



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DOKTORA
TEZİ**

**OBEZ VE OBEZ OLMAYAN ASTIMLI PEDIATRİK
HASTALARDA İL-36 α , İL-36 γ , İL-36 Ra, İL-17A,
İL-17F, LEPTİN KONSANTRASYONLARI,
NÖTROFİL AKTİVASYON BELİRTEÇLERİ İLE
VÜCUT KİTLE İNDEKSİ ARASINDA İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

AZİZA A. MUSTAFA BUABRAİĞ

İMMÜNOLOJİ ANABİLİM DALI

MAYIS 2022



OBEZ VE OBEZ OLMAYAN ASTIMLI PEDİATRİK HASTALARDA İL-36 α , İL-36 γ , İL-36 Ra, İL-17A, İL-17F, LEPTİN KONSANTRASYONLARI, NÖTROFİL AKTİVASYON BELİRTEÇLERİ İLE VÜCUT KİTLE İNDEKSİ ARASINDA İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Aziza A. Mustafa BUABRAİĞ

**DOKTORA TEZİ
İMMÜNOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

MAYIS 2022

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Aziza A. Mustafa BUABRAİĞ

10/05/2022

OBEZ VE OBEZ OLMAYAN ASTIMLI PEDIATRİK HASTALARDA İL-36 α , İL-36 γ ,
İL-36 Ra, İL-17A, İL-17F, LEPTİN KONSANTRASYONLARI, NÖTROFİL
AKTİVASYON BELİRTEÇLERİ İLE VÜCUT KİTLE İNDEKSİ ARASINDA
İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI
(Doktora Tezi)

Aziza A. Mustafa BUABRAĞ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Mayıs 2022

ÖZET

Obezitede astım, dünya çapında birçok ülkede ciddi biçimde artan karmaşık bir hastalıktır. En kronik enflamatuvar solunum patolojilerinden biri olan astımın artışında obezite önemli bir risk faktörüdür. Obezite ve astım arasındaki ilişkiyle ilgili immünopatojenik mekanizma henüz netlik kazanmamıştır. Çocukluk çağında obezite ve astım arasındaki ilişki ve komorbiditesi bağışıklık fonksiyonlarını etkilemektedir. Bu çalışma immünopatolojik mekanizmayı belirlemeyi ve terapötik hedef seçimini iyileştirmeyi amaçlamaktadır. Çalışma 6-17 yaşları arasındaki 66 çocuk ile gerçekleştirilmiş, bunlar 20'si obez ve astım hastası, 22'si obez olmayan astım hastası ve 24 sağlıklı çocuk olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Çalışma obezitenin astım semptomlarına ve astımın kontrolüne etkilerinin araştırılmasına odaklanmıştır. Astım hastası çocuklara astım kontrol testi yapılmıştır. Bunların AKT skorları anlamlı biçimde düşük ve obez astımlı çocuklar daha semptomatik bulunmuştur. Ayrıca obez olmayan astım hastalarının annelerinin gebelikte sigara kullanma ve pasif sigara dumanına maruz kalma öykülerinin oranı daha yüksek belirlenmiştir. Bu nedenle obez olan ve olmayan astım hastalarının leptin, pro ve anti-inflamatuvar sitokin ve nötrofilik enzim düzeyleri arasındaki fark ELISA yöntemiyle belirlenmiş ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Obez astım hastalarında, obez olmayan astım hastalarıyla karşılaştırıldığında serum leptin ve İL-17F ve tükürük NE düzeyleri daha yüksek, serum İL-17A ve MPO düzeyleri daha düşük bulunmuştur. İL-36Ra düzeyi obez astım hastalarında obez olmayan astım hastalarına ve sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük bulunmuştur. İL-36 γ serum düzeyi sağlıklı kontrollerde obez olan ve olmayan astım hastalarına kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Sonuçlar obez astım hastalarında yüksek İL-17F, düşük İL-36Ra ve yüksek leptin konsantrasyonuna işaret etmekte olup, ileride obez astımda görülen yüksek semptom ve steroid direncini açıklamak amacıyla yapılacak çalışmalara ışık tutacaktır.

Bilim Kodu : 1039.2

Anahtar Kelimeler : Obezite, Astım, Leptin, İL-17A, İL-17F, İL-36 γ , İL-36Ra, NE, MPO

Sayfa Adedi : 93

Danışman : Prof. Dr. Resul KARAKUŞ

THE EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN IL-36 α , IL-36 γ , IL-36Ra,
IL-17A, IL-17F, LEPTIN CONCENTRATIONS AND NEUTROPHIL ACTIVATION
MARKER WITH BODY MASS INDEX IN OBESE AND NON- OBESE PEDIATRIC

ASTHMA

(Ph. D. Thesis)

Aziza A. Mustafa BUABRAİĞ

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

May 2022

ABSTRACT

Obese asthma is a complex disease and dramatically prevalent in several countries worldwide. Obesity is an important risk factor for asthma, a chronic inflammatory respiratory pathology. The immunopathogenic mechanism that associates obesity and asthma is still not known. The association between childhood obesity and asthma impacts the immune functions. The present study aimed to investigate the immunopathological mechanism and to improve the selection of therapeutic targets. The current study was conducted on 66 children between the ages of 6-17 who were divided into 3 groups: 20 children were obese and asthmatic, 22 were non-obese and asthmatic, and 24 were healthy volunteers. The study focused on the investigation of the impact of obesity on asthma symptoms and asthma control. The asthma control test was conducted on children with asthma. The ACT score significantly decreased and obese asthmatic children were more symptomatic. Also, non-obese asthmatic children with a history of intrauterine maternal smoking and exposure to passive cigarette smoke had more significant symptoms. Thus, the differences between, leptin, pro- and anti-inflammatory cytokines and neutrophilic enzymes in obese and non-obese asthmatic and healthy control children were determined with the ELISA method. Serum leptin and IL-17F levels and saliva NE level were higher, while serum IL-17A and MPO levels were lower in obese asthmatic children compared to non-obese asthmatic children. IL-36Ra level was lower in obese asthmatic children when compared to non-obese asthmatic and healthy control children. Serum IL-36 γ level was higher in healthy control children when compared to obese and non-obese asthmatic children. These findings which indicate that obese asthmatic children have higher IL-17F, lower IL-36Ra levels and higher leptin concentration would shed light on future studies on higher symptom levels and resistance to steroids in obese asthmatic individuals.

Science Code : 1039.2

Key Words : Obesity, Asthma, Leptin, IL-17A, IL-17F, IL-36 γ , IL-36Ra, NE, MPO

Page Number : 93

Supervisor : Prof. Dr. Resul KARAKUŞ

TEŞEKKÜR

Doktora tez çalışmam sürecince bilgi ve deneyimiyle bana yol gösteren, en zor anımda bana destek olan ve ilgilerini eksik etmeyen çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Resul KARAKUŞ'a minnet ve şükranlarımı sunuyorum.

Doktora eğitimim süresince emekleri geçen, bizlere her zaman destek olan çok değerli hocalarımız Prof. Dr. Ayşegül ATAĞ YÜCEL'e, Prof. Dr. E. Ümit BAĞRIAÇIK'a, Prof. Dr. Vedat BULUT'a çok teşekkür ediyorum.

Çocuk sağlığı ve hastalıkları, çocuk immünolojisi ve alerjisi bilim dalında çok değerli hocalarım Prof. Dr. Arzu BAKIRTAŞ'a, Prof.Dr. Hacer İlbelge ERTÖY KARAGÖL'e, tüm hekim ve personele, numune toplama ve diğer konulardaki yardımları için teşekkür ederim.

Yardım ve desteklerini esirgemeyen sevgili çalışma arkadaşlarım Öğr. Gör. Dr. Melek YAMAN'a ve Öğr. Gör.Dr. Nihan ÖRÜKLÜ'ye doktora çalışmalarım sırasında verdikleri destek ve her türlü yardım için çok teşekkür ederim.

Gazi Üniversitesi Tıp fakültesi Hastanesi Rutin İmmünoloji Laboratuvarında Süleyman BALCI'a ve Sultan ALTAY DOĞAN'a bana yardım ettiler, çok teşekkür ederim.

Libya Büyükelçiliği'ne bana destekleri için teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan ve beni destekleyen sevgili eşim, Magdi ESRAFİL ve çocuklarıma da teşekkür etmek isterim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	xii
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xiii
SİMGELER VE KISITLAMALAR	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Astım Tanımı	3
2.1.1. Astım prevalansı.....	3
2.1.2. Astım risk faktörleri	3
2.1.3. Astımda klinik değerlendirme ve tanı	6
2.1.4. Astımın sınıflandırılması.....	7
2.1.5. Çocuklarda astım tedavisi	7
2.1.6. Astım fenotipleri	10
2.1.7. Astım patojenisi	12
2.1.8. Yapısal hava yolu değişimleri.....	14
2.2. Obezite	14
2.2.1. Obezitenin tanımı	14
2.2.2. Obezitenin sınıflandırılması	15
2.2.3. Obezitenin etiyolojisi	15
2.2.4. Adipoz doku disfonksiyonu	16
2.2.5. Leptin	17

	Sayfa
2.2.6. Obezitenin akciğer hastalıklarına etkisi	18
2.2.7. Obezite ile ilişkili astım fenotipleri.....	18
2.2.8. Çocuklarda obezite ile astım ilişkisi	19
2.2.9. Obez astım hastalarında enflamatuvar immünolojik mekanizmalar.....	19
2.2.10. Kilo vermenin astım ve enflamasyona etkisi	21
2.3. Astımda Rol Alan Yapısal Solunum Yolu Hücreleri ve Enflamatuvar Hücreler .	21
2.3.1. Solunum yolu epitel hücreler	21
2.3.2. Solunum yolu düz kas hücreleri.....	21
2.3.3. Fibroblast and miofibroblast	21
2.3.4. Endotel hücreleri	22
2.3.5. Solunum yolu sinirleri.....	22
2.4. Astımda Rol Alan Enflamatuvar Hücreler	22
2.4.1. Mast hücreler.....	22
2.4.2. Dendritik hücreler	23
2.4.3. Doğal lenfoid hücreler.....	23
2.4.4. Eozinofil.....	24
2.4.5. Makrofaj	25
2.4.6. Nötrofil.....	25
2.4.7. T lenfositler	28
2.4.8. B hücreleri.....	31
2.5. Astımda Enflamatuvar Mediyatörler.....	31
2.5.1. Sitokinler ve astım ilişkisi.....	31
2.5.2. İL-17A ile astım arasındaki ilişki.....	33
2.5.3. İL-17F ile astım arasındaki ilişki	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Hasta Seçimi.....	37

	Sayfa
3.2. Etik Kurul Onayı	38
3.3. Tez Çalışmasının Finansman	38
3.4. Çalışmada 3 Grup Yer Almaktadır	38
3.5. Astım Kontrol Testi	38
3.6. Vücut Kitle İndeksinin Hesaplanması.....	40
3.7. Deri Testleri	40
3.8. Örneklerin Alınması, İşlenmesi ve Saklanması	40
3.8.1. Kan örneklerinin toplanması.....	40
3.8.2. Tükürük örneklerinin toplanması.....	41
3.9. Laboratuvar Çalışmaları.....	41
3.9.1. İL-17A tayini.....	41
3.9.2. IL-17F tayini	42
3.9.3. Leptin tayini	42
3.9.4. IL-36 α tayini	42
3.9.5. İL-36 γ	43
3.9.6. İL-36 Ra tayini	43
3.9.7. İL-36RN tayini	43
3.9.8. Miyeloperoksidaz tayini	44
3.9.9. Nötrofil elastaz.....	44
3.10. İstatistiksel Analiz.....	45
4. BULGULAR	47
4.1. Sosyodemografik Özellikler.....	47
4.1.1. Çalışmaya alınan olguların cinsiyete göre dağılımı.....	47
4.1.2. Çalışmaya alınan olgularının sosyodemografik özelliklerine göre dağılımı	47
4.2. Obez ve Obez Olmayan Hasta Gruplarının Özelliklerinin Karşılaştırılması	48

Sayfa

4.2.1. Astım semptomlarının başladığı yaş	48
4.2.2. Obez ve obez olmayan astım hastalarının öksürük şikâyetlerinin karşılaştırılması	48
4.2.3. Astım kontrol testi	49
4.2.4. Astımlı olguların pasif sigara dumanı maruziyeti	50
4.2.5. Annenin gebelikte sigara kullanması	50
4.3. Laboratuvar Parametreleri	51
4.3.1. Leptin bulguları	51
4.3.2. İL-17A bulguları	52
4.3.3. İL-17F bulguları	53
4.3.4. İL-36α bulguları	53
4.3.5. İL-36γ bulguları	53
4.3.6. İL-36 Ra bulguları	54
4.3.7. Nötrofil elastaz (NE) bulguları	55
4.3.8. Miyeloperoksidaz (MPO) bulguları	55
4.4. Korelasyon Analizi	56
4.4.1. Obez astım hastaları	56
4.4.2. Obez olmayan astım hastaları	57
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇ	71
KAYNAKLAR	73
EKLER	85
EK-1. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onayı	86
Ek-2. Tez Çalışmasının Finansmanı	89
EK-3. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi Kabul Kararı	90

Sayfa

EK-4. Tezden Hazırlanan (The Roles Of Interleukin-17A/F and IL-36Ra in Obese Asthmatic Children), Başlıklı Derleme Makalenin Dergiye Gönderildiğini Gösteren Belge	92
ÖZGEÇMİŞ	93



ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Astımın sınıflandırılması	7
Çizelge 2.2. Vücut kitle indeksine (VKİ) göre kilo sınıflanması	15
Çizelge 4.1. Çalışmaya alınan olguların cinsiyete göre dağılımı.....	47
Çizelge 4.2. Çalışmaya alınan olguların sosyodemografik özelliklerinin ikili karşılaştırılması	48
Çizelge 4.3. Olguların serum İL-17A düzeylerinin karşılaştırılması.....	53
Çizelge 4.4. Olguların serum İL-17F düzeylerinin karşılaştırılması.	53
Çizelge 4.5. Olguların serum İL-36γ düzeylerinin karşılaştırılması.....	54
Çizelge 4.6. Çalışma grupları arasında tükürük NE (ng/mL) düzeylerinin karşılaştırılması	55
Çizelge 4.7. Çalışma grupları serum MPO (ng/mL) düzeylerinin karşılaştırılması	56
Çizelge 4.8. Obez astım olgularında AKT ve serum İL-17F ve İL-36Ra düzeyleri arasında korelasyon.....	56
Çizelge 4.9. Obez astım olgularında serum Leptin ve İL-36Ra korelasyonu	56
Çizelge 4.10. Obez olmayan astım olgularında AKT ve serum İL-17F ve İL-36Ra düzeyleri arasında korelasyon.....	57
Çizelge 4.11. Obez olmayan astım olgularında serum Leptin ve İL-36Ra korelasyonu	57

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Astım patojenisi	13
Şekil 2.2. Obezitede Adipoz doku disfonksiyonu.....	16
Şekil 3.1. (4-11 yaş) arasına uygulanan Astım Kontrol Testi.....	39
Şekil 3.1. (12 yaş) üzerine uygulanan Astım Kontrol Testi.....	40
Şekil 4.1. Obez ve obez olmayan astımlı bireylerde öksürük şikâyeti dağılımı	49
Şekil 4.2. Obez astım hastası ve obez olmayan astım hastası gruplarında AKT ortalama $\pm$ standart sapma	50
Şekil 4.3. Obez ve obez olmayan astım hastalarının gebelikte sigara öyküsüne göre dağılımı.....	51
Şekil 4.4. Obez astım olguları ile obez olmayan astım olguları ve sağlıklı kontrol grubu ortalama serum Leptin (pg/mL) düzeyleri arasındaki fark.....	52
Şekil 4.5. Obez astım olguları ile obez olmayan astım olguları ve sağlıklı kontrol grubu ortalama serum İL-36Ra (ng/L) düzeyleri	54

SİMGELER VE KISITLAMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamalar ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
----------	-------------

%	Yüzde
KDa	Kilodalton
Kg	Kilogram
L	Litre
m ²	Metre
ng	Nanogram
pg	Pikogram
α	Alfa
β	Beta
γ	Gamma
δ	Delta

Kısıtlamalar	Açıklamalar
--------------	-------------

AKT	Astım kontrol test
AM	Alveolar makrofajlar
ASH	Antijen sunan hücreler
BAL	Bronkoalveolar Lavaj
CAMP	Çocukluk Çağı Astım Yönteim Programı (Childhood Asthma Managment Program)
CCL	C-C tipi Kemokin Ligand
CD	Farklılaşm Kümesi (Cluster of Differention)
CDC	Konvansiyonal Dendritik Hücre (Conventional Dendritic Cell)
CTLA8	Sitotoksik T- Lenfosit İlişkili Antijen 8
CXCL	C-C Tipi Kemokin Ligand
CXCR	Kemokin Reseptör
DC	Dendritik Hücreler
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit

Kısıtlamalar	Açıklamalar
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECO	Eozinofilik Katyonik Protein
EDN	Eozinofilden Derive Nörotoksin
ELISA	Enzim İmmunosorbent Assay
ENA-78	Epitelyal Nötrofil Aktive Edici Protein
EPO	Eozinofilik Peroksidaz
ERV	Ekspiratuar Yedek Hacim
FcεRI	Yüksek Afiniteli IgE Reseptör (High Affinity IgE Receptor)
FEV1	Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Volüm
FOXP3	ForKhead Box P3
FRC	Fonksiyon Rezidüal Kapasite
FVC	Zorlu Vital Capacity
GINA	Astım İçin Küresel Girişim (Global Initiative for Asthma)
GM-CSF	Granülo Monosit Koloni Uyarıcı Faktörü
GROα	Büyüme ile İlgili Onkogen Alfa
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
HOCL	Hipoklorik Asit
ICAM	Hücreler Arası Adezyon Moleküllü
IgE	İmmünoglobulin E
IGF	İnsülin Benzer Büyüme Faktör
IKDC	İFN-Üreten Katil Dendritik Hücreler (IFN-Producing Killer Dendritic Cells)
IKS	İnhale Kortikosteroidler
ILC	Doğal Lenfoid Hücreler (Innate Lymphoid Cells)
İFN-γ	İnterferon Gamma
İL	İnterlökin
İM	İnterstiyeel Makrofajlar
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LABA	Uzun Etkili β2 Agonist
LEPR	Leptin Reseptörü
LT	Lökotrienler
LTRA	Lökotrien Reseptörü Antagonistleri
M1	Klasik Yolu ile Aktif Olan Makrofajlar
M2	Alternatif Yol ile Aktif Olan Makrofajlar

Kısıtlamalar	Açıklamalar
MBP	Majör Basık Protein
MCP	Monosit Kemotaktik Peptide (Monocyte Chemoattractant Protein)
MHC	Majör Doku Uyumluluk Kompleksi (Major Histocompatibility Complex)
MIP	Matriks İnflamatuar Protein
MMP	Matriks Metalloproteinaz
MPO	Myeloperoksidaz
NE	Nötrofil Elastaz
NETs	Neutrophil Extracellular Traps
NF- κB	Nükleer Faktör Kappa Beta
NK	Doğal Öldürücü Hücre (Natural Killer)
NKT	Doğal Öldürücü T (Natural Killer T)
P	Olasılık Değeri (Probability)
PBMC	Periferik Kan Mononükleer Hücre
PEFR	Pik Ekspiratuvar Akış Hızı
RANTES	Regulated on Activation Normal T Cell Expresses and Secreted
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SS	Standart Sapma
STAT	Sinyal İletici ve Transkripsiyon Aktivatörü
T-bet	T Box Expressed in Tcells
TFh	Foliküler Yardımcı T Hücre (T Follicular Helper Cell)
TGF	Transforming Growth Factor
Th1	Tip1 Yardımcı T Hücre (T Helper 1)
Th17	Tip 17 Yardımcı T Hücre (T Helper 17)
Th2	Tip 2 Yardımcı T Hücre (T Helper 2)
TLR	Toll Benzeri Reseptörü
TNF-α	Tümör Nekroz Faktörü Alfa
Treg	Regülatör T (Regulatory T)
TSLP	Timik Stromal Lenfopoietin
TV	Tidal Volüm
VCAM-1	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörünün
VKI	Vücut Kitle İndeksi

