

VİRAL ENFEKSİYON AJANLARI İLE SIK HASTALANAN ÇOCUKLARIN SİTOKİN DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Melike Kerimova

Azerbaycan Tıp Üniversitesi, Pediatri Fakültesi 2. Çocuk Hastalıkları Ana Bilim Dalı,
Bakü. Azerbaycan

Amaç: Viral enfeksiyon ajanları ile sık hastalanan çocukların sitokin statüsünü saptamak ve sitokin durumunda olan değişikliklerin solunum sistemi hastalıklarına etkisini araştırmaktır. **Yöntem:** Sık hastalanan 96 hasta ve sağlıklı kontrol olarak da 30 çocuk çalışmaya alındı. Bütün çocuklarda serum IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF-a ve İFN- γ -seviyeleri, çalışma grubunda hastalığın akut döneminde ve iyileşme döneminde olmak üzere 2 kez olacak şekilde ölçüldü. **Bulgular:** Hastalarımızın %52'si erkek, %48'i kızdı. Hastalarımızda akut pnömoni %22,2 hastada, akut obstruktif bronşit %27,2, rekürren bronşit %50 saptandı. Yirmi bir çocuğun postero anterior akciğer grafilerinde pnömonik infiltrasyon saptandı. Bütün çocuklarda, periferik kan yayması, C-reaktif protein, beyaz küre sayımı ve sedimentasyon bakıldı. Boğaz kültürü ve orofaringeal lavajda virolojik çalışma yapıldı. Sık hastalanan çocuklarda hastalığın akut döneminde ve iyileşme döneminde kontrol grubuna göre proinflatuar sitokinlerden IL-1 β , IL-6, TNF-a, IL-8-in serum seviyeleri yüksek, hücresel immunitenin başlıca belirteci olan IL-2 ve İFN- γ -nın seviyelerinin ise düşük olduğu saptandı. **Sonuç:** Viral enfeksiyon ajanları ile sık sık hastalanan çocukların sitokin durumunun kliniğin gidişinde önemli rol oynadığı düşünüldü. **Anahtar kelimeler:** Sitokin dağılımı, akut viral solunum yolu enfeksiyonu, çocuk

Selçuk Tıp Derg 2009;25 (2):78-81

THE EVALUATION OF CYTOKINE STATUS IN CHILDREN SUFFERING FROM RECURRENT RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS

Aim: It is accepted to carry children subject to often respiratory diseases into the group of frequently ailing children (FAC). Often diseases adverb affect on health of children, causing chronic pathology of various organs and system. The aim of our work was to detect cytokine status of FAC. **Methods:** With this purpose we examined 96 children frequently ailing with Acute Respiratory Viral Infections. Children have been examined in an acute period of disease and during remission. At all children we have defined the levels of IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF-a and INF- γ in serum with methods of immunochemoluminescence and IFA. **Results:** It was revealed, that in children frequently ailing with acute respiratory infections, in the acute period of the disease increase of levels of proinflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF-a and decrease of levels of IL-2 and INF- γ was marked. Clinical remission in these children is not accompanied by normalization of cytokine status. The high level of proinflammatory cytokines, testifies to, proceeding of inflammatory process that is possible connected with persistantion of the infections agent. Acute decrease in the levels of IL-2 and INF- γ in these children, most likely, is caused by the presence of a secondary immunodeficiency of cellular type. Decrease in the number of T-cells also, testifies to it. Decrease in the number of T-cells can be explained with reduction of IL-2-production-the growth factor of T-cells. **Conclusion:** In this connection it is necessary to carry out an adequate therapy of FAC with acute respiratory viral infections.

Key words: Citokin status, child, acut respiratory viral infections, frequently ailing children

GİRİŞ

Solunum sistemi patolojileri pediatriinin güncel problemlerinden biridir. Uzun yıllar solunum yolu hastalıkları ile ilgili araştırmalar yapılsa da, solunum sistemi bulgularındaki gelişmenin ve ilerlemeyiyeleşme arasındaki dengenin ne zaman ne yönde geliştiği problemi hala çözülmemiştir. Bu sistemin patolojilerinin sürekli olması, tekrarlaması, kronik akciğer problemine dönüşmesi, hastadan hastaya bulgu ve sürecin farklılığı söz konusu olabilmektedir (1-8).

