

# Astım Olgularında IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF $\alpha$ Düzeyleri\*

## IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF $\alpha$ Levels in Asthmatic Patients

Ayşın Şakar\* Ahmet Var\*\* Ece Onur\*\*  
Yeşim Güvenç\*\* Arzu Yorgancıoğlu\*

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Manisa

\*Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, \*\*Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı

### ÖZET

**Amaç:** Astım, ülkemizde bölgelere göre değişmekle birlikte ortalama % 5 oranında görülen bir allerjik hastalıktır. Astım patogenezinde bazı proinflamatuvar sitokinlerin sentez ve salınımının, bronş aşırı duyarlılığı üzerine etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı, stabil astım olgularında, etkili olan sitokinlerin saptanmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** 31 stabil astım olgusu ve 19 sağlıklı bireyde IL-1 , IL-6 ve TNF- kan düzeyleri ELISA (Enzyme Linked-Sorbent Immunassay) yöntemiyle çalışıldı ve karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Astım olgularında ve sağlıklı bireylerde IL-1 düzeylerinin ölçülebilir düzeyde olmadığı saptandı. IL-6 ve TNF düzeyleri ise, astımlı olgularda, sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0.038, p=0.001).

**Sonuç:** Astımlı olgularda inflamasyonu değerlendirebilmek için TNF ve IL-6 düzeylerinin saptanmasının yararlı olabileceği düşünüldü.

**Anahtar Sözcükler:** Astım, IL-1 , IL-6 ve TNF-

### ABSTRACT

**Aim:** Asthma is an allergic disease with varying prevalence among different regions in our country with a mean ratio of 5%. Many studies have reported that some proinflammatory cytokines may have impact on bronchial hyperreactivity. The aim of this study is to determine cytokines in stable asthmatics.

**Material and Method:** Serum IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF $\alpha$  levels were measured by ELISA (Enzyme Linked-Sorbent Immunassay) and compared in 31 asthmatics and 19 healthy volunteers.

**Results:** Levels of IL-1  $\beta$  were undetectable in asthmatics and healthy volunteers. Levels of IL-6 and TNF $\alpha$  were significantly higher in asthmatics than the controls (p=0.038, p=0.001).

**Conclusion:** Levels of TNF  $\alpha$  and IL-6 were thought to be valuable in assessment of inflammation in asthmatic patients.

**Key Words:** Asthma, IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$

## GİRİŞ

Astım, ülkemizde bölgelere göre değişmekle birlikte ortalama %5 oranında görülen allerjik bir hastalıktır (1). Astım patogenezinde bazı proinflamatuvar sitokinlerin sentez ve salınımının, bronş aşırı duyarlılığı üzerine etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (1).

Sitokinler; infeksiyon, immun yanıt, inflamasyon, hematopoez ve travmaya karşı oluşan sistemik yanıt sırasında vücutta T lenfosit, monosit, makrofaj ve diğer hücreler arasında sinyal iletimi sağlayan immunomodulator, protein veya glikoprotein yapıda küçük moleküllerdir (2). TNF, IL-1 ve IL-6 proinflamatuvar sitokinler olarak sınıflandırılmaktadır (3).

Astım patogenezinde kronik inflamasyonun ve Th2 yönünde lenfosit diferansiyasyonunun rolü bilinmektedir. Bu çalışmada atak halinde olmayan, stabil dönemdeki astım olgularında proinflamatuvar sitokinler olarak bilinen TNF, IL-1 ve IL-6'nın kan düzeylerinin ölçülerek astımlı hastaların değerlendirilmesindeki öneminin saptanması amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Türk Toraks Derneği Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi (4) kriterlerine göre astım tanısı konarak izlenen ve atak halinde olmayan 31 stabil astım olgusu ve 19 sağlıklı bireyde IL-1, IL-6 ve TNF kan düzeyleri ölçüldü.

Plazma IL-6 düzeyleri ELISA yöntemi ile ticari kit kullanılarak tayin edildi (Bender Medsystems Diagnostics GmbH, Vienna,

Austria, Katalog No: BMS213). Kitin analitik duyarlılığı 1.4 pg/mL; analiz içi değişkenlik katsayısı (%CV) % 5.2 olarak bildirilmiştir.

Plazma IL-1 düzeyleri ELISA yöntemi ile ticari kit kullanılarak tayin edildi (Bender Medsystems Diagnostics GmbH, Vienna, Austria, Katalog No: BMS224) Kitin analitik duyarlılığı <1 pg/mL; analiz içi değişkenlik katsayısı (%CV) <%10 olarak bildirilmiştir.