1. GİRİŞ

Son yıllarda yapılan çalışmalarda tüm dünyada astım ve obezite prevalansının paralel olarak arttığı sıkça belirtilmiştir [1]. 2019'da yapılan GINA (The Global Initiative for Asthma) raporuna göre, astım dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilemektedir [2,3]. Astım ve obezite gelişmekte olan ülkelerde giderek artan ciddi bir pediatrik sağlık sorunudur [4-7]. Obezite astım gelişiminde bir risk faktörü olarak görülmenin yansısı astım hastalığının şiddetini de arttırabilen bir faktör olarak ele alınmaktadır [8-10]. Astım riski obezlerde obez olmayanlara göre daha yüksektir [11]. Astım çocuklarda en sık görülen kronik solunum yolu enflamasyonudur ve bronşlarda aşırı duyarlık ile karakterize, kompleks bir akciğer hastalığıdır [12, 13]. Astım immünopatojenisinde kritik roller üstlenen farklı doğal ve adaptif enflamatuvar hücrelerin salgıladığı sitokin ve proenflamatuvar aracılara bağlı olarak astım fenotipleri tanımlanmıştır. Th1, Th2, Th17, düzenleyici T (Treg) hücreleri, sitotoksik CD⁸T hücreleri, nötrofiller, makrofajlar, natural killer, T hücreleri, dendritik hücreler, düz kas hücreleri ve $\gamma\delta$ T hücrelerinin astım fizyopatolojisinde rol oynadığı tespit edilmiştir [1, 2]. Astım ataklarında ve özellikle şiddetli astımda, solunum yollarında Th1, Th17, sitokinlerle indüklenen nötrofil enflamasyonu, infiltrasyonu ve kortikosteroidlere direnç gelişiminden sorumlu olabilir. Nötrofilik enflamasyon ve şiddetli astım arasındaki ilişkide Th17 hücrelerinin etkin olduğu tespit edilmiştir [3-5]. Ağır şiddetli astım ve kortikosteroid dirençli astım hastalarının balgamlarında yüksek İL-17 ve nötrofil düzeyleri saptanmıştır. İL-17, nötrofillerin dokuda toplanmasını ve bronş düz kas ve epitel hücrelerden proenflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını sağlamaktadır [6]. Nötrofillerden salgılanan ürünler (nötrofil elastaz ve mieloperoksidaz gibi) astımda doku harabiyeti ve onarımında rol oynamaktadır [7]. İL-36, İnterlökin-1 süper ailesi (İL-1F) sitokinleri, İL-36 α , İL-36 β , İL-36 γ ve İL-36 reseptör antagonisti (Ra) daha önce sırasıyla İL-1F6, İL-F8, İL-F9 ve İL-F5 olarak adlandırılmıştır [8]. İL-36 sitokinlerinin bağışıklık hücreleri, özellikle dendritik hücreler üzerinde etkileri olduğu gösterilmiştir. Genel olarak İL-36, İL-1'e benzer yönde çalışır ve doğal bağışıklığın destekleyicisidir [9]. Obez ve astımlı kişilerde adipositlerden leptin ve İL-6, TNF α ve İFN γ gibi çeşitli pro-enflamatuvar sitokinlerin salınımı tespit edilmiştir [8- 9]. Vücut kitle indeksi obezite tanısında kullanılan en pratik ve popüler yöntemdir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre (DSÖ), yaşa ve cinsiyete bağlı olarak oluşturulmuş olan yüzdelik dilim eğrilerinde 5. persentil altı düşük kilolu, 5. ile 85. persentiller arası normal kilolu, 85. ile 95. persentiller arası fazla kilolu ve 95. persentil ve üzeri obez olarak tanımlanmıştır [10]. Enflamasyon kaynağının, en azından kısmen yağ dokusu olduğu düşünülmektedir. Leptinin

astım şiddetini gösteren belirteçlerden biri olduğu tespit edilmiştir. Astım şiddeti, VKİ ve serum leptin düzeyi arasında ilişki saptanmıştır [11]. Obezite ile astım arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir ancak bu ilişkinin moleküler mekanizmaları henüz aydınlanmamıştır; bu nedenle bu çalışma obez astımlı çocuklarda kortikosteroid direnç riskiyle ilişkili olabilecek faktörlerden İL-36 α , İL-36 γ , İL-36Ra, İL-17A, İL-17F ve leptinin incelenmesini amaçlamaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Astım Tanımı

Bronşiyal astım, tekrarlayan hırıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma, özellikle geceleri veya sabah erken saatlerde öksürük ile karakterize ve nefes sırasında solunum kısıtına yol açan aşırı aktif solunum yolu reaksiyonu ile ilişkili kronik solunum yolu enflamasyonu bozukluğudur [12]. Genellikle hava akımı kısıtı kendiliğinden veya tedavi ile ortadan kalkar [12].

2.1.1. Astım prevalansı

Astım çoğu ülkelerde özellikle çocuklar arasında daha çok görülmekte ve dünya çapında yaklaşık 300 milyon insanı etkilemektedir. Global prevalansın yüzde 1-18 arasında değiştiği bildirilmiştir [13]. 2025 yılına kadar 100 milyon kişinin daha astım hastalığına yakalanacağı düşünülmektedir. Yani rakamın yaklaşık 400 milyona ulaşabileceği tahmin edilmektedir [14]. Türkiye’de yapılan çalışmalarda astım prevalansının çocukluk döneminde yüzde 2-16 arasında değiştiği bulunmuştur [13]. Çocuklarda astım prevalansındaki artış obezite ile ilişkilendirilmiştir [15]. Astım çocukluk döneminde erkeklerde kızlardan daha sık görülmektedir [15].

2.1.2. Astım risk faktörleri

Astımın nedeni tam olarak bilinmemesine karşın çevresel faktörler ve genetik yatkınlığın en önemli risk faktörleri olduğu düşünülmektedir [16]. Kişisel faktörler, genetik, epigenetik değişiklikler, obezite, cinsiyetin diğer faktörler olduğu ve çocukluk döneminde erkeklerin astım olma olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir [17].

Çevresel faktörler, alerjenler, mikroplar, annenin gebelikte sigara kullanması, anne stresi de bu faktörler arasında sayılabilir [18].

Kişisel faktörler

Genetik faktörler

Astımda genetik en önemli risk faktörüdür, ancak ilgili mekanizma net olarak açıklanmamıştır. Ebeveynlerden birinde astım olması çocukta astım riskini %20-30'lara, ebeveynlerden her ikisinde de astım olması ise bu riski %60-70 gibi yüksek bir orana çıkarmaktadır. Astımın gelişimi ile ilgili çalışmalar dört temel alanda gerçekleştirilmiştir [13].

- a. Atopi, kişide herhangi bir alerjene karşı abartılı IgE antikorlarının üretimi.
- b. Bronşiyal aşırı duyarlılığında etkili olan genler.
- c. Kemokinler, sitokinler ve büyüme faktörleri gibi enflamatuvar aracılardan sentezini etkileyen genler [16].

Cinsiyet

Erkek cinsiyet çocuk yaş grubunda önemli bir astım riski faktörüdür, bu farklılığın sebebi bilinmemektedir, ancak bu durum erkeklerde çocuklukta daha dar olan akciğer boyutu ile ilişkilendirilmektedir, erginlikte ise astım prevalansı cinsiyetler arasında eşitlenmektedir. Erişkinlerde ise astımın kadınlarda daha sık görüldüğü gösterilmiştir [13].

Obezite

Astım ile obezite prevalansının paralel geliştiği gösterilmiştir. Obezite bir astım risk faktörüdür. Yapılan birçok araştırmaya karşın, astım ve obezite arasındaki ilişki belirlenememiş ve kesin olarak tanımlanamamıştır. Ancak obez kişilerde genetik yatkınlık, anormal immün modülasyon ve/veya proenflamatuvar koşullar, hormonal etkiler akciğer mekaniği üzerinde solunum fonksiyonlarını etkilemektedir [19]. Bir proenflamatuvar faktör olan leptinin solunum yollarındaki doğuştan ve adaptif bağışıklık sistemini etkilediği ve obez bireylerde astım eğilimi arttırdığı öne sürülebilir [11]. Obez astım hastalarının normal kilolu astım hastalarına kıyasla kontrol altına alınması daha zordur. Obez astım hastaları ilaçlara daha az yanıt vermekte, çocukluk astım yönetim programı (CAMP) verilerine göre astımlı aşırı kilolu ve obez çocukların solunum kortikosteroidlere (İKS) daha düşük yanıt verdiği bildirilmiştir [19].

Çevresel risk faktörleri

Allerjenler

Hamam böceği, kedi ve köpek tüyü, çeşitli ev tozları gibi iç alerjenler ve aspergillus cinsi küfler ve polenler gibi dış alerjenler astım riski oluşturan alerjenlerdir [18].

Enfeksiyonlar

Bebelikte, respiratuvar sinsiytal virüs (RSV) ve parainfluenza virüsü bronşiyolite yol açabilmekte ve semptomlar ortaya çıkabilmektedir ve bunu çocukluk astımı semptomlarıyla karıştırılabilmektedir. Ancak bu durumda da astım gelişim riski gösterilmiştir [13, 16].

Sigara

Annenin sigara içmesi akciğer gelişimini etkileyebilir ve erken çocukluk döneminde astım benzeri semptomlara yol açabilir ve bunun astım risk faktörü olduğu gösterilmiştir [18].

Beslenme

Beslenme alışkanlıklarının özellikle anne sütü ile beslenmenin astımla ilişkisi birçok çalışmaya konu olmuştur. Bu çalışmalarda inek sütünden veya soya proteininden elde edilen hazır mamalar ile beslenen çocuklarda, anneleri tarafından emzirilen çocuklara kıyasla daha yüksek oranlarda hırıltılı solunum gözleendiği bildirilmiştir. Çok fazla hazır gıda ile beslenme, meyve ve sebzenin az tüketilmesine bağlı antioksidan düşüklüğü, bitkisel besinlerde bulunan n-6 poliansatüre yağ asidi ve balıklardaki n-3 poliansatüre yağ asidinin yetersiz oranlarda alımı son yıllarda görülen astım ve atopik hastalıklardaki artış ile ilişkilendirilmiştir [2].

Hava kirliliği

Hava kirliliğinin astım gelişimi ve astım semptomlarına benzer belirtilere deden olduğu bildirilmiştir. Yoğun hava kirliliği ile büyüyen çocuklarda solunum fonksiyonunun azaldığı gösterilmiştir [13, 16].

2.1.3. Astımda klinik değerlendirme ve tanı

Öykü ve fiziki muayene

Astım hastalığında öykü çok önemlidir. Astımda öksürük, tekrarlayan nefes darlığı, hırıltılı solunum gibi semptomlar görülmektedir. Bu semptomların değişmekte, öksürük sabah erken ve geceleri artabilmekte ve soğuk hava, viral enfeksiyon, egzersiz gibi nedenler astımı tetikleyebilmektedir, sigara dumanı maruziyeti, ebeveynlerin sigara kullanması, evcil hayvan ve ev ortamı, ailede atopi veya astım öyküsü de tanıya yardımcı olmaktadır. Bu nedenle astımın klinik teşhisi önemlidir. Astım tanısının doğrulanması üç temel ek faktöre dayanmaktadır [20].

- a. Değişken ekspresyon hava akımının engellenmesinin tercihen spirometre ile gösterilmesi.
- b. Geri dönüşümlü obstrüksiyonun gösterilmesi.
- c. Ve ayırıcı tanıların dışlanması.

Solunum fonksiyon testleri

Astım tanısında değişken ekspresyon solunumun daralmanın tespitine yardımcı olmaktadır. Bronkodilatör tedavi sonrasında gerilemenin ve fonksiyonlarda düzelmenin gösterilmesi ve astım tanısında spirometri bir destek unsurudur. Solunum yolu darlığının belirlenmesinde dört parametre kullanır: zorlu ekspiratuar akım birinci saniye (FEV₁), zorlu vital kapasite (FVC), zirve ekspiratuar akım (PEF), ve FEV₁/FVC. Spirometre ile takip edilen bronkodilatördeki iyileşmenin belirlenmesi, çocuklarda obstrüksiyonun saptanmasına kıyasla daha hassas olabilir [21].

Alerjinin değerlendirilmesi

Egzama, alerjik rinit veya gıda alerjisi öyküsü olan hastalarda tercih edilecek yöntemlerden biri de alerjen duyarlılığı testidir. Serum total IgE ölçümü ve alerjen spesifik IgE düzeyleri alerji değerlendirmesinde kullanılmaktadır [20, 21].

Aşırı solunum yolu duyarlılığının ölçülmesi

Semptom görülen hastalarda solunum fonksiyon testi normal çıkabilir. Bu durumda bronşal provokasyon testlerinin (BPT) yapılması gerekmektedir. Bronş provokasyon astım tanısına destek olabilmektedir [22].

2.1.4. Astımın sınıflandırılması

Solunum yolu obstrüksiyonu ve solunum fonksiyon parametreleri kullanılarak semptomlar, intermittan, hafif persistan, orta persistan ve şiddetli persistan olarak sınıflandırılmıştır (Çizelge 2.1) [23].

Çizelge 2.1. Astımın sınıflandırılması

Özellik	İntermittan	Hafif persistan	Orta persistan	Ağır persistan
Semptomlar	Haftada birden az	Haftada birden fazla ama günde birden az	Her gün	Her gün
Alevlenmeler	Kısa alevlenme	Kısa alevlenme	Günlük aktiviteyi ve uykuyu etkileyebilen	Sık alevlenme
Gece semptomları	Ayda ikiden az	Ayda ikiden fazla	Haftada birden fazla	Sık gece görülen astım semptomları
Solunum fonksiyon testleri	PEF veya FEV1 değişimi <%20	PEF veya FEV1 değişimi <%20- %30	FEV veya PEF (>%60-<%80) PEF değişimi>%30	FEV veya PEF ≤ %60 PEF değişimi>%30

2.1.5. Çocuklarda astım tedavisi

Çocuklukta astım, heterojen klinik fenotipi ve karmaşık genetik kalıtıma bağlı çok faktörlü bir hastalıktır. Astım tedavisinin amacı, gelecekte alevlenme ve ilerleyen solunum fonksiyon kaybı riskini azaltmak için erken tanı konması ve hastanın klinik kontrol altına alınması ve sürdürülmesidir. Tedavide kullanılan ilaçlar kontrol ve semptom giderici olmak üzere iki gruba ayrılır [20, 24].

Semptom giderici ilaçlar [24]

1. Hızlı etkili inhalar β_2 agonistler, salbutamol gibi kısa etkili β_2 agonistleri (SABA, short acting beta2-agonist) içeren tek başına akut bronkospazmı gideren ilaçlar.

Antienflamatuar etkiler aracılığıyla astımı kontrol altına alır ve en etkin bronkodilatörler bu nedenle akut astımın tedavisinde tercih edilmektedir.

2. Kısa etkili inhale antikolinergik ajan, ipratropium gibi ikinci basamak semptom giderici ilaçlar, akut astımlı hastada tek başına semptom giderici etkisi kısa sürelidir ve β_2 agonistler kadar az etkilidir.
3. Kısa etkili β_2 agonistler ve inhale antikolinergikler sinerjik etki yapabilir ve ikisi beraber kullanıldığında şiddetli alevlenme sırasında hastaların hastaneye yatışlarını azaltır.

Kontrol ilaçları

Inhale kortikosteroidleri (İKS'ler)

Astım tedavisinde enflamasyon ve kontrol amaçlı etkin tedavi amaçlamaktadır. İn hale kortikosteroid, Beklametazon Dipropiyonat ve Budeosind gibi İKS'ler güç ve biyoyararlanım açısından farklılık göstermekle birlikte klinik uygulamada yaklaşık eşdeğer etkiye sahiptir. Düzenli düşük doz inhale steroid tedavisinde klinik faydalar görülmüştür. Astım semptomların ve akciğer fonksiyonlarının iyileşmesinde ve astımın kontrol altına alınmasında etkindirler [24, 25].

Inhale kortikosteroid ve uzun etkili β_2 agonist kombinasyonları (İKS+LABA)

Düzenli inhale steroid kullanımı kontrol sağlayamamaktadır. Semptomları gidermek amacıyla uzun süre etkili inhale β_2 agonist tedavisi eklenebilir. Uzun etkili β_2 agonist Salmeterol Flutikazon ile birlikte fiks doz kombinasyonunun, tek başına İKS kullanımına kıyasla şiddetli astımda negatif sonuç riskini artırmadığı gösterilmiştir [24].

Lökotrien reseptörü antagonistleri (LTRA'ler)

Kronik astım tedavisinin ilk basamağında uygulanan düşük doz İKS'den sonra ikinci seçenek montelukast gibi LTRA'lerin kullanımıdır. Etki mekanizması, astım patojenisinde yer alan hücreler olan Lökotrin reseptörünü bloke etmeyi içerir. Solunum sıkıntısı, mukus salınımını ve astım semptomlarını azaltır, antienflamatuar etkilerini artırır ve akciğer fonksiyonlarında düzeltme sağlar [12, 24].

Oral kortikosteroidler

Predinsolin, kronik astımlı hastalarda koruma tedavisinde en çok kullanılan steroiddir. Ancak yan etkilerine dikkat edilmelidir. Hipertansiyon, diyabet, obezite, osteoporoz ve katarakta neden olabilir [24].

Uzun etkili inhale antikolinerjik

Şiddetli persistant astım hastası erişkinlerde akciğer fonksiyonlarını ve semptomlarını kontrol altına aldığı gösterilmiştir. İn hale antikolinerjiklerin astımlı çocuklarda kullanımına ilişkin herhangi bir çalışma yapılmamıştır [24].

İntramüsküler triamsinolon

Şiddetli astım tedavisinde kullanılmaktadır. Pediatrik çalışmalarda, şiddetli astımı olan çocuklarda eozinofil enflamasyonunu etkilediği, solunum yolu tıkanıklığını iyileştirdiği ve alevlenme ataklarını önlediği, ancak yan etkilerin oral kortikosteroid tedavisine göre daha fazla olduğu bildirilmiştir [24].

Teofilin ve kromonler

Egzersize bağlı bronkokonstriksiyona karşı koruyucu bir etki sağlamaktadır [24].

Monoklonal tedavisi

Şiddetli astımlılarda kullanabilir.

- Anti IgE (omalizumab), şiddetli alerjik astım hastalarda kullanılır [12, 17].
- Anti İL-5 (mepolizumab), Anti eozinofilik biyolojik ajanlar eozinofilik astım endotiplerine uygundur [17].
- Anti İL-4, İL-13(Dupilumab), İL-4 ve İL-13 yolaklarını bloke eder [17].

Alerjen spesifik immünoterapi

En sık SCIT (subkutan immünoterapi) ve SLİT (sublingual immünoterapi) kullanılır, çocuklarda alerjik astım semptomlarını ve bronşiyal hiperaktiviteyi azaltmaya yardımcı olmaktadır [26].

2.1.6. Astım fenotipleri

Günümüzde astımın hastalık, gözlenebilir klinik, fizyolojik, morfolojik, biyokimyasal, patolojik parametreler, genetik ve çevresel faktörler de dahil olmak üzere çeşitli fenotipleri belirlenmiştir.

Klinik özelliklerine göre fenotipler

Alerjik astım

Astımda en yaygın fenotiptir. Genellikle çocukluk döneminde görülmektedir. Hastaların çoğunluğunda alerjik rinit, atopik dermatitis gibi alerjik hastalık geçmişi veya aile öyküsü bulunmaktadır. Bu hastalar serum ve balgamda IgE yüksekliği, bronko alevolar lavaj veya kan analizinde yüksek eozinofil sayısı, eozinofilik solunum yolu enflamasyonu ile karakterizedir. Bu hastalar çoğunlukla kortikosteroid tedavisine iyi yanıt verir. Erken başlayan alerjik astım (T2 aracılı) olarak tanımlanmıştır [27-29].

Alerjik olmayan astım

Yetişkinlerde sık görülür. Bu tip şiddetli astım hastalarının balgamda belirgin eozinofil hücre görülmekte, nötrofil hücreler da görülebilmektedir, daha az atopi ve alerji tetikleyicilere bağlı olmayan geç astım başlangıcı ile karakterizedir. Bu hastalar genellikle kortikosteroid tedavisine dirençli astım hastalarıdır [27, 28].

Egzersizle veya hava değişimiyle ilişkili astım

Genellikle hafif astım, egzersize, soğuk veya kuru havaya yanıt olarak gelişir ve solunum zorluğuyla endikedir [28]. Egzersizle indüklenen astım mast hücrelerinden salgılanan mediatorler ile ilişkilidir [30].

Aspirin gibi steroid olmayan antienflamatur ilaçlara (NSADS, non steroidal antienflammatory drugs) bağı astım

Yetişken astımlı hastaların yaklaşık %5-%10'unda steroid olmayan antienflamatur ilaçlara bağı eikosanoid üretimi modülasyonu nedeniyle akut semptomlarda artılı gözlenmektedir [31].

Obezite

Astım fenotipi için önemli ve temel bir bileşendir [27]. Obez astımlılarda daha az eozinofilik solunum yolu enflamasyonu ve TNF- α , İL-6 ve leptinler gibi belirli enflamatur mediatörlerin ekspresyonunda artış gözlenir. Bu hastalar kortikosteroid tedavisine dirençlidir [28].

Solunum yolundaki enflamatur hücelere göre astım fenotipleri

Astım heterojen bir hastalıktır ve son yıllarda solunum yolu enflamatur hücelerine göre astım fenotipleri geliştirilmiştir. Balgam hücelerinin analizi sonucunda hücre tiplerine göre nötrofilik, eozinofilik, mikst granulositik ve pausigranulositik olmak üzere 4 enflamatur fenotip tanımlanmıştır [29, 32].

Nötrofilik astım

Balgam analizi sonucunda nötrofil>%61 ve toplam hücre sayısı 10 milyondan fazla ise değerlendirilir [29]. Th1 ve Th17 aracılı immün yanıtı rolü üstlenmektedir. Nötrofilik astımda İL-1 ve TNF α yollarında yukarı düzenleme artışında rol aldığı ve İL-17A, İL-17F sitokinlerin nötrofilik astımda önemli bir rol oynadığı belirlenmiştir. Solunum yollarının yeniden modellenmesi ve kortikosteroid tedavilerine düşük yanıt ile ilişkilendirilmiştir [27-28].

Eozinofilik astım

Balgam analizinde eozinofil>1.9-%3 olarak gözlemlenir [29]. Eozinofilik astım erken yaşlarda görüldüğünde atopik, steroid tedavisine iyi yanıt veren bir fenotiptir. Geç başlangıçlı türü daha az atopikdir [27].