İmmün sisteminde bozukluklar olan çocuklarda solunum sistemi hastalıklarına yatkınlık ve akciğer hastalıklarının kronikleşmesi ve komplikasyonlar daha fazla olur. Bu immünolojik hastalıkların vücut savunmasında bozulmaya yol açması, belirli mikroorganizmalarla enfeksiyonların sık görülmesi nedeniyledir. Çocuklar arasında akut respiratuar viral enfeksiyonlarla (ARVE) sık (yılda 6 defadan fazla) hastalanma oldukça sık karşılaşılan bir durumdur. Bunlar çocuk nüfusunun %25-%65-ini oluşturmakta, hem önemli bir sağlık problemi, hem de sosyal-ekonomik bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır (2,4-5,8).

Bizim çalışmamızın amacı ARVE ile sık hastalanan çocukların sitokin statüsünü ortaya çıkarmak ve sitokin durumunda olan değişiklerin solunum sistemi hastalıklarına etkisini araştırmak olmuştur.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu amaçla ARVE ile sık hastalanan 96 çocuk çalışma grubuna alındı. Çocukların 50'i erkek, 46 kız yaşları 3 ve 15 (ortalama 7 yaş) arasında idi. Kontrol grubu olarak çalışma grubu ile aynı yaş aralığında(ortalama 7 yaş) olan 30 sağlıklı çocuk alındı. Bütün çocuklarda, periferik kan yayması, C-reaktiv protein, beyaz küre sayımı ve sedimentasyon bakıldı. Boğaz kültürü ve orofaringeal lavajda virolojik çalışma yapıldı. Allerjik hastalıklar için IgE ve cilt testleri yapıldı. Bütün çocuklarda serum IL-1 β , 1L-2, IL-6, IL-8, TNF- α ve İFN- γ -seviyeleri ölçüldü. ARVE olan çocuklardan hem hastalığın akut döneminde hem de iyileşme döneminde (22 gün sonra) olmak üzere 2

kez sitokin düzeyleri ölçüldü. IL-1 β , IL-2, TNF- α IL-6, IL-8, immunkemilüminiscent metodu (IMMULITE cihazı, DRS outomatik analizatoru, ABD), İFN- γ ise immün ferment analiz metodu ile çalışıldı. Bütün çocuklarda aynı zamanda CD3, CD4, CD8, CD19 (EPICS-XL markalı cihaz. Firma - Becman-Coulter, ABD-Fransa) hücreleri de flow sitometri metodu ile çalışıldı. Etik kurul kararı ve aile izni alındı.

BULGULAR

Hastalarımızın %52'si erkek, %48'i kızdı. ARVE ve akut pnömoni %22,2 hastada, akut obstruktif bronşit %27,2 hastada, rekürren bronşit %50 hastada saptandı. %56.2 çocukta aynı zamanda farinjit, otit, tonsillit, adenoidit mevcuttu. Hastaların %88'inde bakteriyel ajan saptanmadı. %50 çocukta helmintoz (askaris ve enterobius vermicularis) ve parazitoz (giardia lamblia) tespit edildi. %41,6 çocukta bulguların allerjik hastalıklara bağlı olduğu IgE ve cilt testi ile belirlendi. Yirmi bir çocuğun postero anterior akciğer grafilerinde pnömonik infiltrasyon saptandı. Bınlar 3 çocukta sağ akciğerde infiltrasyon. 5 çocukta sol akciğerde infiltrasyon, 14 çocukta bilateral alt loblarda infiltrasyon şeklinde idi. Bronşit tanısı koyulan çocukların akciğer grafilerinde ise kostalarda düzleşme ve havalanma artışı mevcuttu.

Bütün çocuklarda, periferik kan yayması, C-reaktiv protein, beyaz küre sayımı ve sedimentasyon bakılmıştı. Hastaların Beyaz küreleri (Ortalama 7.5 \pm 1.2) normaldi, periferik yaymada genellikle lenfosit hakimiyeti mevcuttu, C reaktif protein(Ortalama hafif müsbet (+)) ve sedimentasyon (Ortalama 9.7 \pm 1.8) da belirgin yükselme yoktu. Hastaların fizik muayene bulguları ve laboratuar sonuçları ile de viral enfeksiyon düşünüldü. Hastalarda burun akıntısı, gözlerde kızarıklık ve sulanma, subfebril ateş ve solunum sistemi muayenesinde de ekspirium uzunluğu ve hışıltı mevcuttu.