Plazma TNF- düzeyleri ELISA yöntemi ile ticari kit kullanılarak tayin edildi (Bender Medsystems Diagnostics GmbH, Vienna, Austria, Katalog No: BMS223/2) Kitin analitik duyarlılığı 5 pg/mL; analiz içi değişkenlik katsayısı (%CV) %6.9 olarak bildirilmiştir. Kontrol grubu için astım olgularının yaş dağılımına uygun olarak, sigara içmeyen, eşlik eden hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan sağlıklı bireyler seçildi.

**İstatistiksel değerlendirmeler:** Sonuçların değerlendirilmesi "Statistical Package for the Social Sciences Program" (SPSS 10.0 for Windows, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ile yapıldı. Tüm nominal değerler için karşılaştırmalarda non-parametrik testler (Mann-Whitney U testi) kullanıldı. p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Astım olgularının yaş ortalaması 46.35 ± 1.8, kontrol olgularının ise 42.42 ± 1.8 olarak bulundu. Astım olgularında ve sağlıklı bireylerde IL-1 düzeylerinin ölçülebilir düzeyde olmadığı, IL-6 ve TNF düzeylerinin ise, astımlı olgularda, sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu (sırasıyla p=0.038, p=0.001) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Astım ve kontrol grubunda sitokin düzeyleri.

Parametreler	Astım grubu (ortalama ± SE)	Kontrol grubu (ortalama ± SE)	p değerleri*
IL-1 (pg/mL)**	-	-	
IL-6 (pg/mL)	4.2 ± 1.3	3.6 ± 0.3	0.038
TNF- (pg/mL)	24.3 ± 8.7	17.3 ± 3.2	0.001

\* Mann-Whitney U test

\*\* Serum IL-1 düzeyleri saptanamadı.

**Tablo 2.** Astım derecesine göre IL-6 ve TNF düzeyleri.

Parametreler	Hafif astım* (ortalama ± SE)	Ağır astım** (ortalama ± SE)	p değerleri***
IL-6 (pg/mL)	2.87 ± 0.62	5.91 ± 2.9	0.31
TNF (pg/mL)	20.46 ± 9.17	29.1 ± 16.12	0.89

\* Hafif intermitan ve hafif persistan astım grubu

\*\* Orta ve ağır persistan astım grubu

\*\*\* Mann-Whitney U test

Astım derecelerine göre değerlendirildiğinde, hafif intermitan (n=6) ve hafif persistan (n=11) astım gruplarında IL-6 düzeyi  $2.87 \pm 0.62$  pg/mL; orta persistan (n=8) ve ağır persistan (n=6) astım gruplarında ise  $5.91 \pm 2.9$  pg/mL olarak bulundu. Hastalık şiddeti arttıkça IL-6 düzeylerinde artış dikkati çekmekle birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.31) (Tablo 2).

Hafif intermitan ve hafif persistan grupta TNF düzeyleri  $20.46 \pm 9.17$  pg/mL; orta ve ağır persistan grupta ise  $29.1 \pm 16.12$  pg/mL olarak bulundu. Burada da hastalık şiddetinin artması ile TNF düzeylerinin arttığı izlendi. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.89) (Tablo 2).

## TARTIŞMA

Sitokinler, kronik inflamasyonda ve inflamatuvar yanıtın tipini belirlemede düzenleyici rol oynarlar. Makrofajlar, mast hücreleri, eozinofiller, lenfositler gibi inflamatuvar hücrelerin yanı sıra, epitel hücreleri, havayolu düz kas hücreleri ve endotel hücreleri gibi yapısal hücreler de sitokin yapımı ve salınımında görev alır. Sitokinler, allerjik hastalıklardaki kronik inflamasyonda önemli rol oynarken, histamin ve lökotrienler gibi inflamatuvar mediatörler astım ataklarında ve akut-subakut inflamatuvar yanıtta işlev görürler (2,3).