Mikset granulosit

Hem nötrofilik hem de eozinofilik olan fenotiptir [10,13].

Pausigranulositik astım

Granülosit, nötrofil ve eozinofillerin normal düzeyde [29], ancak anormal epitel ve/ veya bariz düz kas solunum yolu enflamasyonu görülmeyen bir astım fenotipidir [32].

2.1.7. Astım patojenisi

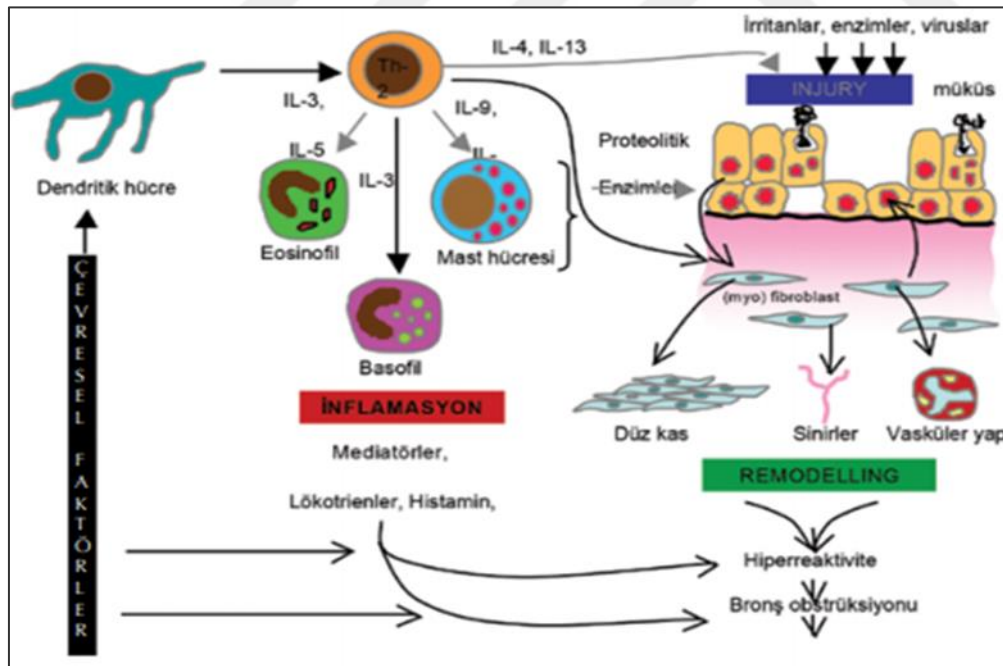
Doğal ve adaptif bağışıklık hücrelerinin etkileşimini de içeren kompleks bağışıklık mekanizması astım patojenisinde önemli bir rol oynamaktadır [33, 34]. Astımda en önemli patofizyolojik karakteristik solunum yolunda aşırı duyarlılıktır (AHR, airway hyperresponsivness), Mukus hipersekresyonun neden olduğu kalıcı solunum yolu obstrüksiyonu sonucu epitel ekspresyonu azalır ve epitel hücrelerinde hasar oluşur ve solunum yolunun yeniden modellenmesine yol açar [33]. İL-25, İL-33, TSLP, GM-CSF ve çeşitli çevresel faktörlere, mikrobiyal uyarılara veya hücre hasarına yanıt olarak solunum yolu epitel hücreleri üretir, dendritik hücreleri aktive eder ve MHC-II ile naif T hücrelere sunar. Ortamdaki İL-4 ve CD4⁺Th hücreleri Th2'nin farklılaşmasına yol açar ve bu Th2 hücrelerinden İL-4, İL-5, İL-9 ve İL-13 üretilmesi ile sonuçlanır ve İL-5 eozinofil birikimi ve aktivasyonunda önemlidir. İL-4 ve İL-13, B hücrelerinden IgE sentezi oluşturur ve eozinofilik solunum yolu enflamasyonuna neden olur [35-38]. İL-5, İL-4 ve İL-13 mukus sekresyonunda ve solunum yolunun aşırı duyarlılığında önemli bir rol oynar. İL-9, mast hücre projenitörünün kemik iliğinden akciğere toplanmasında ve farklılaşmasında bir rol oynar [30]. Alerjen tarafından uyarana IgE salınımı ve enflamasyonda bazofiller ve mast hücrelerden spazmojenik, vasoaktif ve proenflamatuar mediatörler, solunum yoludüz kas kısılmalarını, vasküler geçirgenliği ve enflamatuar hücre akümülayonunu artırabilir [38]. IgE'nin aktivasyon, eozinofil peroksidaz salınımı, integrin ekspresyonunun arttırılması ve TNF- α salınımı gibi eozinofil fonksiyonları üzerinde doğrudan etkisi vardır. IgE, düz kasların aktivasyonu İL-4, İL-5, İL-13, TNF- α , TSLP ve kemokinler üretir, düz kas kısılması ve direkt solunum yolu modellenmesine katkı sağlar [33], ayrıca, Th2 kemokin reseptörleri (CCR3, CCR4 ve CCR8), CCL1, CCL5, CCL26 ve CX3CL ligand, eozinofil akümülayonu ve solunum yolu aşırı duyarlılığında da önemli bir rol oynar [32]. Viral veya

bakterial enfeksiyon ve $\text{IFN-}\gamma$, Th1 farklılaşmasına yol açar. Th1, CXCR3 kemokin reseptörü yoluyla enflamasyona taşınır, CXCL9, CXCL11 ve CXCL10 ekspresyonları aktive olur. Th1 solunum yolu enflamasyonu ve kortikosteroid direnci görülen şiddetli astım ile karakterizedir [39].

Yardımcı T lenfosit hücreleri enflamasyona göre Th2 yüksek ve Th2 düşük olarak sınıflandırır

Th2- yüksek fenotipler

Bu tip eozinofilik solunum yolu tip 2 immün yanıt Th2 hücrelerinde IL-4 , IL-5 , IL-9 , IL-13 gibi farklı sitokinlerin üretimi ile tetiklenen, grup 2 doğal lenfoid hücreler (ILC2), immünoglobülin (IgE) üreten B hücreleri, mast hücreleri, bazofiller, eozinofillerin yer aldığı alerjenlere karşı aşırı duyarlık reaksiyonudur [37, 40]. Bu patojenisi Şekil 2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Astım patojenisi [13]

Th2-düşük fenotipler

Bu tip alerjik olmayan astımdır. Genellikle nötrofilik, eozinofilik veya pausigranulostik (nötrofil ve eozinofil her ikisi de normal düzeyde) solunum yolu enflamasyonu ile

karakterizedir, obezite ve artan sigara kullanımı ile ilişkilidir. Th17 ile ilişkili astım farklı bir astım fenotipidir. Th17 hücrelerinin aktivasyonu ile İL-17, İL-21 ve İL-22 üretilir. İL-17 nötrofil aktivasyonu ve akciğere taşınmasından sorumludur. Düşük tip 2 astımda solunum yollarında İL-17 düzeyi, mukus hipersekresyonu, solunum yollarında aşırı duyarlılık, solunum yolu obstrüksiyonu ve kortikosteroid direnci görülen şiddetli astım ile ilişkilidir [29, 33].

2.1.8. Yapısal hava yolu değişimleri

Astım hastalarının altı hava yolunda görülen değişimler karakteristik hava yolu yeniden modellenmesi olarak adlandırılır.

Hava yolundaki yapısal değişimler

Bazal membran kalınlaşması ve alt bölgede kollajen toplanması yoluyla subepitelyal fibrozis ile sonuçlanır. Hava yolunda düz kas hücreleri hiperplazi ve hipertrofi sonucunda artar ve hava yolu duvarındaki kan damarlarında anjiojenez görülür. Goblet hücrelerinde hiperplazi ve submukozal bezlerde hipertrofi görülür, ayrıca mukus sekresyonu artar ve buna bağlı olarak enflamatuar hücrelerde infiltrasyon görülür [5, 32].

2.2. Obezite

Pediyatrik obezite çok önemli bir sağlık sorundur. 1980 ile 2015 arasında, 5-19 yaş arası fazla kilolu veya obez çocukların oranı %5'ten %20'ye yükselmiştir ve prevalansın 1980'ten bu yana iki kat artmasıyla kardiovasküler hastalıklar ve serebrovasküler hastalıklar görülmeye başlamıştır. Diyabet, dislipidemi, kanser, hipertansiyon gibi kronik hastalıkların gelişimine ve fiziksel engellere yol açmaktadır [41]. Obezitede, çocuğun genel sağlık riskleri, kardiovasküler, pulmoner, endokrinolojik ve tüm vücut sistemlerini etkileyen komorbidite ile ilişkilidir [10].

2.2.1. Obezitenin tanımı

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) obeziteyi vücutta aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır. Vücut kitle indeksi obezitede en sık kullanılan yöntemdir. Vücut kitle indeksi (VKİ) yaşa ve cinsiyete göre belirlenen aralıklarla obeziteyi değerlendirmektedir. Çocuklar, %85-95

aralığında fazla kilolu, %95 ve üzerinde ise obez olarak tanımlanmaktadır. Irk, yaş, genetik, sosyoekonomik ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık etkileşim yüzünden birçok faktörler ortaya çıkmaktadır [10]. Vücut kitle indeksi, vücut ağırlığının, boyun karesine (kg/m^2) bölünmesiyle hesaplanmaktadır [10, 42]. Obezite yağ doku disfonksiyonu ve düşük enflamasyonu ile karakterize epidemik bir hastalıktır [43].

2.2.2. Obezitenin sınıflandırılması

DSÖ çocukluk VKİ sınıflandırma aralıklarını Z skoru analiz önerilerine göre Çizelge 2.2’de gösterildiği gibi düzenlemiştir [44].

Çizelge 2.2. Vücut kitle indeksine (VKİ) göre kilo sınıflanması

VKİ persentili	Kilo kategorisi
<%5	Zayıf
%5-%85	Normal
%85-%95	Fazla kilolu
>%95	Obez

2.2.3. Obezitenin etiyolojisi

Obeziteye neden olan birçok faktör vardır.

Eksojen faktörler

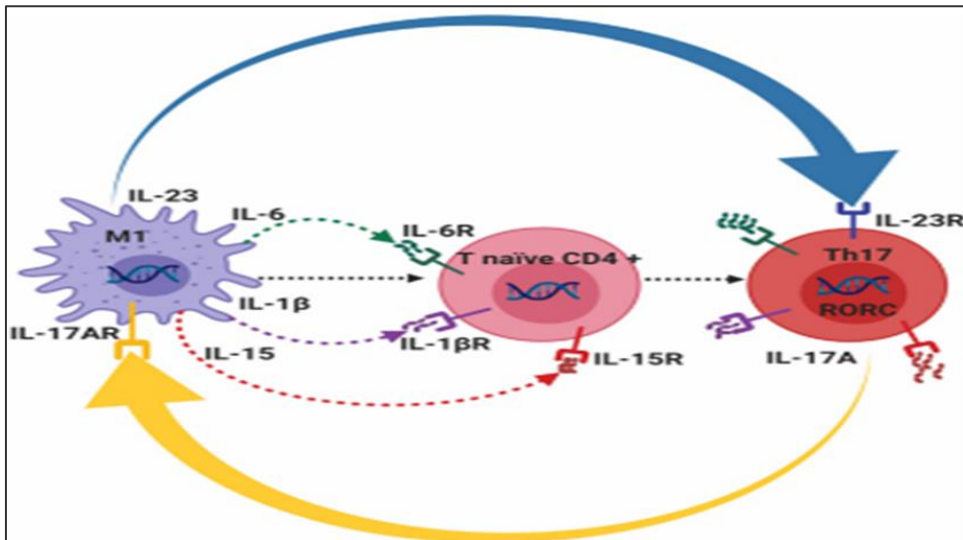
Organizmanın enerji alımı, alınan enerjinin harcanması ve depo edilmesi arasındaki dengesizlik ile oluşur. Diyetle bağlı obezite, şekerli içecekler, hazır yiyecek ve hızlı gıda eğilimi, fiziksel aktivitenin azalması ve teknolojik araç kullanımının artması dış faktörlerdir [45].

Endojen faktör

Hipotiroidizm, Cushing sendromu ve büyüme hormonu eksikliği gibi endokrin hastalıklar, genetik nedenler dışsal nedenler arasındadır [45].

2.2.4. Adipoz doku disfonksiyonu

Obezite düşük dereceli bir enflamasyona, yağ dokusu disfonksiyonu ve adiposit hipertrofisine neden olur. Yağ dokusuna ilk nötrofil hücreleri sızar ve nötrofilin salgıladığı elastaz ve MPO gibi enzimler makrofaj tutulumu, dendritik ve mast hücreler gibi çeşitli doğal immüne hücreler ve Th1, Th17 ve B hücreler gibi adaptif bağışıklık hücreler, proenflamatuvar sitokinler yoluyla enflamatuvar yanıtı indükler [46]. M1 proenflamatuvar makrofaj sayısının artması ile adipoz dokuya infiltre olur ve M2 antienflamatuvar makrofaj sayısı baskılanır. Obezitenin en önemli kaynağı artan adipoz doku M1 enflamasyonudur. Obezler bireylerde insülin direnci ortaya çıkar ve İL-6, İL-1 β ve TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinler yağ dokusuyla doğru orantılıdır. Obeziteye bağlı enflamasyon, proenflamatuvar T hücrelerinin (Th1) akümülyasyonuna ve anti enflamatuvar regülatör T hücrelerinin azalmasına yol açar. Ayrıca obezite adipoz dokuda aktive olan Th17'de farklılaşma ve İL-17 ekspresyonuna yol açar [42,46]. Obezite, düşük dereceli sistemik enflamasyon ve yağ dokusunda sistemik enflamasyonun başlamasına ve sürdürülmesine katkıda bulunmaktadır [47]. Proenflamatuvar bir adipokin olan leptin tarafından sürdürülmektedir [47]. Adipoz doku disfonksiyonu makrofaj M1 ve Th17 lenfosit arasında pozitif geri bildirim ile çift yönlü çapraz konuşma, M1 polarizasyonu, TNF- α , İL-6, İL-1 β , İL-15 ve İL-23 gibi proenflamatuvar sitokinlerin üretimine yol açar ve Th17 hücre farklılaşması için önemli bir uyarıcıdır. Th17, İL-17A, İL-17F, İL-21 ve İL-22 salınımı nötrofil infiltrasyonu aracılığıyla enflamatuvar medyatörlerini ve hava yolu yeniden modellenmesini arttırıcı bir etkisi de bulunmaktadır [48] Bu mekanizma Şekil 2.2'de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Obezitede Adipoz doku disfonksiyonu [49].

2.2.5. Leptin

Leptin 1994 yılında ilk olarak Zheng vd.'nin tarafından bir fare modelinde tanımlanmıştır. Molekül ağırlığı 16KDa, olan ve glikosil olmayan bir proteindir. Bazı doğal ve adaptif immün hücreleri leptin reseptörünü (LEPR) eksprese eder [43]. Leptin reseptörü (LEPR veya Ob-R), sınıf-I sitokin reseptörleri ailesindendir ve altı izoform, çözünür izoformlar, kısa izoformlar ve uzun izoformların mutasyonu obezite patoenisine yol açar [43].

Çoğu adiposit tarafından üretilen bir adipokindir, ayrıca iskelet kaslarında, bağırsak ve beyinde az miktarda üretilir ve hem hormon hem de sitokin rolü oynar [43]. Bir hormon olarak, gıda alımını ve enerji harcamasını düzenlemede kilit bir işlevi görmektedir ve sitokin olarak, leptin adipositleri TNF- α , İL-6, MCP-1 ve İL-12 gibi proenflamatuar mediyatörleri uyarmaktadır [42].

Leptinin hem doğal hem de adaptif immün yanıtlar üzerinde önemli bir etkisi vardır [43].

- Sitokin sentezini tetikler,
- Monosit ve makrofaj proliferasyonunu stimüle eder, CD71, CD38, HLA-DR, CD11b, CD11c ve CD25 yüzeylerinde ekspresyonu artırır, TNF- α ve İL-6 üretimini stimüle eder ve İL-1Ra, interferon-c tarafından indüklenen protein, lökotrin ve nitrik oksit üretimini de artırır.
- Doğal öldürücü hücreleri (NK) ve sitotoksik aktiviteleri artırır ve NK hücrelerinde apoptozu azaltır [43].
- Lenfosit proliferasyonunun aktivasyonunu, İL-2 ve İFN- γ salınımını artırır Th1 hücrele yanıtına yönlendirir ve en önemlisi, İL-4, İL-5 ve İL-10 sitokinlerinin salgılanmasını inhibe ederek Th1'i farklılaştırır ve aktivasyonunu yönlendirir [43].
- Leptin seviyelerinin ve esas olarak T efektör hücrelerinin Th17 fenotipinin aktivasyonunu destekler, T reg'i inhibe eder ve proenflamatuar Th17 hücreleri aktive eder [43].

Bazı çalışmalar, yağ dokusunda leptin geninin aşırı ekspresyonu ve obez kişilerde serum leptin konsantrasyonları ile vücut yağ yüzdesi arasında güçlü bir pozitif ilişki olduğunu bildirmiştir [47]. Yeni bulgular, leptin yolağının obezite ile astım arasındaki ilişkiyi kısmen açıklayabileceğini düşündürmektedir [49].

2.2.6. Obezitenin akciğer hastalıklarına etkisi

Fizyolojik etkiler

Çocuklukta obezite solunum sistemi fonksiyonlarını etkiler. Solunum sistemi direnci ile VKİ arasında doğru orantı bulunmaktadır. Obezitede akciğer fonksiyon değişiklikleri ile zorlu ekspiratuar akım birinci saniye (FEV1) / Zorlu vital kapasite (FVC) oranında azalma izlenmektedir. Fonksiyon rezidüel kapasite (FRC), ekspiratuar yedek hacim (ERV) ve total akciğer kapasitesinde (TLC) de azalma izlenmiştir [47]. Obezitenin hava yolundaki düz kas kısıtlılığı ve aşırı duyarlılığına yol açtığı bildirilmiştir [43]. Obez astım hastası çocuklarda solunum fonksiyon bozuklukları hava yolunda obstrüksiyon ile karşılaştırılmıştır [47]. Obez hastalarda solunum mekaniğindeki bu değişikliklerle birlikte bronkodilatör ve kortikosteroid yanıtında azalması gözlenmiştir [50]. Pediatrik astım genellikle alerjik bir hastalık olarak kabul edilirken, araştırmalar kısmen de olsa obezitede astımın alerjik olmayan enflamatuvar etiyolojisini desteklemektedir [47].

İmmünolojik etkiler

Obezitenin, insülin direnci ve dislipediminin yanı sıra immün sistem yanıtına da etkisi bir metabolik bozukluk ve sistemik enflamasyonu da çağrıştırmaktadır [47]. Hipoksik adiposit salgılayan monosit kemotaktik proteinine (MCP-1) yanıt olarak hangi monositin yağ dokusuna alındığı ve makrofaj M1 tarafından farklılaştırılan hücreler ve diğer enflamatuvar hücreler ile infiltredir [47]. Obezite, eozinofil sayısı azaldığında insülin direncinin gelişmesine yatkınlık oluşturmaktadır [50]. Obezitede Th17 lenfosit ve ILC3'lerin arttığı da gösterilmiştir [50].

2.2.7. Obezite ile ilişkili astım fenotipleri

Astımın başlangıç zamanına göre iki ayrı alt fenotipi mevcuttur:

- Erken başlangıçlı obeziteye bağlı astım, 12 yaş altı çocuklarda gelişen astımdır. Genellikle alerjiktir, her iki cinsiyette de şiddetli hava yolu obstrüksiyonu, belirgin hava yolu aşırı duyarlılığı ile endişedir.

- Geç başlangıçlı obeziteye bağlı astım, 12 yaştan sonra gelişir. Genellikle alerjik değildir, yüksek dozlarda inhale kortikosteroidler ve uzun etkili bronkodilatör ile tedavilere rağmen belirgin semptomlar gösterir.

Bu iki temel alt fenotipe ilave olarak, bazı başka farklılıklar da mevcuttur ve bu fenotiplerde obezite ile nötrofilik enflamasyon arasındaki ilişkinin kadınlarda da yaygın olduğu gösterilmiştir [42,49].

2.2.8. Çocuklarda obezite ile astım ilişkisi

Tüm dünyada artan obezite ve astım prevalansı özellikle çocuk nüfusunu etkileyen önemli bir sağlık sorunudur [44]. Obezite ile astımın ilişkili olabileceği ilk kez 1997 yılında bildirilmiştir. Yüksek VKİ ile düşük FEV1/FVC oranı arasında ilişki saptanmıştır [50]. Obezite çocuklarda ve yetişkinlerde hem astım için ana risk faktörü hem de astım hastalığında değişimlere neden olan bir unsurdur [43]. Obezitenin astım tedavisi ve kontrolünde etkili kompleks bir faktör olduğuna inanılmaktadır [44]. VKİ arttıkça astım şiddetinin arttığı, kontrol edilebilirliğinin azaldığı, kortikosteroid yanıt direncinin düştüğü gözlenmiştir [44]. Fazla kilolu ve obez çocuklarda astım gelişme riskinin 1,2-1,8 kat arttığı bildirilmiştir [47]. Obezite ile ilişkili alerjik olmayan hava yolu enflamasyonunun bronkodilatör tedaviye yanıtı azalttığı ve astımı kötüleştirdiği izlenmiştir. Aynı zamanda alerjiye neden olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur [47]. Obezite ve astımda ortak genetik faktörler bildirilmiştir. Obezite ve astımda genetik etki benzerdir ve ayrıca T2 olmayan bağışıklık tepkisi ile ilişkili genlerin promotörünün DNA hipermetilasyonu ile ilişkili olduğu gözlenmiştir [47]. Obezite, birçok ilişki aracılığıyla astıms neden olabilir ve bunlardan beslenme veya bazı kimyasal bileşiklere, iç ve dış kirleticilerine maruz kalma gibi nedenler de obezite ve astım ilişkisine katkıda bulunabilir [49].