Boğaz kültürü ve orofaringeal viral incelemede: Influenza (%54.3), Parainfluenza (22,9%), Adenovirus (%18.6), RSV (%4.2) saptandı.

ARVE ile sık hastalanan çocuklarda hastalığın akut döneminde proinflamatuvar

Tablo 1. ARVE ile sık hastalanan çocukların sitokin durumu (Ort±SD): p<0,05

Parametre	Sağlıklı çocuklar	ARVE, n:96	
	n:30	Akut Dönem	İyileşme Dönemi
IL-1β (pg/ml)	41,6±4,13	167,1±9,3	108,6±7,3
IL-2(U/ml)	290,0±10,0	125,5±8,4	124,4±8,7
IL-6 (pg/ml)	7,5±2,3	17,8±2,16	12,0±2,0
IL-8 (pg/ml)	54,0±1,8	109,5±8,4	76,3±3,4
TNF-α (pg/ml)	74,0±4,2	193,0±8,8	113,1±9,2
IFN-γ (pg/ml)	84,6±12,5	45,0±4,3	44,7±4,1
CD3 (%)	54,0±0,3	38,0±0,05	36,0, ±0,06
CD4 (%)	30,0±0,3	18,0±0,04	17,0±0,06
CD8 (%)	24,0±0,5	20,0±0,1	19,0±0,04
CD4/CD8	1,2	0,9	0,8

sitokinlerden IL-1β, TNF-α, IL-8'in serum seviyeleri yüksek, hücrel immunitenin başlıca belirteci olan IL-2 ve IFN-γ'nin seviyelerinde ise düşüklük saptanmıştır. Bu çocuklarda hastalığın iyileşme döneminde klinik iyileşme olsa da, olmasa da laboratuvar olarak sitokinlerin serum seviyeleri tam olarak normale dönmemiş ve kontrol sağlıklı çocuklardan farklı bulunmuştur (Tablo 1).

TARTIŞMA

Son yıllardaki araştırmalara göre çocukluk çağında solunum yolu hastalıklarının prognozuna etki eden faktörler arasında ARVE önemli yer almaktadır. Bu enfeksiyonlar immun sistemi hala tam olarak olgunlaşmamış olarak kabul ettiğimiz çocukluk çağında birçok hastalığın tekrarlaması, persiste etmesi, kronikleşmesi ve ağır seyretmesine neden olabilmektedir (1-2,4,6-7).

IL-1β inflamasyonun önemli sitokinlerinden biri olup, makrofajlar, endotel hücreleri, dentritik hücreler, langerhans hücrelerden salgılanır, hem lokal, hem de sistemik inflamasyonda rol oynar. IL-1β kan beyin bariyerini geçebildiğinden, hipotalamus ve hipofizer merkezlere etki gösterir, ateş, uyku bozuklukları, halsizlik, iştahsızlık yapar. IL-1β aynı zamanda inflamasyonda önemli rol oynayan nöropeptid P maddesine etki edip. inflamasyonun sürekli olması ve kronikleşmesinin nedeni olabilir. Bu

sitokin hem de akut faz proteinlerindeki uyarır (2,5,8-11,12).

TNF-α da proinflamatuvar sitokin olup, başlıca inflamasyonun klasik semptomlarını uyarır, IL-1β gibi pirojen etki gösterebilir. TNF-α inflamasyonun oluşmasında, seyrinde ve onun kronikleşmesinde rol oynar. Ağır ve sürekli infamasyonlarda kilo azalmasının bu sitokinle ilgili olduğu düşünülmektedir. TNF-α'nın eski adı da 'kaşektindir'. IL-6 inflamasyonda önemli rol oynar, akut faz proteinlerini uyarır. IL-8, nötrofil ve T-hücreler için kemotaksi faktörüdür, akut ve kronik inflamasyon reaksiyonlarının indüktörüdür. IL-2, Th₁-hücrelerden salgılanır, Th-hücresi için büyüme faktörüdür, NK ve B-hücrelerini aktifleştirir. INF-γ da Th₁- hücrelerinden salgılanır, viral enfeksiyonlara karşı immunitede önemli rol oynar. (2-3,9-10.12-13)

