins in children with moderate asthma. *Eur Respir J.* 9 (11): 2231-5.
- [27] Gruber W, Eber E, Pflieger A, Modl M, Meister I, Weinhandl E, Zach MS. (1999) Serum eosinophil cationic protein and bronchial responsiveness in pediatric and adolescent asthma patients. *Chest.* 116 (2): 301-5.
- [28] Barnes PJ. (1990) Reactive oxygen species and airway inflammation. *Free Rad Biol Med.* 9: 235-43.
- [29] Shanmugasundaram KR, Kumar SS, Rajjee S. (2001) Excessive free radical generation in the blood of children suffering from asthma. *Clin Chim Acta.* 305: 107-14.
- [30] Sharma A, Bansal S, Nagpal RK. (2003) Lipid peroxidation in bronchial asthma. *Indian J Pediatr.* 70 (9): 715-7.

- [31] Tug T, Godekmerdan A, Sari N, Karatas F, Erdem ES. (2007) Effects of supportive treatment such as antioxidant or leukotriene receptor antagonist drugs on inflammatory and respiratory parameters in asthma patients. *Clin Pharmacol Ther.* 81 (3): 371-6.
- [32] Nadeem A, Chhabra SK, Masood A, Raj HG. (2003) Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 111 (1): 72-8.
- [33] Cross CE, Vliet A, O'Neill CA, Eiserich JP. (1994) Reactive oxygen species and the lung. *Lancet.* 344: 930-3.
- [34] Leblond TI, Pugin J, Marquette CH, Lamblin C, Saulnier F, Bricchet A, Wallaert B, Tonnel AB, Gosset P. (1999) Balance between proinflammatory cytokines and their inhibitors in bronchial lavage from patients with status asthmaticus. *Am J Respir Crit Care Med.* 159 (2): 487-94.
- [35] Rahman I, Morrison D, Donaldson K, MacNee W. (1996) Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 154: 1055-60.
- [36] Cakmak G, Demir T, Gemicioğlu B, Aydemir A, Serdaroglu E, Donma O. (2004) The effects of add-on zafirlukast treatment to budesonide on bronchial hyperresponsiveness and serum levels of eosinophilic cationic protein and total antioxidant capacity in asthmatic patients. *Tohoku J Exp Med.* 204 (4): 249-56.
- [37] Sumitomo M, Suda S, Shindo K, Fukumura M, Fukushima J, Okuda K, Ito A. (1997) Serum levels of tumor necrosis factor alpha and soluble tumor necrosis factor-receptor I in asthmatic patients and patients with chronic respiratory tract infection. *Arerugi.* 46 (11): 1136-47.
- [38] Broide DH, Lotz M, Cuomo AJ, Coburn DA, Federburn EC, Wasserman SI. (1992) Cytokines in symptomatic asthma airways. *J Allergy Clin Immunol.* 89: 958-67.
- [39] Thomas PS, Yates DH, Barnes JP. (1995) Tumor necrosis factor-alpha increases airway responsiveness and sputum neutrophilia in normal human subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 152: 76-80.
- [40] Jatakanon A, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. (1998) An inhaled steroid improves markers of airway inflammation in patients with mild asthma. *Eur Respir J.* 12 (5): 1084-8.