2.2.9. Obez astım hastalarında enflamatuvar immünolojik mekanizmalar

Astım ve obezitenin altında yatan enflamatuvar süreçlerinden sorumlu bazı immünolojik mekanizmalar şunlardır: Obez astım hastalarında yağ dokusu bazı proenflamatuvar sitokinleri fazla üretir. Bu akciğer fonksiyonlarını etkileyebilir. Obezitede TNF- α , İL-6, İL-1 β , monosit kemotaktik peptid MCP-1, İL-15 gibi proenflamatuvar sitokinler üreten makrofaji-1 hücreler (M1) ve proenflamatuvar sitokinler ortaya çıkmıştır. M1 yağ dokusuna göç ettiğinde

obeziteye bağlı enflamasyonda anahtar rol oynar. TNF- α , solunum epitelinde doğrudan hasara neden olur, m $\ddot{u}$ sin, İL-8, makrofaj koloni stimule edici fakt $\ddot{o}$ r gibi proenflamatuar sitokinlerin $\ddot{u}$ retimini destekler. D $\ddot{u}$ z hava yolu kaslarının kontraktilitesini ve duyarlığını artırır [49]. İL-6, İL-1 β , Th17 h $\ddot{u}$ creler farklılaşmada $\ddot{o}$ nemli sitokinlerdir. Th17 be İL-17A salınımı havayolu d $\ddot{u}$ z kasları ve epitelyumda aşırı duyarlılığı doğrudan etkiler, n $\ddot{o}$ trofil kemotaktisini ind $\ddot{u}$ kler, elastaz ve myeloperoksidaz seviyelerini artırır, hava yolu epitel h $\ddot{u}$ cre, d $\ddot{u}$ z kas ve fibroblast $\ddot{u}$ reten proenflamatuar sitokinler İL-6, İL-8, GM-CSF ve G-CSF, ayrıca İL-17A hava yolu epitel h $\ddot{u}$ crelerinde m $\ddot{u}$ sin gibi adezyon molek $\ddot{u}$ llerinin ekspresyon artışıını stim $\ddot{u}$ le eder ve dolaysıyla hava yolu yeniden modelleme etkisi de bulunmaktadır [49].

Obez astım deney hayvanlarıyla yapılan bir $\mathcal{C}$ alışmada, Grup 3 doğal lenfoid h $\ddot{u}$ crelerin (ILC3) İL-1 β aracıyla aktivasyonu sonucunda İL-17A $\ddot{u}$ retetek hava yolunda aşırı aktiviteyi ve havayolu epitelinde d $\ddot{u}$ ş $\ddot{u}$ k enflamasyonu ind $\ddot{u}$ klediği belirlenmiştir [42]. Ayrıca İL-36'nın, $\ddot{o}$ zellikle İL-36 α 'nın yağ dokusunda ekspresyonu g $\ddot{o}$ sterilmiştir, ayrıca İL-36 α 'nın birincil kaynağının yağ dokusuna yerleşik makrofajlar olduğu, obezite ve ins $\ddot{u}$ lin direnci arasındaki enflamasyon bağlantısının bir rol oynadığı [51], proenflamatuar sitokin ekspresyonunu ind $\ddot{u}$ klediği, n $\ddot{o}$ trofil ak $\ddot{u}$ m $\ddot{u}$ lasyonunu artırdığı, dendritik h $\ddot{u}$ creleri aktive ettiği, T yardımcı h $\ddot{u}$ cre alt gruplarını polarize ettiği, yağ dokusunda enflamatuar yanıtı tetiklediği de g $\ddot{o}$ sterilmiştir [9]. Ayrıca İL-36Ra'nın İL-36'nın etkisini antagonize ettiği bildirilmiş, aynı zamanda İL-36Ra'nın, İL-17, TNF- α , İL-1 β ve İL-6 gibi proenflamatuar sitokinleri inhibe ettiği belirtilmiştir [52].

T $\ddot{u}$ m bu etkiler, astım hastalarında enflamasyonun artmasına, bu da solunum yolunda tedaviye direncin ve dolaysıyla astım hastalıklarının kontrol edilmesinin g $\ddot{u}$ çleşmesine sebep olmaktadır [49].

Obez $\mathcal{C}$ ocuklar şiddetli astım, hastalık kontrol $\ddot{u}$ ne az tepki ve daha d $\ddot{u}$ ş $\ddot{u}$ k yaşıam kalitesine sahip olma eğilimindedir. Astımlı bir $\mathcal{C}$ ok obez $\mathcal{C}$ ocukta, $\ddot{o}$ zellikle proenflamatuar mediat $\ddot{o}$ r uyarılara yanıtta, bu yanıtların en azından bir kısmının sistemik enflamasyonun, ins $\ddot{u}$ lin direncinin, metabolik bozuklukların [49] ve/veya lipit metabolizmasındaki değişimin aracılık ettiği Th1-yanıtı olduğu bildirilmiştir [19]. Bu $\mathcal{C}$ ocuklar astım ila $\mathcal{C}$ larına daha az yanıt verme eğilimindedir, $\mathcal{C}$ ocukluk $\mathcal{C}$ ağı astım y $\ddot{o}$ netim programı (CAMP) verileri, astımlı fazla

kilolu ve obez çocukların inhale kortikosteroidlere (İKS) daha az yanıt verdiğini göstermiştir [19].

2.2.10. Kilo vermenin astım ve enflamasyona etkisi

Astım ve kilo verme ilişkisini inceleyen birçok çalışma mevcuttur. Yeterli kilo kaybı ile hem astımda hem de spirometrik akciğer fonksiyonunda önemli iyileşmeler bildirilmiştir [50]. Çalışmalar kilo kaybını en fazla astım kontrolüyle ilişkilendirmiştir [50]. Hava yolu duyarlılığına etkisi çalışmalarda farklı değerlendirilmiş, hava yolu duyarlılığında önemli iyileşmeler bildiren çalışma sonuçları bu bulguların nedenlerinin obez astımlı hastalarda fenotip farklılığı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir [50].

2.3. Astımda Rol Alan Yapısal Solunum Yolu Hücreleri ve Enflamatuvar Hücreler

2.3.1. Solunum yolu epitel hücreler

Epitel hücreler, solunum yollarında hem doğal hem de adaptif bağışıklık yanıtının başlatılması, sürdürülmesi ve düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır [53]. Fiziksel ve ilk savunma hattı, dış çevre ve mikroorganizmalara karşı koruma sağlarken herhangi bir neden epitel aktivasyonunun ve anormal kemokin, İL-25, İL-33, TSLP düzeylerinin [35], solunum yolu epitel TLR, kemokin ve sitokin reseptörlerinin ekspresyonuna neden olur [54]. Epitelin immünolojik ve fiziksel bariyeri sürdürme yeteneğini kaybetmesi yüzünden astım, kronik obstruktif akciğer ve diğer solunum yolu hastalıklarının gelişiminde bir rol oynar [53].

2.3.2. Solunum yolu düz kas hücreleri

Astım histamin, prostaglandin ve lökotorin gibi mediyatörlerin salınımıyla bronkokonstraksiyona neden olmaktadır [34].

2.3.3. Fibroblast and miofibroblast

Yeniden modellenme sürecinde, kolajen ve hücre dışı matris sentezini artırmak amacıyla TGF- β gibi bağ dokusu bileşenleri üretilir [55].

2.3.4. Endotel hücreleri

Solunum yolu dolaşımındaki endotel hücreleri, kan dolaşımından solunum yollarına enflamatuar mediyatör birikiminde bir rol oynar [34].

2.3.5. Solunum yolu sinirleri

Nörotrofinler gibi enflamatuar uyarılar yüzünden duyuşal sinirler, refleks kolinerjik değişikler, öksürük, göğüs sıkışması gibi semptomlara yol açabilir ve enflamatuar nöropeptid salınımına neden olabilir [34].

2.4. Astımda Rol Alan Enflamatuar Hücreler

2.4.1. Mast hücreler

Mast hücreleri çeşitli mediatörler salgılar ve bunların düz kaz kısıtı, mukus hipersekresyonu ve hava yolu yeniden modellenmesi ile ilişki olduğu gösterilmiştir [33]. Mast hücreleri, genel olarak sitoplazmiklerin proteaz içeriğine göre iki tipe ayrılır, 1) MCT, (MCT, tryptase-positive mast cell). Bronşiyoler lamina propria ve alveoler bölgelerde bulunur ve akciğer mast hücrelerinin yaklaşık %90'nı temsil eder, yüksek düzeyde triptaz tiptedir. 2) MCTC, (MCTC, tryptase-positiive, chymaze positive mast cell), Düz kas tabakaları arasında bulunur hem triptaz hem de kimaz, ayrıca katepsin G ve karboksipeptidaz A3 (CPA3) içerir. Kortikosteroid dirençli şiddetli astımda MCTC sayısı artar [56]. Mast hücreleri düz kas hücrelerinin salgıladığı CXCL8 ve CXCL10 mediyatörlerine CXCR3 ve CXCR2 ile bağlanarak hava yolunda toplanırlar. Aynı zamanda mast hücreleri eksprese olan CCL19 mediyatörlere CCR7 bağlanarak hava yolu düz hücreleri hiperplazisine yol açmaktadır [32]. Yüksek afiniteli IgE reseptörlerinin (FcεRI) çapraz bağlanmayla aktive edilen mukozal mast hücreleri histamin, lökotrin, sisteinil ve prostaglandin D2 salınımı ile vazodilatasyon ve bronkokonstriksiyona neden olur [35]. Aktive mast hücreleri ayrıca İL-3, İL-4, İL-5 gibi sitokinler salgılayabilir. Ancak daha da önemlisi, mast hücreleri ve makrofaj salgılayan TNF-α'nın hava yolu düz kası üzerindeki direkt etkisinden veya dolaylı olarak sisteinil lökotrienler C4 ve D salınımı yüzünden oluşan hava yolu aşırı duyarlılığı, hava yolu yeniden modellenmesi, nötrofil kemotaktik ve kortikosteroid direnç gibi temel özellikler astıma katkıda bulunur [33, 38].

2.4.2. Dendritik hücreler (DC)

Hava yolu epitel hücrelerine benzerler. Dendritik hücreler de dış çevre etkilerine maruz kalırlar. Pulmoner DC, antijen sunucu hücreler ve hücre yüzeylerinde çeşitli model tanıma reseptörlerini eksprese ederler [35].

Dendritik hücreler, akciğerde doğal ve adaptif immün yanıt arasında köprü rolü oynamaktadır [36]. Dendritik hücrelerin akciğer kaynaklı, anatomiye, yerleşime ve fonksiyonlara bağlı olarak en az beş-altı türü tanımlanmıştır [36]: Konvansiyonel dendritik hücreler (CDC), plazmasitoid dendritik hücreler, alveolar dendritik hücreler, enflamatuar dendritik hücreler ve İFN-üreten katil dendritik hücreler (IKDC). Konvansiyonel dendritik hücreler (CDC) en önemli dendritik hücre altı tipidir [36]. Olgunlaşmamış MHC II⁺ CD11c⁺DC akciğere dağılır ve pulmoner bağışıklığın veya toleransın indüksiyonunu belirleyen odak kontrol noktasıdır [36]. Olgunlaşmamış DC alerjenlerle birlikte lenf nodalarına göç eder, CCR7, CCR8 ve CCL2 de dahil olmak üzere birçok faktör bu sürece aracılık eder [35]. Burada regülatör Th'leri ile etkileşir ve hava yolunda naif T hücrelerinden Th2 hücrelerinin oluşumunu uyarır [36]. Alerjen veya enfeksiyon antijenlerinin yüzeye bağlanmasıyla doğrudan veya hava yolu epitel hücrelerinden timik stromal lenfoprotein (TSLP), granulosit-monosit koloni-stimulan faktör (GM-CSF) ve İL-25 aracılığıyla dolaylı olarak uyarılır [35]. Th2 kaynaklı astımda kritik olduğu gösterilmiştir [36].

2.4.3. Doğal lenfoid hücreler (ILC)

Akciğer mukozal bariyer yüzeyinde ilk savunma hattını oluşturan nispeten nadir, dokuda yerleşik hücrelerdir. ILC'ler, epitelyal ve miyeloid hücre kaynaklı sitokinler ve alarminlar tarafından aktive edilir ve bağışıklık reaksiyonunu modüle eden efektör sitokinlerin üretimine yol açar. Transkripsiyon faktörü Th hücrelerine benzer fonksiyonlar gösterirler [57]. ILC'ler antijene özgü reseptörleri eksprese etmez. ILC'ler üç ana gruba ayrılır:

- ILC1, İFN- γ üretir, T-bet transkripsiyon faktörünü eksprese eder ve İL-12, İL-15, İL-18'e yanıt olarak intrasellüler patojenlere verilen immün cevaba aracılık eder [58].
- ILC2, İL-5, İL-13, İL-4, İL-9 ve amfifiregulin üretir. GATA3 ve transkripsiyon faktörünü eksprese eder ve İL-25, İL-33 ve timik stromal lenfopoietin (TSLP) yanıtı olarak parazitlere ve alerjenlere karşı reaksiyona aracılık eder [58, 59].

- ILC3, Th17 hücrelerine benzer biçimde, ILC3 aktivasyonuna, İL-17A ve İL-22 sitokinlerinin üretimine neden olur [59]. ROR- γ t transkripsiyon faktörünü eksprese eder. Özellikle İL-1 β ve İL-23'e yanıt olarak, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara karşı mukozal immüniteye aracılık eder [58]. Ayrıca Th2 olmayan astım ve obezite ile ilişkili astıma ILC3 kaynaklı İL-17 hava yolu duyarlılığına neden olarak aracılık ettiği gösterilmiştir [59].

Doğal öldürücü hücreler (NK, natural killer)

ILC ailesinin üyeleridir. Fenotipik olarak CD56 (CD, cluster of differentiation) ve CD16 yüzey belirteçlerinin varlığını ve CD3 T hücre belirtecini eksprese etmez [60]. NK hücreler hem hücre sitotoksitleri hem de immün düzenleyicileridir. İnsan akciğeri dokusundaki lenfositlerin %10-15'ini oluştururlar [59]. Şiddetli astım hastalarında NK hücre aktivasyonu belirteci CD69 ve hücre aktivatör reseptör NKG2D ekspresyonudur ve eozinofil sayısını ile pozitif ilişkide olduğu gösterilmiştir [60].

2.4.4. Eozinofil

Eozinofiller, atopik astım ile ilişkili alerjik enflamasyonda önemli hücrelerdir [61]. Farklı sitokinler ve kemokinler, İL-5, Rantes ve eotaksin de dahil olmak üzere eozinofil akümüle ve aktive edebilir [31]. AKktif eozinofil hücrelerinden eozinofilik katyonik protein (ECP), eozinofilik peroksidaz (EPO), majör basık protein (MBP), eozinofilden derive nörotoksin (EDN) (EDN, eosinophil derived neurotoxin) gibi toksik granül proteinleri, reaktif oksijen türleri (ROS), İL-5 gibi sitokinler ve sistinil lökotrinler (cysLTs), lipid mediatörler gibi çeşitli maddelerin salınımına neden olarak hava yolu doku hasarına, vasküler sızıntıya, mukus sekresyonuna ve hava yolunda düz kas kasılmasına katkıda bulunur [33, 61]. Ayrıca eozinofiller TGF- β gibi büyüme faktörlerini üreterek kolajen sentezi, fibroblast proliferasyonu ve myofibroblast maturasyonu, hava yolunun yeniden modellenmesinde [32] ve akut hava yolu hasarına neden olan kalıcı enflamasyona karşı da rol oynamaktadır [31]. Ayrıca eozinofil hücrelerinin alerjik olmayan geç başlangıçlı astımla ilişkili olduğu gösterilmiştir [33].

2.4.5. Makrofaj

Akciğerde alveolar makrofajlar (AM) ve interstiyel makrofajlar (İM) olarak sınıflandırılır. Doğal bağışıklığa aracılık etmek için sadece antijenleri fagosite edip doğrudan öldürmekle kalmazlar aynı zamanda astımda adaptif bağışıklığa yardımcı olmak amacıyla antijenleri proses eder ve sunarlar. Makrofajlar astım patojenisinde alerjenlere yanıt olarak klasik aktive M1 hücre içi patojenlere karşı savunma yapar, tümör direncine ve alternatif aktive M2 makrofajlara aracılık ederler [62, 63]. Alveolar makrofajlar akciğer bağışıklık hücrelerinin %55'ini oluşturur [64]. İFN- γ , LPS ve TNF- α , M1 makrofajları uyardığında İL-4, İL-13 ve İL10, M2 makrofajlara uyar [63]. M1 makrofajlar, nötrofillik infiltrasyon, hava yolu aşırı duyarlılığı, oksidatif hasar, kortikosteroid direnci ile Th1 ve Th17 enflamatuvar yanıtı şiddetlendirir [63]. İL-4 veya İL-13 ile indüklenen M2 makrofajlar, doku onarımı, parazitik enfeksiyon yanıtı ve immün düzenlemesinde önemli rol oynar, İL-10 ve TGF- β üretirler. TGF- β hava yolu yeni modellenmesinde bir rol oynamaktadır [63-65].

2.4.6. Nötrofil

Enflamatuvar yanıtta yer alan ana hücre tiplerinden biridir. Esas olarak reaktif oksijen ürünlerin üretimi (ROS, reactive oxidative species), granül salınımı ve nötrofil hücre dışı tuzakların oluşumu (NETs, neutrophil extracellular traps) ve saldırgan bakteri ve fungal patojenlerine karşı bağışıklık savunma reaksiyonda önemli bir rol oynarlar [66]. Ayrıca, proenflamatuvar mediatörleri algılayabilen ve nötrofil göçünü, fonksiyonunu ve davranışını modüle edebilen 30'dan fazla farklı reseptörü eksprese ederler [67]. Farklı kemotaktik uyaranlara karşı enflamatuvar alanlara göç eden nötrofiller, fagozitoz ile patojenleri hücre içine alarak oksidatif patlama yoluyla patojenlerin ortadan kaldırılmasından sorumludur. Fagozom membranda NADPH oksidaz kompleksi etkisiyle ROS'un birincil ürünleri olarak moleküler oksijen ve süperoksit anyonlar üretilir. Süperoksit dismutaz enzimin etkisiyle süperoksitten H₂O₂ ve oksijen radikal oluşturur [64,67]. Bu H₂O₂, nötrofillerin birincil granüllerinde bol bulunan MPO tarafından HOCL'ye çevrilir. Fagozomlarda tüm patojenler yok edilemez çünkü bazı patojenlerin nötrofil içinde sağ kalabilme yetenekleri vardır.

Nötrofilde üç temel granül çok çeşitli antimikrobiyal ve sinyal molekülleri taşır ve sekretuar veziküller arasındaki ana granül proteinleri a) azurofilik /primer granüller, miyeloperoksidaz- peroksidaz pozitif granüller olarak tanımlanmıştır. Diğer azurofilik

granül proteinleri, serin proteazlar, proteinaz 3, katepsin G ve nötrofil elastaz defensinler olarak da adlandırılırlar ve bakterisidal geçirgenlik artırıcı protein (BPI, bactericidal permeability increasing) gibi anti mikrobiyal peptidler içerirler. b) Spesifik / sekonder granüller laktoferin belirteci ile karakterize ve lizozim dahil çok çeşitli antimikrobiyal bileşikler içerirler. c) Jelatinaz /üçüncül granüller jelatinaz ve leukolisin gibi dizi metaloproteinaz belirteci ile karakterizedir. d) Sekretuar veziküller ilk ve en hızlı mobilize olan enflamatuvar uyarı ile ekzositozları tetikleyebilen sekretuar veziküllerdir [68]. Çeşitli enflamatuvar sitokinler, kemokinler üretirler, bu sitokinler genellikle şiddetli astım hastalarında yukarı regüle olan TNF- α , İL-17, İL-6 ve İL-1 β gibi proenflamatuvar sitokinler sinyal yolları aracılığıyla hava yolu enflamasyonunun ortaya çıkmasına ve gelişmesine aracılık edebilirler [65]. İL-8 (CXCL8), nötrofil için en güçlü kemotaktik faktördür. Akciğerde ana kemoatraktandır. En sık tanımlanan eozinofilik olmayan model ve akciğerlere nötrofil akımıyla birlikte lokal İL-8 üretimi artar. Ayrıca, enfeksiyon görülmeyen astımda nötrofil sayısı ve İL-8 düzeyi BAL sıvısında belirgin şekilde artar [69].