Astımda T lenfositlerden salınan lenfokinler de dahil olmak üzere sitokinler kilit rol oynarlar: IL-3, dokudaki mast hücrelerinin yaşam süresinden sorumludur. IL-4, endotel hücrelerden VCAM-1 ekspresyonu ve IgE üretimi için B lenfositlerin aktivasyonunda

kritik rol oynar. IL-13, IL-4'e benzer olarak IgE üretiminde görev alır. IL-5 ise eozinofillerin ayrımlaşması ve yaşam süresi üzerinde önemlidir. Semptomatik astım ve allerjik rinitli hastaların bronş biyopsilerindeki lenfositlerde IL-5 gen ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Anti-IL-5 antikor (mepolizumab) preparatlarının astımlı hastalara verilmesi ile kanda ve indükte balgamda eozinofil sayısının azaldığı gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada astımlı hastalarda periferik kanda dolaşan eozinofil sayısındaki düşmeye rağmen klinik iyileşme olmaması dikkat çekicidir. IL-4, atopi gelişimi başlangıç aşamasındaki Th2 lenfosit diferansiyasyonundan sorumludur, IL-13 ise, inflamatuvar sürecin daha ileri aşamalarında rol oynar (5).

Makrofajlar ve epitel hücreler gibi çeşitli hücrelerden salınan, IL-1, IL-6, TNF ve GM-CSF gibi sitokinler, inflamatuvar yanıtı artırır. TNF astımlı olguların havayollarında fazla miktarda üretilir ve astımda inflamasyonu arttıran mediatör olabilir. Normal bireylerde TNF inhalasyonu havayolu duyarlılığını artırır (6). TNF ve IL-1, astmatik havayollarında birçok inflamatuvar genin aktif hale gelmesini sağlayan proinflamatuvar transkripsiyon faktör, nükleer faktör- $\kappa$ B ve aktivatör protein-1'i uyararak inflamatuvar sürece katkıda bulunur (7).

Çalışmamızda proinflamatuvar sitokinler olan IL-1, IL-6 ve TNF düzeyleri, stabil astımlı olgularda serumda değerlendirildi ve kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Her ne kadar TNF ve IL-1 astımlı olgularda inflamasyonda sinerjik etkili olsa da, çalışmamızda stabil astımlı olgularda serum TNF düzeyleri

kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olmasına rağmen, serum IL-1 düzeyleri, astımlı olgularda da kontrol grubuna benzer şekilde, ölçülebilir düzeyin altında idi. Bunun nedeni, astımlı olgularımızın stabil dönemde olması ve astım tedavisinde kullanılan antiinflamatuvar ilaçların patolojik sürece etkisi olabilir.

Hava yolu düz kaslarının kasılması astım semptomatolojisinde önemli rol oynarken, aynı zamanda bir çok inflamatuvar mediatör de bronkokonstriksiyon yapıcı etkiye sahiptir. Astımlı olgularda reseptör sayısında azalma olmamasına rağmen, hastanın agonist ilaçlara verdiği yanıt azalabilir. Bunun nedeni süregelen inflamasyon nedeniyle, IL-1 gibi sitokinlerin dokuda sürekli olarak yüksek konsantrasyonda bulunması ve bunun sonucunda da reseptörlerin duyarlılığının azalmasıdır (8). Çalışmamızda astım ve kontrol grubunda serum IL-1 düzeyleri ölçülebilir sınırın altında idi ve dolayısı ile iki grup arasındaki farklılık değerlendirilemedi, ancak dokuda IL-1 düzeyleri saptanırsa anlamlı bir farklılık gözlenebileceği düşünüldü.

Bronşiyal astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olgularında yapılan bir çalışmada serum IL-4, IL-6, IL-8 ve TNF düzeylerinin astımda KOAH olgularından daha yüksek olduğu bulunmuştur (9). Çalışmamızda da IL-6 ve TNF düzeylerinin astımlı olgularda sağlıklı kontrollerden yüksek olduğu bulundu. Bir başka çalışmada toksik gaz (SO<sub>2</sub>) maruziyetinde serum TNF , IL-1 , IL-6, IL-8, nitrit ve nitrat düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunması, astımın patogenezinde proinflamatuvar mediatörlerin yerini göstermektedir (10).

Atopik ve nonatopik astımlı olgularda periferik kan lökositlerinde IL-4 ve IL-6 düzeylerinin yüksek olduğu izlenmiştir (11). Benzer şekilde allerjik ve nonallerjik astım ve rinosinüzit olgularında rinosinüzal lavajda sitokin düzeyleri bakılmıştır. Allerjik olgularda IL-4 ve TNF düzeylerinde anlamlı yük-

selme saptanmış, IL-1 ve IL-6 düzeylerinde de istatistiksel anlam taşımaya da bir yükselme gözlenmiştir. Nonallerjik olgularda da istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte IL-1 ve IL-6 düzeylerinde artma bildirilmiştir (12).