Tüm bu sitokinler viral enfeksiyonların gelişmesi, uzun sürmesi ve kronikleşmesinde önem taşımaktadır. Bu çalışmada ARVE ile sık hastalanan çocuklarda hastalığın akut döneminde proinflamatuvar sitokinlerden IL-1β, TNF-α, IL-8'in serum seviyeleri yüksek, hücrel immunitenin başlıca belirteci olan IL-2 ve IFN-γ'nin seviyelerinin ise düşüklüğü saptanmıştır. Bu çocuklarda hastalığın iyileşme döneminde klinik iyileşme olsa da, olmasa da laboratuvar olarak sitokinlerin serum seviyeleri tam olarak normale dönmemiş ve sağlıklı

çocuklardan farklı bulunmuştur

Sitokin durumundaki değişikliklerin ARVE ile sık sık hastalanan çocuklarda klinik iyileşme döneminde tam düzelmemesi inflamasyonun devam etmesinin, yani enfeksiyonların persiste etmesinin göstergesi olabilir. Hem immun sistemde yetersizlik olması ki, bunu IL-2 ve IFN- γ 'nın düşük serum seviyeleri, CD3, CD4 hücrelerinin azalması göstermektedir, hem de enfeksiyonların persiste etmesi böyle çocukların tekrar hastalanmasına, solunum yolu hastalıklarının ağır, sürekli olmasına ve kronikleşmesine neden olabilir. Bizim çalışmamızda ARVE ile sık hastalanan çocuklarda hastalığın akut döneminde proinflamatuvar sitokinlerden IL-1 β , TNF-a, IL-8'in serum seviyeleri yüksek, hücrel immunitenin başlıca belirteci olan IL-2 ve IFN- γ 'nın seviyeleri ise düşük bulunmuştur. Bu çocuklarda hastalığın iyileşme döneminde klinik bulgular tam olarak düzelse, laboratuvar olarak sitokinlerin serum seviyeleri tam olarak normale dönmemişti ve sağlıklı çocuklardan farklı idi. Bizim çalışmamızın kısıtlılığını hasta sayımızın az olması ve enfeksiyonların viral olduğunu düşünmemize ve kliniğide uyumlu olmasına rağmen orofaringeal sürüntünün virolojik incelemesinde viral ajanı saptayamadığımızı düşündük.

Sonuç olarak, ARVE ile sık hastalanan çocukların sitokin durumunun, kliniğin seyrinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Bu konu ile ilgili daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Chang AB, Clomb WB. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practical guideline. Chest 2006;129: 260-83.
2. Eubova AA, Cerimova MK. New aspects of pathogenesis of respiratory diseases in children frequently ailing. Allergol Immunol J 2008; 4: 484-485.
3. Janeway Ch, Travers P, Walport N, Capra J. Immunobiology: the immune System in Health and Diseases-London, 1999.
4. Kerimova MK, Kagramanova EM. Efficiency of Ribomunil at children frequently ailing with respiratory infections. Abstracts of IX International Euroasian Congress of surgery and gastroenterology. Baku 15-18 May 2006.p.267.
5. Kuznetsov VP, Markelov EV, Velyat DL. The cytokine burst in pathogenesis of infections: What does it mean? International Journal on immunorehabilitation. 2002; 3:433.
6. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, et al. Evaluation and outcome of young children with chronic cough. Chest 2006; 129: 1132-41.
7. Namazova LS, Botvinyeva VV, Torshkhojeva RM et al. Children of megapolises who failing frequently; acute respiratory infection prevention and treatment. Pediatr Pharmacol J 2005; 2:3-7.
8. Callard R, Gearing A. The cytokine Facts Book-London, 1994.
9. Smirnov VS, Freidlin IS. Immunodeficiency. 2000; 477-527.
10. Springer J, Pleimes D, Scholz R, Fisher A. Substance P mediates AP-1 induction in A549-cells via reactive oxygen species. Regul Pept 2005; 99-103.
11. Gillespie M, Horwood H. Interleukin-18: perspectives on the newest interleukin. Cytokine Growth Factor Rev 1998; 9:109-116.