Nötrofillerin patojenlere ve enflamatuvar araçlara maruz kalması da nötrofil hücre dışı tuzakların (NETs) salınımını tetikler. NRTler NETosis adı verilen bir yolla salınır ve histonlar ve MPO dahil nötrofil granül proteinleri ile kompleks oluşturan hücre dışı bir DNA ağından oluşur [70]. Patojen iletimine karşı fiziksel ve biyolojik bir bariyer görevi görebilir ve hava yolu kısıtıyla ilişkilendirilebilir. Ayrıca akut akciğer hasarı ve solunum hastalıklarına yanıt olarak doku hasarını da artırır [65]. Nötrofil hücrelerinin, şiddetli astım hastalarının hava yollarında yüksek düzeydedir [35]. NETler hava yolunda nötrofil infiltrasyonu artıran İL-1 β salgılanması için makrofajları uyarabilir. NETler ve makrofajların neden olduğu doku hasarını artırarak nötrofilik astımı indükleyip şiddetlendirebilir [65]. İL-17 aracılı nötrofil aktivasyonu göçünde artış ve nötrofilik hava yolu enflamasyonu ile ilişkili yüksek elastaz ve miyeloperoksidaz etkinliği sergiler [54, 71].

Nötrofil elastaz

Azurofilik granüller arasında ve serin proteiniz ailesine ait proteolitik bir enzimdir.[6]. NE esas olarak bakterilere karşı yanıtta görev yapsa da hücre dışı matris yıkımı, mukus bezi hiperplazisi ve yüksek mukus üretimi, sililer atım hızının azalması ve hava yolu epiteline doğrudan hasar da dahil olmak üzere çeşitli zararlı sonuçlara neden olabilir [72]. NE, İL-8 ve MMP-9 gibi çeşitli enflamatuvar kemokinin güçlü bir yukarı düzenleyicisidir ve çeşitli

zararlı etkilerle birlikte nötrofilik bir enflamasyon döngüsünü yol açar [68]. NE, sililer artışı bozar ve solunum yolu müsinlerinin (MUC5AC ve MUC5B) ekspresyonunu artırır, bu da mukosililer klirens yetmezliğine neden olur [73]. Nötrofiller, makrofajlar ve epitel hücreleri tarafından üretilirler [74]. NE, NETlerin en yaygın histon olmayan proteindir [72]. NETlerde nötrofil elastaz, hava yolu epitelinde İL-1 (İL-1 α , İL-1 β) artışına katkıda bulunmaktadır. İL-1 sinyali, ikincil olarak artmış İL-8 ve TNF- α ekspresyonu ile karakterize olan insan bronş epitel enflamatuvar yanıtıdır. Ayrıca İL-8 üretimini uyardığı bilinen bir sitokin grubu olan İL-36 α ve İL-36 γ RNA ekspresyonunu da artırmaktadır [7]. Nötrofil elastaz (NE) gibi salgılandığında hava yolu darlığına, mukus hipersekresyonuna, düz hücrelerinin çoğalmasına ve hava yolu yeniden modellenmesine bağlı nötrofil elastaz aracılığında etkili olduğu düşünülmektedir [6]. NE aktivitesine yanıt olarak, epitel hücreleri ve makrofajlar ayrıca sırasıyla CXCL8 ve lökotrien B4 gibi proenflamatuvar mediatörleri serbest bırakırlar. Bu kemoatraktan üretimini sürdürür ve akciğerde nötrofil akışını ve NE aktivitesini daha da artırır. Astımda, diğer hava yolu hastalıklarında olduğu gibi, yüksek NET oluşumuna, ROS üretimini ve nötrofil fagositozunu azalttığına dair bazı kanıtlar mevcuttur [67]. NE ile ilişkili akciğer obstruktif hastalarında ve astımda mukus salgısından da sorumludur ve nötrofilik enflamasyon gelişiminde İL-1 β yolu ile birlikte kritik bir rol oynar [68]. Qweng ve ark.'nin yaptığı çalışmada nötrofillerin, hem NE'yi serbest bırakarak astımda hava yolu enflamasyonunun alevlenmesine aracılık ettiği hem de NE-spesifik inhibisyonun astımda hava yolu enflamasyonunu hafiflettiği gösterilmiştir [6].

Miyeloperoksidaz (MPO)

Nötrofillerin primer azurofilik granüllerinde ve daha az miktarda monositlerin primer lizozomlarında bulunan bir enzimdir. Doğal bağışıklık sitemiyantında kritik bir role sahiptir. Aktif MPO, hidrojen peroksit ve klorür ile kuvvetli bir mikrobisidal aktivitesinde görev alan enzimatik ve oksidan hipoklorik asit (HOCL) üretir. MPO nötrofil mikrobiosidalde önemli bir rol oynar ve aktif nötrofiller MPO'yu fagolizomlara veya hücre dışına gönderir [70-73, 75]. MPO ve HOCL aşırı üretimi ile kistik fibroz ve kronik obstruktif akciğer enflamasyonu da dahil olmak üzere çeşitli solunum yolu patolojileri arasında güçlü ilişki mevcuttur. Kistik fibroz hastalarında, dolaşımdaki nötrofillerdeki MPO aktivitesi, hava yolu hasarına katkıda bulunan MPO'dan türetilen oksidantlara benzer bir şekilde hem hava yolu obstrüksiyonu hem de balgam üretimi ile ilişkilidir [70] ve astım patojenisine katkıda bulunur.

2.4.7. T lenfositler

Kemik iliğindeki lenfoid kök hücrelerde üretilen T hücreleri, naif CD4⁺T hücrelerin farklı altı tiplerinde farklılaştırılabilir: Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, Th25 Treg (regulatory Tcell) ve Tfh (follicular helper cell), doğal öldürücü T hücreleri ve sitotoksik CD8⁺ T lenfositleri. Her alt tip bağışıklık tepkisinin düzenlenmesinde farklı bir rol oynar [56, 63]. Bu alt-tip T hücreleri astım patogenezinde yer almaktadır [35].

Th1 hücreleri

Naif Th0 hücrelerinde ortamda ASH varlığında, İL-12/ STAT4 yoluyla, İFN- γ /STAT1, İL-2/STAT3 ve güçlü TCR (T cell reseptör) aracılığıyla Th1 hücreler ayrışır [56]. Th1 hücreleri, İFN- γ , İL-2, GM-CSF ve TNF- α gibi sitokinlerin salınımı aracılığıyla hücre içi mikroplara karşı savunmayı yönetir, hücrel immünite yanıtı aktive ederler [56]. T-bet, Th1'in farklılaşması ve İFN- γ güçlü indükleyici için kritik bir transkripsiyon faktörüdür. Çocuk astım hastalarında T-bet polimorfizmi ile hava yolu aşırı duyarlılığının derecesi arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir [76].

Th2 hücreleri

Th2 hücreler uyarıldıklarında İL-4, İL-5, İL-9, ve İL-13 sitokinler sağlayarak parazit ve hücre dışı bakterilere karşı savunmayı yönetirler [44, 77]. Aşırı Th2 yanıtı alerjik enflamasyon veya astıma neden olur [78]. Th2 hücreler ve başlıca İL-9 ve İL-13 gibi sitokinlerin salınmasına neden olarak B hücrelerinden IgE üretimini artırırken, İL-5, eozinofilik farklılaşmayı uyarır, mukus hipersekresyonu, hava yolu aşırı duyarlılığı ve yeniden modellenmesine katkıda bulunur [35]. Naif Th hücrelerin ortamda bulunan ASH hücreleri GATA3 ve İL-4/STAT6 transkripsiyon faktörleri yoluyla aktive ederek Th2'e dönüşür ve aynı zamanda fibroblast, hava yolu epitel ve düz kas hücrelerinden eotoksin de dahil olmak üzere İL-4 ve İL-13 tarafından Th2 kemokin oluşumunu da düzenlenmektedir. Astım patojenisinde önemli bir rol oynar [78].

Th17 hücreleri

Naif T hücrelerden farklılaşmalarında İL-6, TGF- β , sitokinleriyle birlikte STAT3 ve ROR γ t transkripsiyon faktörünü aktive ederek Th17 gelişiminin ve İL-17 eksepresyonunu indükler

[37,79]. Ardından İL-21, Th17 lenfosit proliferasyonu indüklenir, ayrıca İL-23, Th17'nin spesifik interleükinlerini sentezler ve matür Th17 lenfosit fenotipine doğru aktive eder. Bu hücre hücre dışı bakteriler ve mantarlara karşı immün yanıtı yönlendirir, İL-17A, İL-17F, L-22 ve İL-21 üretimini sağlar [80]. İL-17 salınımına, nötrofillerin dokuda aktivasyonu ve akümülyasyonuna neden olur [35]. Ağır ve steroid dirençli nötrofilik astım hastalarında izlenmiştir. Th17 hücreleri hava yolu enflamasyonu, mukus hücre metaplazisi ve düz kas proliferasyonu ve hava yolu yeniden modellenmesine katkı bulunur [80].

Th25

İL-25, İL-17 sitokin ailesinin bir üyesidir. İL-17E olarak da adlandırılır. Deneysel çalışmalarda, İL-25'in intraperitoneal uygulanmasının mukus salınımını artırdığı, hava yolu aşırı duyarlılığı ve epitelium hücrelerinde hiperplazi gelişimini uyardığı bildirilmiştir [79].

Th22 hücreleri

Naif CD4⁺ T hücreleri ortamda TNF- α ve İL-6 bulunduğunda Th22 hücrelerine dönüşürler. Th22 hücre transkripsiyon faktörü aril hidrokarbon reseptörüdür (AHR) İL-22 üreten bir hücredir. Th22, yüksek İL-22 salgısı ve bağışıklık sisteminde farklı yolların düzenlemesi ile alerjik hava yolu hastalıklarının patojenisinde önemli bir rol oynar. Th22, İL-5, İL-13, İL-33 ve TGF- β 1'in aktivasyonu yoluyla proenflamatuar alerjik hava yolu hastalıklarında endişedir. Aynı zamanda Th22, İL-10 üzerindeki etkisi yüzünden hem proenflamatuar sitokinlerin hem de eozinofillerin azalması yoluyla alerjik hava yolu hastalıklarında anti-enflamatuar özelliklere sahiptir [48].

Treg (Regülatör T hücreleri)

Treg hücreleri CD4⁺CD25⁺ FoxP3 transkripsiyon faktörünü eksprese eder, TGF- β ve İL-10 gibi baskılayıcı sitokinler üretir [81]. Treg hücrelerinin ana fonksiyonu bağışıklık yanıtının baskılanmasını sağlamaktır. [5]. Treg hücrelerinin, atopik astımlı hastalarda hem serumda hem de bronko alveolar lavaj sıvısında (BALF, broncho alveolar lavage fluid) alerjene karşı Th2 yanıt olarak baskılı CD4⁺CD25⁺ FoxP3⁺ eksikliğine bağlı olduğu gösterilmiştir [82].

NKT hücreleri

NKT hücreleri, esas olarak kendi antijenlerini ve MHC-benzeri moleküle CD1d tarafından sunulan yabancı lipid antijenlerini tanıyan sınırlı bir TCR ekspresyonu sağlar. Fare modellerinde, NKT hücreleri Th2 ve Th2 olmayan astımın patojenitisine katılır ve indüksiyon hava yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkilidir [59].

$\gamma\delta$ T hücreler

$\gamma\delta$ T hücreleri, dendritik hücrelerine CD1 molekülleri tarafından sunulan küçük organik molekülleri, alkilaminleri ve lipidleri tanır. Astım hastalarında alerjen uygulamasının ardından bronkoalveolar lavaj sıvısında Th2 tipi sitokinleri eksprese eden $\gamma\delta$ T hücrelerinde bir artış olduğu bildirilmiştir. Mürin modellerinde Th2 tipi eozinofilik enflamasyon ve hava yolu aşırı duyarlılığı için gerekli oldukları ve Th2'nin yanıt üzerinde baskılayıcı bir rolü olduğu gösterilmiştir [2, 58].

Foliküler yardımcı T hücreler (TFh)

TFh hücreleri transkripsiyon faktörü Bcl-6 (B cell lymphoma6) ve İL-21 temel sitokindir. Hem çocuk hem de yetişkin astım hastalarında dolaşımdaki TFh hücreleri CXCR5⁺ CD4⁺ düzeylerini anlamlı olarak artırmaktadır. Ayrıca, TFh2 hücreleri ile toplam kan İgE seviyesi arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir. Bu sonuçlar, astım hastalarında dolaşımdaki CXCR5⁺CD4⁺TFh hücrelerinin germinal merkez İgE üretimini desteklediğini göstermektedir [83].

CD8⁺T hücreleri (Sitotoksik T hücreler)

Bazı çalışmalarda astım hastalarının hava yollarında İL-4 ve İL-5 eksprese eden CD8⁺T hücrelerinin varlığı bildirilmiştir. Alerjik hava yolu hastalığı murin modelinde CD8⁺ hafıza T hücrelerin, hava yolu aşırı duyarlılığını ve Th2 enflamasyonunu azaltabildiği saptanmıştır. Bu nedenle, hava yolu CD8⁺ hafızasının Th2 yanıtın gelişimini frenlenmesinde bir rol oynamaktadır [2].

2.4.8. B hücreleri

Atopik astımda önemlidir çünkü IgE üretirler. İL-5 ve B hücresi aktive edici faktör, B hücresinin hayatta kalmasını destekler. İL-4 veya İL-13'ün etkisi altında, B hücrelerinin, genellikle bölgesel lenf bezleri içinde, IgE üretimi için aktive edilmesi gereken T hücrelerine bağlanması gerekir. Salgılanan IgE, öncelikle yüksek afiniteli FCε reseptörüne mast hücresi ve bazofiller aracılığıyla bağlanır ve aeroalerjen çapraz etkileşim bu hücrelerin aktivasyonuna ve mediatörlerin salgılanmasına neden olur [35].

2.5. Astımda Enflamatuvar Mediyatörler

Astım patojenisiyle ilişkili çok sayıda mediyatör görev yapmaktadır, bunların hava yolunda görülen kompleks enflamasyon yanıtından sorumlu oldukları artık bilinmektedir. Astım patojenisinde rol alan mediyatörler histamin, prostaglandin, PAF, kinin, adenosinin, endotelinler, kemokinler, LTC₄, LTD₄ ve LTE₄ gibi sistenil lökotrienler ve nitrik oksitir ve bunların bronkokonstrüktör, plazma eksüdasyonu, vazodilatör, mukus salgılanması, AHR ve yapısal değişiklikler üzerinde etkileri bildirilmiştir [34].

2.5.1. Sitokinler ve astım ilişkisi

Sitokinlerin immün sistem hücrelerinden eozinofiller ve T lenfositlerin ana kaynağı olduğu kabul edilmektedir, ancak epitel, endotel, hava yolu düz kas hücreleri ve fibroblastları da hava yolu yapısal hücrelerinde de üretilmekte ve salgılanmaktadır. Astım patojenisinde birçok sitokin önemli rol oynamaktadır. Bu sitokinler arasında Th1 hücreleri tarafından üretilen sitokinler (İL-2, İL-12 ve İFN-γ), Th2 hücreleri (İL-4, İL-5, İL-9, İL-13, İL-22, İL25), veya T-düzenleyici hücre sitokinleri (TGF-β ve İL-10) ve Th17 hücreleri (İL-17A, İL-17F), hücre arası etkileşimlerde ve humoral immünitinin düzenlenmesinde rol oynarlar. Alerjik enflamasyonda Th1 ve Th2 sitokinleri arasında dengesizlik oluşur. Ayrıca Th17 aracılı sitokin yanıtının astım immüno-biyolojisinde bir rol oynadığı gösterilmiştir [1].

İFN-γ

İFN-γ temel olarak Th1 hücreleri tarafından salgılanır; aktive edilmiş makrofajlar tarafından salgılanan IL-12 tarafından aktive edilen; Th1 ve M1 makrofajları arasındaki sinerjiyi yansıtır. Ayrıca, bu sinerji, makrofaj molekülleri CD80/CD86 ve CD40'ın sırasıyla T

hücrelerinin CD28 ve CD40L ile bağlanması yoluyla ortaya çıkar [64]. İFN- γ be CXCL10 ekspresyonu indüklenir, bunda hem İFN- γ hem de CXCL10 kalıcı Tip 1 enflamasyon önemli bir rol oynar. Yapılan çalışmalarda yüksek doz kortikosteroid tedavisinde, şiddetli astımlıların %50'sinin BAL hücrelerinde ve ayrıca şiddetli astım modeline maruz kalan farelerin hava yolunda İFN- γ seviyeleri ile yakından ilişkili yüksek CXCL10 mRNA seviyeleri bildirilmiştir [39]. İFN- γ ve Th1 hücrelerinin şiddetli astımda önemi kortikosteroid tedavisine direnç ile ilişkilidir [63].

İL-4, İL-13 ve İL-5

Th2 hücreler, mast hücreler, eozinofil ve bazofiller tarafından üretilir. İL-4 ve İL-13 tarafından indüklenir ve düz kas, fibroblast ve hava yolu epitel hücrelerinden eotaksin Th2 kemokin üretir. Mukus oluşumunda ve hava yolu aşırı duyarlılığında, hava yolu enflamasyonunun gelişiminde çok önemli sitokinlerdir ve alerjik astım patojenisinde önemli bir rol oynarlar [78]. Eozinofil ve B hücrelerinin aktivasyonu ayrıca B hücrelerinden IgE sentezini de indükler [35]. İL-5, eozinofiller, mast hücreleri, Natural Killer (NK) hücreleri, epitel hücreleri, CD4⁺ ve CD8⁺ T hücreleri gibi hematopoietik olmayan hücreler tarafından üretilmektedir. İL-5, eozinofil gelişiminde, yaşamını sürdürmesinde ve kemoatraktanda önemli bir rol oynar. Astımlı hastaların hava yollarında T lenfositler tarafından salgılanır ve astım hastalarında balgam eozinofil sayısını artırır. İL-5'in astımda anti-İL-5 (mepolizumab) ile blokajı, eozinofilik enflamasyonu ve hava yolu aşırı duyarlılığını anlamlı oranda azaltır [84].

TGF- β

Pediyatrik astımın şiddeti ve subepitelyal fibrozisin derecesinde önemli bir rol oynar. TGF- β , TGF- β , Trombosit Türevli Büyüme Faktörü (PDGF, Platelet derived Growth Factor) ile birlikte astımda hava yolu yeniden modellenmesinin bir belirteci olarak kabul edilir. Enflamasyon sırasında T hücrelerinin etkisini modüle eder [84].

İL-17

İL-17, pleotropik enflamatuvar bir sitokindir ve bazı proenflamatuvar sitokinleri ve kemokinleri uyarak nötrofil göçüne neden olur, bunun sonucunda enflamatuvar

hastalıkların patojenisinde etkili bir rol oynar [42, 85]. İL-17 sitokin ailesinde farklı sınıf sitokinler, İL-17A, İL-17B, İL-17C, İL-17D, İL-17E (İL-25) ve İL-17F bulunmaktadır. İL-17 ailesi içinde en yüksek homolojiyi İL-17A ve İL-17F sergilemektedir [85] ve protein düzeyleri ~%56 benzerlik gösterir [86]. İL-17'nin, TNF- α , İL-1 β , İL-6, İL-8/ CXCL8, G-CSF üretimini uyararak nötrofil göçüne ve nötrofil aracılı enflamasyona yanıtı düzenlediği belirlenmiştir [54, 85]. Ayrıca nötrofil granülünde bulunan elastaz ve miyeloperoksidaz aktivitesini indükler [54, 87]. İL-17 bronşial epitel hücrelerinden üretilen İL-6 ve İL-8'i indükler. İL-17A ve İL-17F düzeyleri astım hastalarının hava yolundaki aşırı semptomlar ile orantılıdır [87]. Obez astım hastalarında İL-17 seviyesi ile nötrofil aktivasyonu arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur ve nötrofil astımda kortikosteroid direnci ve astım atakları kötüleştirmektedir [88] ve bu şiddetli astım hastalarında hafif ve orta derecede astım hastalarına göre daha yüksektir [49]. İL-17A, İL-17F gibi sitokinlerin etkisiyle profibrotik sitokin ve ekstrasellüler matris proteininin üretimini sağlar ve hem hava yolu enflamasyonundan hem de hava yollarının yeniden modellenmesinden sorumludur. Şiddetli astım hastalarının hava yolunda bulunmaktadır [4, 87]. Astım hastalarında, glukokortikoid duyarsızlığı, glukokortikoid reseptör- β (GR- β) izoformunun aşırı ekspresyonu ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda, normal bireylere göre astımlılardan alınan bronşiyal biyopsilerde GR- α ekspresyonunda simültane azalma ile artan İL-17A ve İL-17F ekspresyonu gösterilmiştir. Hem İL-17A, hem de İL-17F tarafından stimülasyona yanıt olarak astım hastalarının hava yolu epitel hücrelerinde GR- β ekspresyonun indüklenmesi ve steroid direncine katkıda bulunabilir [4, 89]. İL-17 glukokortikoid reseptöründeki düzensizlik aracılığıyla steroid direncindeki rolünden dolayı obez bireylerde yukarı düzenlendiği gösterilmiştir, bu nedenle obezite ve enflamasyonla ilişkilendirilmiştir. İL-17'nin varlığı obezitede klinik astım fenotipinin önemli belirleyicilerinden biridir. Obez hastalarda astım gelişme riski daha yüksektir ve glukokortikoid ile astım tedavisine daha az yanıt verirler [4, 89].