Çalışmamızda düzenli tedavisi devam eden, stabil astım olguları değerlendirmeye alındı. Bu olgular hastalık derecelerine göre gruplandırıldığında; hastalık şiddeti arttıkça, proinflamatuvar sitokin düzeylerinde de artış dikkati çekmektedir. Bir çalışmada mekanik ventilasyon gerektiren ağır astım atağı olgularında, stabil olgulara göre bronkoalveoler lavaj sıvısında IL-1 , IL-6, TNF düzeylerinde anlamlı artış olduğu saptanmıştır (13). Bu da astımın şiddeti ile inflamasyon göstergesi olan sitokinlerin düzeyleri arasındaki ilişkinin varlığını gösteren bir diğer bulgudur.

Ayrıca astım ve allerjik hastalıkların tedavisinde uygulanan immunoterapi sırasında serum IL-1 ve TNF düzeylerinin azaldığı da gösterilmiştir (14).

Sonuç olarak, çalışmamızda patogenezinde kronik inflamasyonun önemli rol oynadığı bir hastalık olan astımda, proinflamatuvar sitokinlerden özellikle TNF ve IL-6'nın yeri vurgulanmıştır. Olgu sayısı artırılarak yapılacak olan çalışmaların, konuya daha fazla ışık tutacağı kanısındayız.

#### KAYNAKLAR

1. Kalyoncu AF. Bronş astması 2001. Birinci baskı. Ankara: Atlas Kitapçılık Tic. Ltd. Şti. 2001.
2. Opal SM, De Polo VA. Antiinflammatory cytokines. Chest 2000; 117(4): 1162-1172.
3. Dinarello CA. Impact of basic research on tomorrow's medicine. Chest 2000; 118(2): 503-508.
4. Toraks Demeği Astım Çalışma Grubu. Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Dergisi 2000; 1(1): 4-31.
5. Barnes PJ. Pathophysiology of asthma. In: Chung F, Fabbri LM. Asthma. Sheffield (UK): European Respiratory Monograph 2003; 84-113.
6. Kips JC, Tavernier JH, Joos GF, Peleman RA, Pauwels RA. The potential role of tumor necrosis factor in asthma. Clin Exp Allergy 1993; 23: 247-250.

7. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor B: A pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Eng J Med* 1997; 336: 1066-1071.
8. Selig W, Tocker J. Effect of interleukin-1 receptor antagonist on antigen-induced pulmonary responses in guinea-pigs. *Eur J Pharmacol* 1992; 213: 331-336.
9. Stankiewicz W, Dabrowski MP, Chcialowski A, Plusa T. Cellular and cytokine immunoregulation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Mediators Inflamm* 2002 ;11(5):307-12.
10. Koksall N, Yildirim Z, Gokirmak M, Hasanoglu HC, Mehmet N, Avcı H. The role of nitric oxide and cytokines in asthma-like syndrome induced by sulfur dioxide exposure in agricultural environment. *Clinica Chimica Acta* 2003; 336: 115-122.
11. Bettiol J, Bartsch P, Louis R, De Groote D, Gevaerts Y, Louis E, Malaise M. Cytokine production from peripheral whole blood in atopic and nonatopic asthmatics: relationship with blood and sputum eosinophilia and serum IgE levels. *Allergy* 2000; 55: 1134-1141.
12. Riccio AM, Tosca MA, Cosentino C, Palleslrini E, Ameli F, Canonica GW, Ciprandi G. Cytokine pattern in allergic and non-allergic chronic rhinosinusitis in asthmatic children. *Clin Exp All* 2002; 32: 422-426.
13. Tillie-Leblond I, Pugin J, Marquette CH, Lamblin C, Squilner F, Brichet A, Wallert B, Tonnel AB, Gosset P. Balance between proinflammatory cytokines and their inhibitors in bronchial lavage from patients with status asthmaticus. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 487-494.
14. De Amici M, Puggioni F, Casali L, Alesina R. Variations in serum levels of interleukin (IL)-1beta, IL-2, IL-6, and tumor necrosis factor-alpha during specific immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86(3): 311-3.

---

**Yazışma adresi:**

Dr. Ece Onur  
Celal Bayar Üniversitesi Biyokimya ve Klinik  
Biyokimya Anabilim Dalı, Manisa  
Tel : 0 236 239 36 91  
GSM : 0 533 282 64 99  
Faks : 0 236 232 84 92  
e-mail : ece.onur@bayar.edu.tr

---