2.5.2. İL-17A ile astım arasındaki ilişki

İL-17A'nın α -düz kas aktin ekspresyonunu artırdığı [4], fenotipik plastistenin modülasyonu yoluyla düz kas hava yolu yeniden modellenmesine aracılık ettiği gösterilmiştir. Fenotipik plastisite, fenotipe özgü genlerin ekspresyonunda değişiklik gerektiren proliferatif ve kontraktıl durumlar arasındaki hücresel maturasyonu geri dönüştüren bir süreçtir. İL-17A, düz kas hava yolu yeniden modellenmesine katkıda bulunmak amacıyla çeşitli immün faktörlerle, özellikle TGF- β ile etkileşir [86]. Epitel hücrelerindeki değişikliklerle ilgili bir

çalışmada, İL-17A'nın, epidermal büyüme faktörü reseptörünü sinyalleyerek, hava yolu epitel hücreleri tarafından GM-CSF üretilmesine yol açabileceği gösterilmiştir. Diğer çalışmalarda, İL-17A'nın bronşiyal epitel hücrelerinde müsin geni (MUC5B ve MUC5AC) ekspresyonunu uyardığı ve vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) akciğerde aktivasyonunun fibroze ve geri dönüşü olmayan hava yolu yeniden modellenmesine yol açtığı gösterilmiştir [90].

TNF- α ve İL-17 kombinasyonu solunum epitelinde daha yüksek konsantrasyonda İL-8 salınımını indüklemektedir. Her iki sitokin de birbirini uyarmada pozitif geribildirim rolü oynar [90].

2.5.3. İL-17F ile astım arasındaki ilişki

İL-17F aktif CD4⁺Th hücreleri, bazofiller ve mast hücrelerinde eksprese edilir. Ayrıca hafıza CD4⁺T hücreleri, CD8⁺ T hücreleri, $\gamma\delta$ T hücreleri, NKT hücreleri ve B hücreleri gibi birçok hücre tipi tarafından üretilmektedir [92]. İL-17F akciğer dokusunda eksprese edilir ve yüksek ekspresyonu astım hastalarının hava yolunda belirlenmiştir. İL-17F sadece bronş epitel hücrelerini değil, endotel hücreleri, hava yolu düz kas hücreleri ve fibroblastlar gibi yapısal akciğer hücrelerini de uyabilir. Astımla ilişkili sitokinleri, kemokinleri ve adezyon moleküllerini indükleyebilir. İL-17F, alerjik hava yolu enflamasyonunda ve yeniden modellenmesinde önemli enflamatuvar hücreleri olan İL-1 β , İL-6, İL-8 ve büyüme ile ilgili onkogen (GRO α , growth related oncogene) ve makrofaj enflamatuvar protein 1 (MIP-1 β) ekspresyonunu indükleyen en güçlü sitokindir [92]. Ayrıca İL-17F, hava yolu nötrofilik enflamasyonunda da rol oynamaktadır. Hava yolu nötrofili ile şiddetli astım arasında bir ilişki belirlenmiştir. İn vitro çalışmalarda, İL-17'nin, nötrofiller için önemli kemoatraktan faktörlar olan İL-8, ENA-78 ve GRO α gibi C-X-C kemokinlerini de indükleyebildiği gösterilmiştir. İL-17F, patolojik astım süreçlerinde önemli bir rol oynamaktadır. Fare hava yolu modellerinde, antijen uygulamasında İL-17F'nin aşırı ekspresyonu, goblet hücre hiperplazisinin indüklenmesine ve müsin gen ekspresyonuna neden olmaktadır. İL-17F ayrıca astımda aşırı mukus salgılanmasına önemli bir katkıda bulunabilir [3]. Ek olarak, İL-17F'nin bronş epitel hücrelerinde profibrotik sitokinleri ve IGF-I'yi indüklediği bildirilmiştir [93]. İL-17F'nin endotel hücrelerinde TGF- β ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir. TGF- β , profibrotik bir sitokindir ve fibrozde gözlenen hücre dışı matris

değişikliklerinde rol oynamaktadır [91]. Özellikle İL-17F tarafından indüklenen CCL20, CCR6 yoluyla Th17 aracılı hava yolu enflamasyonunu artırabilir [91].

İL-36

Süper İL-1 ailesi üyelerinden İL-36 α , İL-36 β , İL-36 γ ve İL-36Ra, daha önce sırasıyla İL-1F6, İL-1F8, İL-1F9 ve İL-1F5 olarak adlandırılmıştır. İL-36 α , İL-36 β , İL-36 γ , İL-36 reseptör agonistiyken, İL-36Ra ve İL-36 reseptör sinyal aktivasyonu antagonistidir [93]. İL-36, İL-36 reseptör aracılığı ile dendritik hücreleri aktive etmekte ve polarize Th hücrelerin yanıtında önemli bir rol oynamaktadır [93]. NF- κ B ve mitogen aktif proteinkinaz (MAPK) aktivasyonunu indüklemektedir [52]. NF- κ B DNA transkripsiyonunu, sitokin üretimini, hücrelerin sağ kalmasını kontrol eden bir protein kompleksidir, ayrıca İL-36R ekspresyonunu ve İL-12, İL-23 yanı sıra İL-1 β , TNF- α , İL-6, CXCL3, CXCL1 ve GM-CSF salınımını aktive ettiği gösterilmiştir. Bu sitokinler ve kemokin, Th1 ve Th17 proliferasyonunu uyarabilir [94]. İL-36R, bronşiyal epitel, alveolar makrofaj [94] keratinosit, dendritik hücreler, monosit ve CD4⁺ de dahil olmak üzere çeşitli immün hücrelerinde eksprese edilir. İL-36 bir pro enflamatuar sitokindir, aktivasyonu insan akciğer fibroblastından ve bronşiyal epitel hücrelerinde İL-6 ve CXCL8 kemokin üretimini artırır ve akciğerde nötrofil birikimini ve aktivasyonunu sağlar [9]. İL-36, viral enfeksiyon, sigara ve enflamatuar sitokinlere, ev tozu uyarımı gibi streslere yanıt olarak bronşiyal epitel hücreleri tarafından salgılanarak nötrofil infiltrasyonuna katkı sağlar. Aynı zamanda Th1 ile Th17 arasında köprü görevi görmektedir [84] İL-36 salınımı, epitel hücrelerinde hiperplazi, hava yolu hiperaktivitesi ve aşırı mukus sekresyonu ile sonuçlanır [94]. İL-36 γ ve İL-36 α , yağ dokusunda da eksprese olan proenflamatuar sitokinlerdir, ancak İL-36 α ekspresyonu daha aşırıdır ve adiposdan İL-6 ve İL-8 üretimini ve nötrofil akümülyasyonunu indüklemektedir. İL-36 γ üzerine bir çalışmada, bronşiyal epitel hücrelerinin İL-1, TNF- α , İL-17 gibi proenflamatuar sitokinlerle stimülasyonu sonucunda İL-36 γ ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. İL-36'nın, insan akciğer fibroblastında İL-6, İL-8 ve Th17 kemokin CCL20'yi indüklediği gösterilmiştir. Ayrıca İL-36 γ viral ve pulmoner enfeksiyonlara karşı sitokinin konak savunmasında rol aldığı gösterilmiştir [8]. Diğer bir çalışmada, astım hastalarından alınan bronşiyal epitel hücrelerinde İL-36 γ 'nın mRNA ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir [8]. Ayrıca, makrofaj ve monositler İL-36'yı eksprese etmektedir. Buna göre makrofajlar ve monositler İL-36 sitokinlerinin bir kaynağıdır [85]. Yeni bir çalışmada, İL-36 seviyesinin eozinofilik hava yolu enflamasyonu olan hastalarda, nötrofilik hava yolu

enflamasyonu olan hastalardan daha düşük olduğu, ayrıca İL-36 ve İL-23'ün bunun üzerinde bir etkisi olduğu gösterilmiştir. İL-36'nın astımda daha çok nötrofilik aktivasyon fenotipini daha çok artırdığı gösterilmiş olsa da bu konuda yeterli sayıda çalışma yapılmamıştır [94].

İL-36 Reseptörü antagonist (İL-36Ra)

Yeni tanımlanan antienflamatuar faktörler olan İL-36Ra, İL-36 α , İL-36 γ ve İL-36 β sitokin antagonistleridir. İL-36Ra, İL-36R'ye bağlanarak NF-kB yolağını inhibe eder. Proenflamatuar sitokinlerin salgılanması İL-1 β , İL-6, İL-17 ve TNF- α 'da İL-13Ra proteini tarafından inhibe edilir, böylece İL-36Ra proenflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu baskılamış olur. İL-36 yolunun aktivasyonunu baskılayarak astımda hava yolu enflamasyonunu azaltır [52]. İL-36Ra'nın, astım hastalarının PBMC'lerinde ve balgam hücrelerinde proenflamatuar faktör ekspresyonunu anlamlı olarak inhibe ettiği in vitro çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca İL-36Ra düzeyinin astım hastalarında sağlıklı kontrollara göre anlamlı olarak düşük olduğu bildirilmiştir [52]. Çocuklarda nadir görülen bir hastalık olan İL-36Ra eksikliği şiddetli sistemik enflamasyon semptomlarına neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda İL-36Ra ve İL-36R'nin İL-36 inhibisyonu aracılığıyla ilgili hastalıkların tedavisi potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir [52].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Çocuk İmmünoloji ve Alerji bilim dalı Polikliniği'ne rutin muayene için başvuran, daha önce Global Initiative For Asthma (GINA) kriterlerine göre astım tanısı almış ve grup I obez astım hastası ve grup II obez olmayan astım hastası olarak iki gruba ayrılan, 6-17 yaş arası bireylerle gerçekleştirilmiştir. Hasta grubu ile benzer yaş grubunda gönüllü olarak çalışmaya katılan GÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran hiçbir kronik hastalığı ve obezitesi olmayan bireyler grup III (kontrol grubu) olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Olgulardan venöz kan ve tükürük örnekleri alınmıştır. Örnekler Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı'nda Eppendorf tüplere alınarak analiz zamanına kadar -80 derecede saklanmıştır.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı 13/1/2020 tarihinde alınmıştır. Çalışmaya gönüllü olarak katılan bireylere çalışma hakkında gerekli bilgi ayrıntılı bir şekilde anlatılmış, velilerden bilgilendirmiş onam formu alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- Astım tanısı
- 6-17 yaş aralığında olma

Çalışma dışlama kriterleri

- Atopi
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- Kistik fibrozis
- Hava yolunda yabancı cisim varlığı
- Kalp yetmezliği
- Gastro özofageal reflü

3.2. Etik Kurul Onayı

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı 13/1/2020 tarihinde alınmıştır. Çalışmaya gönüllü olarak katılan bireylere çalışma hakkında gerekli bilgi ayrıntılı bir şekilde anlatılmış, velilerden bilgilendirmiş onam formu alınmıştır. Şubat 2020 ile Ocak 2021 arasında GÜTF İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı'na 11 aydan uzun süredir astım hastası olarak başvuran bireyler taranmış obez ve obez olmayan astım hastalığı tanısı alan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 42 astımlı hasta ve 24 sağlıklı gönüllü birey çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3. Tez Çalışmasının Finansman

Gazi Üniversitesi Rektörlüğü ve Libya Devleti Akademik Ataşeliği arasında akademik ve bilimsel işbirliği kapsamında düzenlenen ek protokol. Türkiye Cumhuriyeti Gazi Üniversitesi ve Libya Devleti Akademik Ataşeliği tarafından 15.09.2015 tarih imzalanan karşılıklı dostluk, akademik araştırma ve eğitim işbirliğinin ayrıntıları işbu ek protokolle belirlenmiştir (EK-2).

3.4. Çalışmada 3 Grup Yer almaktadır

Grup 1: 20 obez astım tanılı bireyler (8 kız, 12 erkek).

Grup2: 22 obez astım tanılı bireyler (10 kız ,12 erkek).

Grup 3: Sağlıklı kontrol grubu (14 kız ,10 erkek- toplam 24).

Hasta gruplarının ayrıntılı fizik muayeneleri, deri alerji testi yapılmış, vücut ağırlıkları, boy uzunlukları ölçülmüştür.

Çalışmaya katılan hastaların yaşı, cinsiyeti, astımın başladığı yaş, evde sigara kullanımı (baba, anne, diğer), ve annenin gebelikte sigara kullanımı, olgu rapor formu ile yüz yüze görüşmede belirlenmiştir.

3.5. Astım Kontrol Testi (AKT)

Kontrol grubunda olmayan hastalar Astım kontrol testi ile belirlenmiştir. 4-11 yaşlarındaki hastalara uygulanan test 1-5 arasında puanlanmıştır. Bu testte maksimum puan 27'dir ve

20'den yüksek toplum skor astımın kontrol altında olduğunu, 19 veya altında bir puan kontrol altında olmadığını göstermektedir. 12 yaş ve üzerindeki bireylere uygulanan test toplam 5 sorudan oluşmaktadır. Her soru 1-5 arasında puanlanmaktadır ve minimum puan 5, maksimum puan 25 olarak belirlenmiştir. 25 puan alan hastaların astımı tam kontrol altında, 20-24 puan tam kontrol altında değil, 20 puanın altındaki ise kontrolsüz olarak kabul edilmiştir. Çalışmaya katılan sağlıklı çocuklara bu test uygulanmamıştır.

Astımlı çocuklarda astım kontrol düzeylerini belirlemek amacıyla kullanılmıştır. AKT formları Şekil 3.1 ve 3.2'de verilmiştir.

1. Bugün astımın nasıl?				PUAN		
 0 Çok kötü	 1 Kötü	 2 İyi	 3 Çok iyi	☐		
2. Koşarken, egzersiz veya spor yaparken astım seni ne kadar rahatsız ediyor?						
 0 Çok fazla rahatsız ediyor, istediğim şeyleri yapamıyorum	 1 Rahatsız ediyor, bundan hoşlanmıyorum	 2 Biraz rahatsız ediyor, ama önemli değil	 3 Rahatsız etmiyor	☐		
3. Astımın nedeniyle öksürür müsün?						
 0 Evet, her zaman	 1 Evet, çoğu zaman	 2 Evet, bazen	 3 Hayır, hiçbir zaman	☐		
4. Astımın nedeniyle geceleri uyanır mısın?						
 0 Evet, her zaman	 1 Evet, çoğu zaman	 2 Evet, bazen	 3 Hayır, hiçbir zaman	☐		
Lütfen aşağıdaki soruları kendiniz cevaplayınız.						
5. Son 4 hafta boyunca, çocuğunuz kaç gün gündüzleri astım belirtilerinden herhangi birini yaşadı?						
 5 Hiçbir gün	 4 1-3 gün	 3 4-10 gün	 2 11-18 gün	 1 19-24 gün	 0 Her gün	☐
6. Son 4 hafta boyunca, çocuğunuz kaç gün astım yüzünden gündüzleri hırıltılı soludu?						
 5 Hiçbir gün	 4 1-3 gün	 3 4-10 gün	 2 11-18 gün	 1 19-24 gün	 0 Her gün	☐
7. Son 4 hafta boyunca, çocuğunuz kaç gün astım yüzünden geceleri uyanı?						
 5 Hiçbir gün	 4 1-3 gün	 3 4-10 gün	 2 11-18 gün	 1 19-24 gün	 0 Her gün	☐

Şekil 3.1. (4-11 yaş) arasına uygulanan Astım Kontrol Testi

Astım Kontrol Testi™ (AKT)						PUAN				
1. Son 4 haftada astımınız sizin işte, okulda veya evde yapmak istediklerinizi ne kadar etkiledi?										
Tamamen	1	Çoğunlukla	2	Bazen	3	Nadiren	4	Hiçbir zaman	5	
2. Son 4 hafta süresince, ne kadar sıklıkla nefes darlığı hissettiniz?										
Günde bir kezden fazla	1	Günde bir kez	2	Haftada 3-6 kez	3	Haftada 1 veya iki kez	4	Hiçbir zaman	5	
3. Son 4 hafta süresince, astım şikayetleriniz (hışıltı, öksürük, nefes darlığı, göğüste sıkışma veya ağrı) kaç kez gece veya sabah sizi normal kalkış saatinizden önce uyandırdı?										
Haftada en az 4 gece	1	Haftada 2-3 gece	2	Haftada bir kez	3	Bir veya iki kez	4	Hiçbir zaman	5	
4. Son 4 hafta süresince rahatlatıcı inhaler cihazınızı veya Salbutamol türü nebulizer cihazınızı kaç kez kullandınız?										
Günde 3 kez veya daha sık	1	Günde 1 veya 2 kez	2	Haftada 2 veya 3 kez	3	Haftada 1 kez veya daha az	4	Hiçbir zaman	5	
5. Son 4 haftadaki astım kontrolünüzü nasıl değerlendirirsiniz?										
Hiç kontrol altında değil	1	Zayıf düzeyde	2	Bir dereceye kadar	3	İyi düzeyde	4	Tamamen kontrol altında	5	
Hasta Toplam Puanı										

Şekil 3.2. (12 yaş) üzerine uygulanan Astım Kontrol Testi

3.6. Vücut Kitle İndeksinin Hesaplanması

Obez, obez olmayan astım hastası ve kontrol grubundaki bireylerin boy ve ağırlık ölçümleri gerçekleştirilmiş, VKİ'leri $[Ağırlık (kg) / Boy (m^2)]$ hesaplanmıştır ve DÖS referans değerlerine göre z skorları belirlenmiş, persantil tablolar kullanılmıştır. Çalışma grubu, persantil değeri VKİ, cinsiyet ve yaşa göre ≥ 95 persantil olanlar obez, 85-95 fazla kilolu ve ≤ 85 olanlar normal olarak değerlendirilmiştir.

3.7. Deri Testleri

Çalışma grubundaki bireylerin atopik olup olmadığını belirlemek amacıyla deri prik testi uygulanmıştır ve pozitif sonuç verenler çalışmaya alınmamıştır. Kontrol grubunda herhangi bir atopi hikayesi görülmemiştir.

3.8. Örneklerin Alınması, İşlenmesi ve Saklanması

3.8.1. Kan örneklerinin toplanması

Çalışmaya katılan tüm çocuklardan, 5cc venöz kan ve tükürük örnekleri alınmıştır. Kan örnekleri alındıktan 30 dakika sonra 2000 devirde 20 dakika santrifüj edilmiş, ayrılan serum

örnekleri 3 Ependorfa aktarılmış, çalışma gününe kadar -80 derecede derin dondurucuda saklanmıştır. Çalışma gününde bu serum örnekleri oda sıcaklığına getirilmiş ve çözündükten sonra ELISA yöntemi ile İL-17A, İL-17F, İL-36 α , İL-36 γ , İL-36Ra, leptin ve MPO düzeyleri ölçülmüştür.

3.8.2. Tükürük örneklerinin toplanması

Örnek alınacak hastalardan hiçbir şey yiyip içmemiş olarak kliniğe gelmeleri, yarım dakika boyunca temiz suyla ağızlarını çalkalamaları istenmiştir. Daha sonra 3 dakika boyunca yutkunmayarak, ağızlarında biriken tükürüğü verilen 15ml'lik tübe aktarmaları istenmiştir. Toplanan tükürük örnekleri 1000 devride 20 dakika santrifüj edilerek ependorflara aktarılmış, çalışma gününe kadar -80 derecede saklanmıştır. Çalışma günü bu tükürük örnekleri oda sıcaklığına getirilip çözündükten sonra ELISA yöntemi ile Nötrofil elastaz düzeyleri ölçülmüştür.

3.9. Laboratuvar Çalışmaları

Mediyatör seviyelerinin ölçümü

Mediyatör seviyelerinin ölçümü İmmünoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır.

3.9.1. İL-17A tayini

İnterlökin İL-17A konsantrasyonu sandviç ELİSA Kiti (MyBiosource Cat.No MBS163815 Human Interleukin 17A ELISA kit) ile üretici firma prosedürlerine uygun olarak çalışılmıştır.

İL-17A düzeyi için kitin

- Linear ölçüm aralığı: 5-1000 ng/L,
- Minimum ölçülebilir düzeyi: 2.38ng/L olarak ayarlanmış,

Sonuçların hesaplanması amacıyla noktadan noktaya grafik çizilmiştir.

3.9.2. İL-17F tayini

İnterlökin İL-17F konsantrasyonu sandviç ELİSA kiti (MyBiosource Cat.No MBS163815 Human İnterleukin 17F ELİSA kit) ile, üretici firma prosedürlerine uygun olarak çalışılmıştır.

İL-17F düzeyi için kitin

- Linear ölçüm aralığı: 2-80pg/mL
- Minimum ölçülebilir düzeyi: 1.0pg/mL olarak ayarlanmış,

Sonuçların hesaplanması amacıyla noktadan noktaya grafik çizilmiştir.

3.9.3. Leptin tayini

Leptin düzeyleri sandaviç ELISA kiti (ElabscienceCat.No: E-EL-H6017 Human Leptin ELISA kit) ile üretici firma prosedürlerine uygun olarak çalışılmıştır.

Leptin düzeyi için kitin

- Linear ölçüm aralığı: 15.63-1000 pg/mL
- Minimum ölçülebilir: 9.38 pg/mL olarak ayarlanmış,

Sonuçların hesaplanması amacıyla noktadan noktaya grafik çizilmiştir.

3.9.4. İL-36 α tayini

İL-36 α konsantrasyonu sandviç ELISA kiti (MyBiosource Cat No: MBS760191 Human İnterleukin-36 alpha ELISA kit) ile üretici firma kit prosedürlerine uygun olarak çalışılmıştır.

İL-36 α düzeyi için kitin

- Linear ölçüm aralığı: 15.63-1000 pg/mL
- Minimum ölçülebilir düzeyi: 9.38pg/Ml olarak ayarlanmış,

Sonuçların hesaplanması amacıyla noktadan noktaya grafik çizilmiştir.

3.9.5. İL-36 γ

IL-36 γ konsantrasyonu sandaviş ELISA kiti (MyBiosource Cat No: MBS765620 Human İnterleukin-36 gamma ELISA kit) ile üretici firma kit prosedürlerine uygun olarak çalışılmıştır.

İL-36 γ düzeyi için kitin

- Linear ölçüm aralığı: 31.2- 2000pg/mL
- Minimum ölçülebilir düzeyi: 18.75pg/Ml olarak ayarlanmış

Sonuçların hesaplanması amacıyla noktadan noktaya grafik çizilmiştir.

3.9.6. İL-36 Ra tayini

Hassas bir ölçüm için çift kit kullanılmıştır. IL-36Ra düzeyinin ölçümünde

Sandviç ELISA yöntemi kullanılmıştır. Birinci kit (MyBiosource Cat.No. MBS1606429

Human IL-36 Receptor Antagonist Protein ELISA kit) üretici firma

Prosedürlerine uygun olarak çalışılmıştır.

İL-36Ra düzeyi için kitin

- Linear ölçüm aralığı: 3-900 ng/L
- Minimum ölçülebilir düzeyi: 1.35 ng/L olarak ayarlanmış,

Sonuçların hesaplanması amacıyla noktadan noktaya grafik çizilmiştir.

3.9.7. İL-36RN tayini

İL-36RN tayini için ikinci kit (Elabscience Human IL36RN, Interleukin 36 Receptor

Antagonist protein ELISA kit) üretici firma kit prosedürlerine uygun olarak çalışılmıştır.

İL-36RN düzeyi kitini

- Linear ölçüm aralığı: 15.63-1000pg/mL
- Minimum ölçülebilir düzeyi: 9.38pg/mL olarak ayarlanmış,

Sonuçların hesaplanması amacıyla noktadan noktaya grafik çizilmiştir.

3.9.8. Miyeloperoksidaz tayini (MPO)

MPO düzeyi sandviç ELISA yöntemi ile (My Biosource

Cat.No: MBS3801319 Human MPO ELISA kit) üretici firma kit prosedürlerine uygun olarak ölçülmüştür.

MPO düzeyi için kitin

- Linear ölçüm aralığı: 0.5-3ng/mL
- Minimum ölçülebilir düzeyi: 0.1ng/mL olarak ayarlanmış

Sonuçların hesaplanması amacıyla noktadan noktaya grafik çizilmiştir.

3.9.9. Nötrofil elastaz

Tükürük nötrofil elastaz konsantrasyonu sandaviç ELISA kiti

(MyBiosource Human ELANE ELISA kit) ile üretici firma kit prosedürlerine uygun olarak çalışılmıştır.

NET Elastase düzeyi için kitin

- Linear ölçüm aralığı: 0.313-20ng/mL
- Minimum ölçülebilir düzeyi: 0.188 ng/mL olarak ayarlanmış,

Sonuçların hesaplanması amacıyla noktadan noktaya grafik çizilmiştir.

3.10. İstatistiksel Analiz

Çalışma verilerinin istatistiksel analizinde IBM SPSS versiyon 20 yazılımı kullanılmıştır. Kategorik ölçümler ile sayı, ortalama $\pm$ standart sapma, minimum ve maksimum değerleri belirlenmiştir.

Gruplar arası karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ve Ki-kare veya Fisher kesin ki-kare testleri ile gerçekleştirilmiştir.

Gruplar arasındaki ilişkilerin analizi Pearson korelasyon analizi ile gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel kararlarda $p \leq 0.05$ değeri anlamlı farklılığın bir göstergesi olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışma Şubat 2020- Ocak 2021 tarihleri arasında GÜTF Çocuk sağlığı ve hastalıkları, çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı'na başvuran daha önce astım tanısı almış 42 astım olgusu ve aynı tarihlerde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran obez ve solunum hastalığı öyküsü olmayan 24 olgudan oluşan kontrol grubu ile yürütülmüştür.

4.1. Sosyodemografik Özellikler

4.1.1. Çalışmaya alınan olguların cinsiyete göre dağılımı

Çalışmaya alınan olguların cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde, obez astım hastası grubundaki 20 olgunun 12'si (%60) erkek, 8'i (%40) kızlardan oluşmaktaydı. Obez olmayan astım hastası grubundaki 22 olgunun 12'si (%54,55) erkek, 10'u (%45,45) kızlardan oluşmaktaydı. Sağlıklı kontrol grubundaki 24 (%100) olgunun 10'u (%41,67) erkek, 14'ü (%58,33) kız idi. Çalışma, gruplarının cinsiyete göre dağılımı Çizelge 4.1'de sunulmuştur.

Çizelge 4.1. Çalışmaya alınan olguların cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Gruplar		
	Obez astım hastası	Obez olmayan astım hastası	Sağlıklı kontrol
Erkek	12 (%60)	12 (%54,55)	10 (%41,67)
Kız	8 (%40)	10 (%45,55)	14 (%58,33)

4.1.2. Çalışmaya alınan olgularının sosyodemografik özelliklerine göre dağılımı

Çalışmaya katılan olguların dağılımı incelendiğinde, ortalama yaş $9,72 \pm 3,11$ (min: 6, maks:17), ortalama vücut ağırlığı $37,04 \pm 15,63$ kg (min:18 maks: 100), ortalama boy uzunluğu $1,38 \pm ,16$ m (min: 1,20 maks: 1,87), ortalama VKİ $18,67 \pm 4,11$ kg/m² (min: 12, maks: 29,4), ve ortalama persentil $60,65 \pm 32,41$ (min: 1, maks: 99) olarak bulunmuştur. Gruplara göre olguların antropometrik özellikleri Çizelge 4.2'de sunulmuştur. Sağlıklı grupta yaş ortalaması, obez ve obez olmayan astım hastası gruplarından anlamlı şekilde farklı bulunmamıştır ($p=0,161$). Obez astım hastası ve obez olmayan astım hastası gruplarının yaş ortalaması arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($P=0,909$). Obez astımlı olguların, obez olmayan olguların ve sağlıklı kontrollerin yaş ortalamalarının birbirine yakın olduğu gözlenmiştir. Çalışmaya alınan olgularının VKİ'lerine bakıldığında, obez astımlı grup, obez olmayan astımlı grup ve sağlıklı kontrol

grup arasında anlamlı bir fark saptanmıştır (**p <0,001). Obez astımlı olgular, obez olmayan astımlı ve sağlıklı kontrol olgular arasında persantil değerleri anlamlı olarak farklı bulunmuştur (**p <0,001).

Çizelge 4.2. Çalışmaya alınan olguların sosyodemografik özelliklerinin ikili karşılaştırılması

		Obez astımlı (N=20)	Obez olmayan astımlı (N=22)	Sağlıklı kontrol (N=24)	P*	P**	P***
Yaş (Yıl)	Ortalama	9,10	9,27	10,64	0,909	0,161	0,161
	SS	2,68	3,07	3,37			
	Min-Maks	6-17	6-17	7-17			
Kilo (Kg)	Ortalama	45,28	30,28	36,38			
	SS	19,02	10,70	13,56			
	Min-Maks	26,60-100	19-60	18-62			
Boy (M)	Ortalama	1,38	1,34	1,42			
	SS	0,20	0,13	0,15			
	Min-Maks	1,11-1,87	1,11-1,62	1,18-1,65			
VKİ (Kg/m²)	Ortalama	22,86	16,21	17,43	<0,001	<0,001	0,118
	SS	3,44	2,66	2,96			
	MinMaks	(17,6-29,4)	(12,4-22,9)	(12-22,8)			
Persantil	Ortalama	95,80	40,45	49,58	<0,001	<0,001	0,251
	SS	4,87	27,22	26,11			
	Min-maks	(85-99)	(1-75)	(1-85)			
P*=obez astımlı ve obez olmayan astımlı P**=obez astımlı ve sağlıklı kontrol P***=obez olmayan astımlı ve sağlıklı kontrol				N= gönüllü katılımcı sayısı SS= Standart sapma VKİ= vücut kitle indeksi			

4.2. Obez ve Obez Olmayan Hasta Gruplarının Özelliklerinin Karşılaştırılması

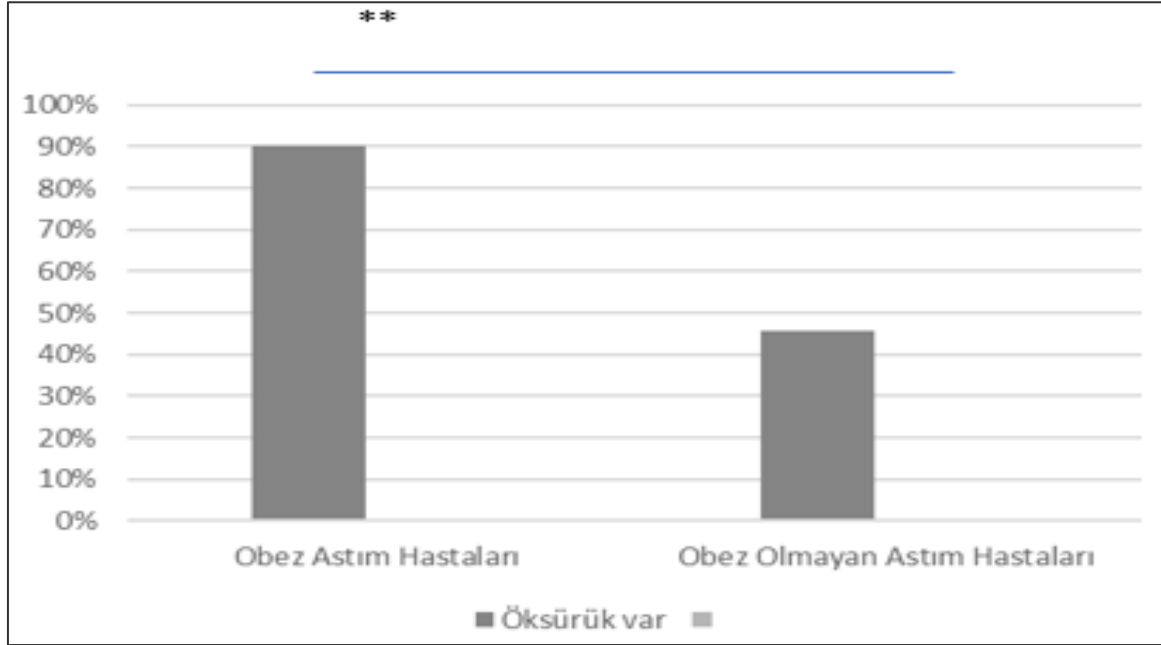
4.2.1. Astım semptomlarının başladığı yaş

Astım semptomlarının ortalama başlangıç yaşı $4,13 \pm 2,57$ olarak belirlenmiştir (min: 1, maks: 14). Obez astım hastalarında semptom başlangıç yaşı 1 ile 8 arasında değişmekte olup, ortalama $3,38 \pm 1,73$ olarak ölçülmüştür. Obez olmayan astım hastaları grubunda ise başlangıç yaşı 1 ile 14 arasında değişmekte olup, ortalama $4,82 \pm 3,02$ olarak ölçülmüştür. Obez ve obez olmayan astım hastaları grupları arasında ortalama astım başlangıç yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

4.2.2. Obez ve obez olmayan astım hastalarının öksürük şikâyetlerinin karşılaştırılması

Obez ve obez olmayan astım hastalarının öksürük şikâyetleri incelendiğinde ve astımlı gruplar arasındaki ilişkileri belirlemek amacıyla ki-kare testi yapılmış ve bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış (**p=0,003), sonuçlar Şekil 4.1’de gösterilmiştir.

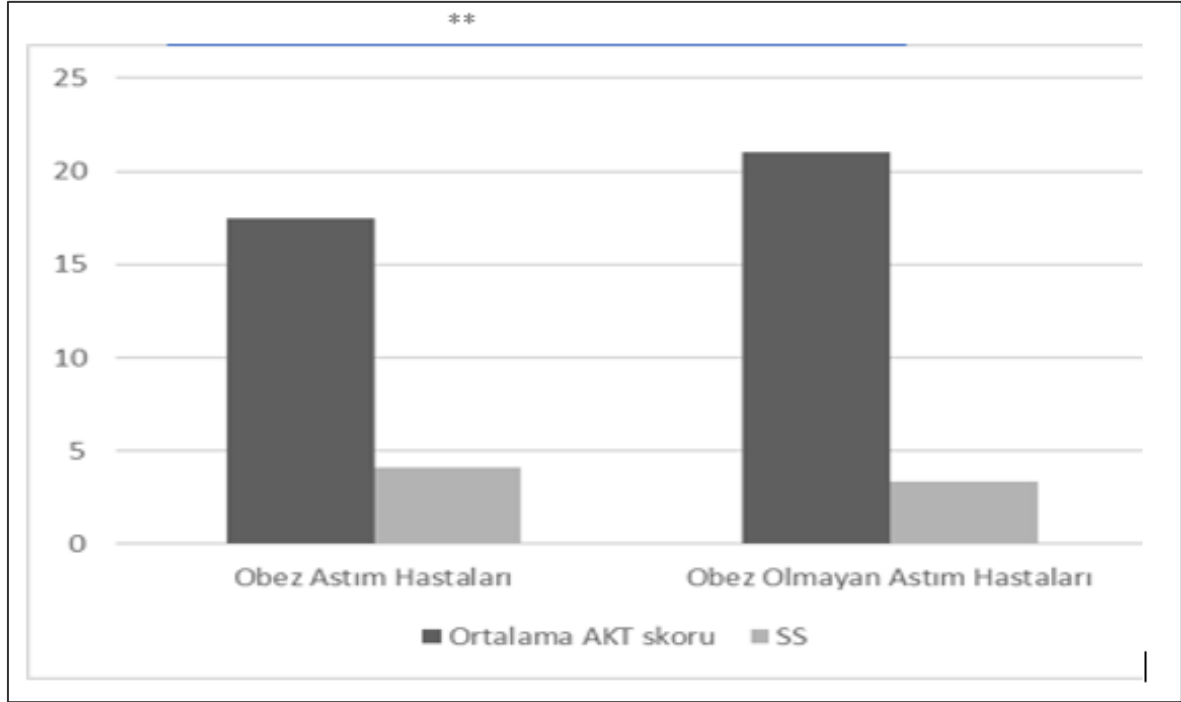
Obez astım hastası grubunda astımdan dolayı öksüren 18 (%90) olgu belirlenmiştir. Obez olmayan astım hastası grubunda ise astımdan dolayı öksüren 10 (%45,50) olgu bulunmuştur.



Şekil 4.1. Obez ve obez olmayan astımlı bireylerde öksürük şikâyeti dağılımı (**p=0,003)

4.2.3. Astım kontrol testi (AKT)

Hastalar AKT ile değerlendirildiğinde, $AKT \leq 19$ ise kontrolsüz $AKT \geq 20$ ise kontrollü olarak değerlendirilmektedir. Obez astım hastası grubunda 14/20 (%70) hastanın kontrolsüz olduğu saptanmıştır. Obez olmayan astım hastası grubunda ise 9/22 (%40,9) hastanın kontrolsüz olduğu saptanmıştır. AKT skoru ortalama ve standart sapması obez astımlı grupta obez olmayan astımlı gruba göre daha düşük izlenmiştir ($17,45 \pm 4,10$ vs. $21 \pm 3,35$ **p=0,004) ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu sonuçlar Şekil 4.2’de gösterilmiştir.



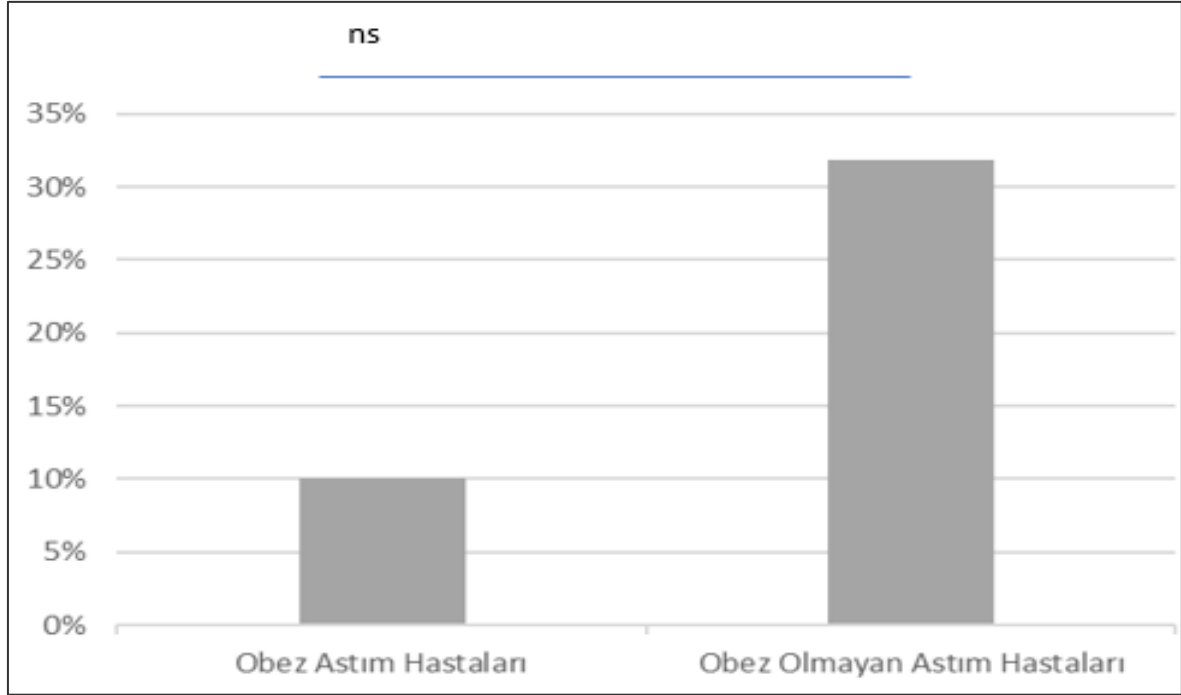
Şekil 4.2. Obez astım hastası ve obez olmayan astım hastası gruplarında AKT ortalama $\pm$ standart sapma (**p=0,004)

4.2.4. Astımlı olguların pasif sigara dumanı maruziyeti

Obez ve obez olmayan astımlı olguların sigara dumanına maruziyeti incelendiğinde, obez astım hastalarının 10/20'sinin (%50) sigaraya maruz kalmadığı, 10/20'sinin (%50) ise ailede sigara içen birey olduğundan sigaraya maruz kaldığı belirlenmiştir. Obez olmayan astım hastalarının ise 4/22'si (%18,20) sigara dumanına maruz kalmazken 18/22'si (%81,20) ailede sigara içen birey olduğundan sigara dumanına maruz kalmıştır. Bu değişken açısından obez ve obez olmayan astım hastaları arasında anlamlı fark saptanmıştır (*P=0,03).

4.2.5. Annenin gebelikte sigara kullanması

Annenin gebelik sırasında sigara içmesi incelendiğinde, obez astım hastaları arasında iki (%10) gebelikte sigara içen ve 18 sigara içmeyen (%90) anne belirlenmiştir. Obez olmayan grupta ise gebelikte sigara içenlerin 7/22 (%31,8), gebelikte sigara içmeyenlerin 15/22 (%68,2) olduğu görülmüştür. Obez ve obez olmayan astım hastaları arasında gebelikte sigara içme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p =0,08). Sonuçlar Şekil 4.3'te gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Obez ve obez olmayan astım hastalarının gebelikte sigara öyküsüne göre dağılımı (ns=anlamli fark yok)

4.3. Laboratuvar Parametreleri

Serum ve tükürük testlerinde belirlenen laboratuvar parametrelerinin anlamli bir şekilde farklılaşıp farklılaşmadığı test edilmiştir.

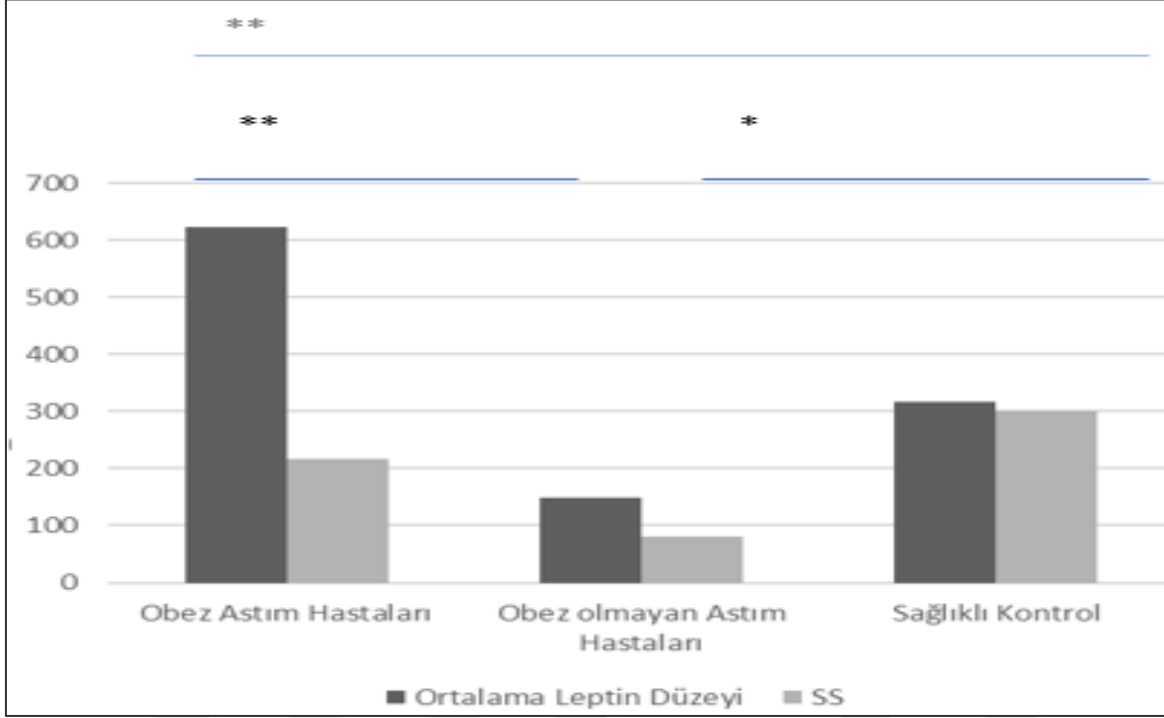
4.3.1. Leptin bulguları

Ortalama serum Leptin düzeyi, obez astım hastalarında $632,05 \pm 216,62$ pg/mL, obez olmayan astım hastalarında $149,60 \pm 80,18$ pg/mL ve sağlıklı kontrol grubunda $317,30 \pm 300,60$ pg/mL olarak saptanmış, Şekil 4.4'te gösterilmiştir.

Obez astım hastalarının serum leptin düzeyleri, obez olmayan astım hastalarıyla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu belirlenmiş ve farkın istatistiksel olarak anlamli olduğu hesaplanmıştır (** $p < 0,001$).

Obez astım hastalarının serum leptin düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu belirlenmiş ve farkın istatistiksel olarak anlamli olduğu hesaplanmıştır (** $p < 0,001$).

Obez olmayan astım hastalarının serum leptin düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdığında daha yüksek olduğu belirlenmiş ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu hesaplanmıştır (*p=0,015).



Şekil 4.4. Obez astım olguları ile obez olmayan astım olguları ve sağlıklı kontrol grubu ortalama serum Leptin (pg/mL) düzeyleri arasındaki fark (**p= <0,001), (*p=0,015)

4.3.2. İL-17A bulguları

Obez astım, obez olmayan astım hastaları ve sağlıklı kontrol grubu ortalama serum İL-17A düzeyleri karşılaştırılmış ve Çizelge 4.3'te sunulmuştur.

Serum İL-17A düzeyinin obez olmayan astım hastalarında obez astım hastalarından daha yüksek olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır.

Obez astım olgularının İL-17A düzeyi sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek bulunmasına karşın fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Obez olmayan astım olguların İL-17A düzeyi sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek bulunmasına karşın fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çizelge 4.3. Olguların serum İL-17A düzeylerinin karşılaştırılması

İL-17A düzeyi (ng/L)	Obez astımlı (N=20)	Obez olmayan astımlı (N=22)	Sağlıklı kontrol (N=24)	P*	P**	P***
Ortalama	116,14	183,97	40,56	0,322	0,127	0,134
SS	100,69	192,21				
P* = obez astımlı ve obez olmayan astımlı P**= obez astımlı ve sağlıklı kontrol P***= obez olmayan astımlı ve sağlıklı kontrol Not: sağlıklı kontrollerde tek bir örnekte pozitiflik var						

4.3.3. İL-17F bulguları

Obez astım, obez olmayan astım hastaları ve sağlıklı kontrol grubu ortalama serum İL-17F düzeyleri karşılaştırılmış ve Çizelge 4.4'te sunulmuştur. Obez astım hastalarıyla obez olmayan astım hastalarının İL-17F düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (*p=0,024).

Obez astım hastalarının İL-17F düzeylerinin sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (p> 0,05).

Çizelge 4.4. Olguların serum İL-17F düzeylerinin karşılaştırılması.

İL-17F düzeyi (pg/ml)	Obez astımlı (N=20)	Obez olmayan astımlı (N=22)	Sağlıklı kontrol (N=24)	P*	P**	P***
Ortalama	11,77	10,44	10,86	0,024	0,135	0,402
SS	2,07	1,55	1,79			
P* = obez astımlı ve obez olmayan astımlı						
P**= obez astımlı ve sağlıklı kontrol						
P***= obez olmayan astımlı ve sağlıklı kontrol						

4.3.4. İL-36α bulguları

Obez astım hastaları, obez olmayan astım hastaları ve sağlıklı kontrol gruplarında serum İL-36α düzeylerinin ölçülebilen sınırların altında olduğu belirlendiğinden istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

4.3.5. İL-36γ bulguları

Obez astım, obez olmayan astım hastaları ve sağlıklı kontrol grubu ortalama serum İL-36γ düzeyleri karşılaştırılmış ve Çizelge 4.5'te sunulmuştur. Obez astım hastalarının ortalama İL-36γ düzeyinin diğer gruplardan daha düşük olduğu ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı

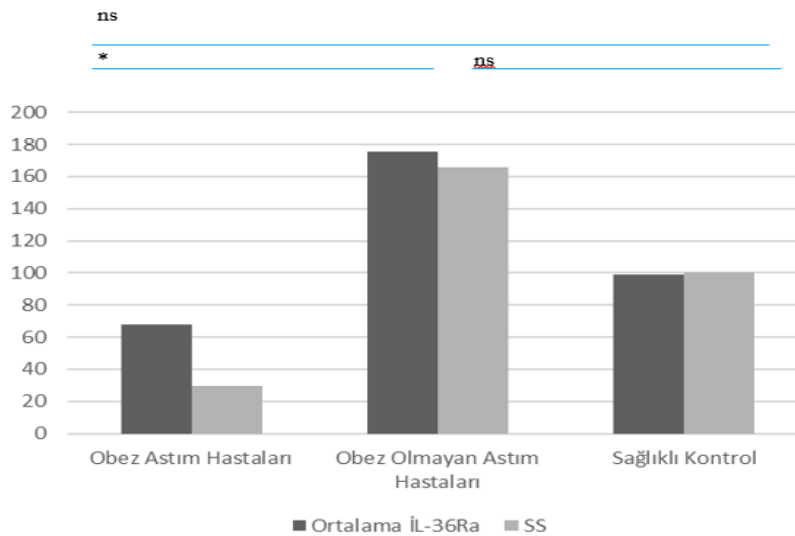
olmadığı saptanmıştır. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.5. Olguların serum İL-36γ düzeylerinin karşılaştırılması.

İL-36γ düzeyleri (pg/ml)	Obez astımlı (N=20)	Obez olmayan astımlı (N=22)	Sağlıklı kontrol (N=24)	P*	P**	P***
Ortalama	40,36	97,61	286,85	0,581	0,592	0,420
SS	7,90	133,23	584			
P değeri: P* = obez astımlı ve obez olmayan astımlı P**= obez astımlı ve sağlıklı kontrol P***= obez olmayan astımlı ve sağlıklı kontrol						

4.3.6. İL-36 Ra bulguları

Ortalama serum İL-36Ra düzeyi obez astım grubunda $68,04 \pm 29,67$ ng/L, obez olmayan astım grubunda $175,84 \pm 166,03$ ng/L ve sağlıklı kontrol grubunda $99,24 \pm 100,28$ ng/L olarak saptanmıştır. Obez astım olgularının serum İL-36Ra düzeyleri obez olmayan astım olguları ile karşılaştırıldığında daha düşük ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (* $p=0,021$). Obez astım olgularının serum İL-36Ra düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında düşük bulunmuş, ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Obez olmayan astım olgularının serum İL-36Ra düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuş, ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Bu sonuçlar Şekil 4.5'te gösterilmiştir.



Şekil 4.5. Obez astım olguları ile obez olmayan astım olguları ve sağlıklı kontrol grubu ortalama serum İL-36Ra (ng/L) düzeyleri. (* $p=0,021$, ns= anlamlı fark yok)

4.3.7. Nötrofil elastaz (NE) bulguları

Obez astım olgularının tükürük NE düzeyleri obez olmayan astım hastalarıyla karşılaştırdığında yüksek bulunmuş, ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$).

Obez astım olgularının tükürük NE düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek bulunmuş, ancak istatistiksel olarak anlamlılık sınırında ($p=0,05$) olduğu saptanmıştır.

Obez olmayan astım olgularının tükürük NE düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek olduğu, ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır.

Obez astım, obez olmayan astım hastaları ve sağlıklı kontrol grubu ortalama tükürük NE düzeyleri karşılaştırılmış ve Çizelge 4.6'de sunulmuştur.

Çizelge 4.6. Çalışma grupları arasında tükürük NE (ng/mL) düzeylerinin karşılaştırılması

NE düzeyleri (ng/mL)	Obez astımlı (N=20)	Obez olmayan astımlı (N=22)	Sağlıklı kontrol (N=24)	p*	p**	p***
Ortalama	1,96	1,29	0,794	0,341	0,05	
SS	2,37	1,17	0,621			
P değeri: P* = obez astımlı ve obez olmayan astımlı P**= obez astımlı ve sağlıklı kontrol P***= obez olmayan astımlı ve sağlıklı kontrol						

4.3.8. Miyeloperoksidaz (MPO) bulguları

Çalışma gruplarının serum MPO düzeyleri ELISA yöntemiyle belirlenmiştir. Obez astım olgularının serum MPO düzeylerinin obez olmayan astım olgularıyla karşılaştırdığında düşük olduğu, ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$).

Obez astım olgularının serum MPO düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdığında yüksek bulunmuş, ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$).

Obez olmayan astımlı olgularının serum MPO düzeyleri sağlık kontrol grubu ile karşılaştırdığında daha yüksek ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Obez astım, obez olmayan astım hastaları ve sağlıklı kontrol grubu ortalama serum MPO düzeyleri karşılaştırılmış ve Çizelge 4.7’de sunulmuştur.

Çizelge 4.7. Çalışma grupları serum MPO (ng/mL) düzeylerinin karşılaştırılması

MPO düzeyleri (ng/mL)	Obez astımlı (N=20)	Obez olmayan astımlı (N=22)	Sağlıklı kontrol (N=24)	p*	p**	p***
Ortalama	14,47	22,96	12,43	0,073	0,514	0,012
SS	11,32	16,56	8,42			
P değeri: P* = obez astımlı ve obez olmayan astımlı P**= obez astımlı ve sağlıklı kontrol P***= obez olmayan astımlı ve sağlıklı kontrol						

4.4. Korelasyon Analizi

4.4.1. Obez astım hastaları

Obez astım olgularında bazı sitokinlerin serum konsantrasyonunda görülen değişimlerle AKT skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Serum İL-17F düzeyi ve AKT skorları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($p=0,0438$, $r=0,200$).

Serum İL-36Ra düzeyi ile AKT skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı orta bir negatif korelasyon saptanmıştır ($p=0,03$, $r=-0,625^*$). Bu sonuçlar Çizelge 4.8’de sunulmuştur.

Çizelge 4.8. Obez astım olgularında AKT ve serum İL-17F ve İL-36Ra düzeyleri arasında korelasyon

		Hasta (N)	P	r
AKT	Serum İL-17F (pg/mL)	20	0,438	0,200
	Serum İL-36Ra (ng/L)	20	0,03	-0,625*

Obez astım olgularında serum leptin konsantrasyonunda görülen değişimlerle İL-36Ra düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Serum Leptin ve İL-36Ra düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p=0,363$, $r=-0,289$) ve Çizelge 4.9’da sunulmuştur.

Çizelge 4.9. Obez astım olgularında serum Leptin ve İL-36Ra korelasyonu

İL-36Ra			
Leptin	Hasta(N)	P	r
	20	0,363	-0,289

4.4.2. Obez olmayan astım hastaları

İL17F konsantrasyonu ve AKT skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p= 0,564$, $r=0,130$).

Serum İL-36Ra konsantrasyonu ve AKT arasında anlamlı istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p=0,064$, $r =-0,473$). Bulgular Çizelge 4.10’da sunulmuştur

Çizelge 4.10. Obez olmayan astım olgularında AKT ve serum İL-17F ve İL-36Ra düzeyleri arasında korelasyon

		Hasta (n)	P	r
AKT	Serum İL-17F (pg/mL)	22	0,564	0,130
	Serum İL-36Ra	22	0,064	-0,473

Serum leptin ve İL-36Ra düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ve Çizelge 4.11’de sunulmuştur.

Çizelge 4.11. Obez olmayan astım olgularında serum Leptin ve İL-36Ra korelasyonu

İL-36Ra			
	Hasta (n)	P değeri	r değeri
Leptin	22	0,441	-0,207



5. TARTIŞMA

Küresel obezite prevalansındaki artış çocukluk çağında astım prevalansını artırmıştır. Obezite astımda hem önemli bir risk faktörüdür hem de obez bireylerde astım daha şiddetli gözlenir ve obez astım hastaları tedaviye daha az yanıt vermektedir [44]. Astım gelişiminde obezite mekanizması ve etkilerinin önemli bir risk faktörü olduğu henüz tam olarak belirlenememiştir.

Astım ve obezitede bazı enflamatuvar süreçlerinden sorumlu immünolojik mekanizmaların etkin olduğu düşünülmektedir [95]. Obezitenin astım hastalarında akciğer fonksiyonlarını etkilediği, yağ dokusu tarafından bazı pro-enflamatuvar sitokinlerin üretimini artırdığı belirlenmiştir. Obezitede TNF- α , İL-6, İL-1 β , monosit kemotaktik peptit (MCP-1), İL-15 gibi pro-enflamatuvar sitokinler üreten bazı makrofaj-1 hücreler (M1) ortaya çıkmaktadır [49]. İL-6, İL-1 β ve Th17 hücreler farklılaşmada önemli roller oynayan sitokinlerdir, İL-17A doğrudan hava yolu epiteli ve düz kaslara etki ederek bronşlarda aşırı duyarlılığa neden olur. Astımdaki temel biyolojik rolü, İL-8, İL-6, GM-CSF ve G-CSF artışı aracılığıyla solunum epitelinde nötrofil birikimidir. Ayrıca, İL-17A nötrofil granüllerinde elastaz ve miyeloperoksidaz seviyelerini artırır. Th17'nin sitokin ekspresyonunu ve pro-enflamatuvar sitokin üretimini arttırmak amacıyla doğrudan İL-36'yı indüklediği, Th17 ve IL-36 sitokinleri arasında pozitif bir geri besleme döngüsü yarattığı gösterilmiştir [96]. İL-36'nın aktivasyonunun insan akciğer fibroblastında ve bronşiyal epitel hücrelerde İL-6 ve CXCL8 kemokin üretimini artırdığı ve akciğer nötrofil birikimi ve aktivasyonuna neden olduğu belirtilmiştir. İL-36 sitokini ayrıca hava yollarındaki nötrofilik enflamatuvar yanıtı da indükleyebilir [97].

Çalışmamızda, obez astım hastaları ve obez olmayan astım hastalarının yer aldığı iki astım tanıli hastalar grubu ve gönüllü olarak çalışmaya katılan sağlıklı kontrol bireylerin yer aldığı çalışmada astım hastası ve sağlıklı kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet, boy, kilo, persantil, VKİ, sosyo-demografik parametreler, leptin, İL-17A, İL-17F, İL-36 α , İL-36 γ , İL-36Ra, MPO, NE düzeylerine etkiler açısından farklar ELISA yöntemiyle incelenmiş, astım hastalığının gelişimi ile hastalık prognozunda etkili faktörler gözlemlenmiş ve tedaviye yönelik ipuçlarına ulaşması amaçlanmıştır.

Literatürde astım insidansının çocuklukta erkeklerde kızlardan daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu fark erkeklerin akciğer hacminin kızlara göre daha küçük olmasına bağlı olabilir. Diğer olası nedenler hormonal veya genetik farklılıklar ile açıklanmaktadır [98]. Bu duruma benzer olarak bizim çalışmamızda da astım prevalansının erkekler arasında daha yüksek olduğu görülmüştür.

Obezite, astım gelişiminin en önemli nedenlerinden biridir. Obezitenin akciğer fonksiyonları üzerinden hava yolu enflamasyonu etkilediği birçok çalışmada gösterilmiştir. VKİ'si yüksek bireylerde astım şiddeti ve kontrolsüz astım arasında fazla ilişki olduğu bulunmuştur [99]. Bizim çalışmamızda da ortalama VKİ obez astım olgularında 22,86 kg/m², obez olmayan astım olgularında 16,2 kg/m² ve sağlıklı kontrollerde ise 17,43 kg/m² olarak bulunmuştur. Ortalama VKİ ve persantil değerleri obez astım olgularında beklendiği üzere, obez olmayan hasta ve sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda obez astım olguların astım şikayetlerinin obez olmayan astım olgularına göre daha ağır olduğu gözlenmiştir. Astıma bağlı öksürük obez astım olgularında %90 ve obez olmayan astım olgularının %45,50'inde gözlenmiştir. Obez astım olgularında öksürük şikayeti obez olmayan astım olgularına göre çok daha yüksek bulunmuştur. Obezite ile solunum semptomları arasındaki ilişkinin nedenleri olarak enflamasyon, solunum sistemi kompliyansının azalması, yüksek havayolu direnci, düşük akciğer hacmi, ekspiratuar akış hızı, farklılaşmış ventilasyon ve gaz difüzyonu da dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar önerilmiştir [100]. Obezite, solunum mekanizması üzerine olumsuz etkiler yaratarak akciğer fonksiyonlarını etkilemekte ve akciğer kapasitesini azaltmaktadır. Bu çalışmada değerlendirme astımlı olguların kullandığı inhale kortikosteroid tedavisi kesilmeden yapılmıştır. Obez astım olgularında AKT skorları obez olmayan astım olgularına göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Bu durum düşük ilaç yanıtını veya yetersiz tedaviyi düşündürmektedir. Obez astım olgularda semptomların obez olmayan astım olgularıyla kıyaslandığında daha yoğun, AKT skorunun daha düşük ve astımın kontrolsüz olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada bulgularına benzer bir şekilde iki çalışmada obez astımlı çocuklarda obez olmayan çocuklara göre daha fazla semptom izlendiği gösterilmiştir [101,102]. Astım obez bireylerde zor kontrol edilmektedir. Obezitenin solunum mekaniği ve fonksiyonu üzerine etkisi ile daha ağır semptomlar, buna bağlı olarak solunum kapasitesi ve solunum düz kas fonksiyonlarında azalmalar görülmektedir. Göğüs ve karın bölgesinde yağ birikmesi ve daha yüksek yağ kütlesi yükü, akciğer kompliyansındaki azalmaya bağlanmıştır. Düşük solunum kapasitesi, solunum kas fonksiyonlarının ve obez astım

fenotipinin daha zor kontrol edilmesi ve steroid tedavisine yeterli yanıt vermemesi, yağ dokusunda salgılanan adipokinlerin bağışıklık düzenleyici etkisi ile açıklanabilir. Yüksek leptin düzeylerinde hava yolu enflamasyonunun daha fazla gözlemlendiği [103] ve sistemik enflamatuvar yanıt oluştuğu belirlenmiştir. Bu duruma M1 aktivasyonu, regülatuar T hücreleri ve Th17 oranlarında değişiklikler neden olmaktadır. Adipoz dokuda makrofajlardan M1'in polarizasyonu, TNF- α , İL-1 β , İL-6, İL-15, İL-23 gibi proenflamatuvar sitokinlerde artışa yol açmaktadır [104, 105]. TNF- α ve İL-6, Th17 hücrelerin farklılaşması önemli uyarıcılardır. Obezitede Th17 hücrelerinde artış görülmektedir ve İL-17 salınımı nötrofil göçüne ve proliferasyona ve nötrofillerden salgılanan proenflamatuvar sitokin ve kemokinlerin artışına neden olmaktadır. Bu yüzden İL-17'nin hava yolu yeniden modellenmesini arttırıcı etkisi mevcuttur [62, 106]. Leptinin regülatör T hücreler tarafından salgılanan İL-10 üzerinde inhibitör etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu etki, obez astım hastalarında bu hücrelerin sorumlu olduğu enflamasyonun kontrolünde yetersizliğe yol açmaktadır [62]. Bu çalışmanın verilerine göre yüksek VKİ astımın kontrolünü ve semptomlarını etkileyebilecek bir faktördür. Bu nedenle son yıllarda obezitenin astım gelişimini, fenotipini ve prognozunu modifiye ettiği bildirilmiş ve obezite ve astımla ilişkili faktörlerin anlaşılması giderek önem kazanmıştır. Bu nedenle bu çalışma bu konuda yeni veriler elde edilmesi açısından değerlidir. Enflamasyonun hava yollarıyla sınırlı kalmaksızın sistemik bir bileşen olabileceği aşırı kilolu ve obez astım hastalarında inhale kortikosterid tedavisi daha az etkili olabilir [105]. Sigara dumanı evlerdeki hava kirliliğinin ana nedenidir. Evde sigara içilmesi astımda önemli önlenabilir risk faktörüdür. Pasif sigara içimi erken çocukluk çağında sürekli hırıltı ve pnömoniye neden olduğundan astım gelişiminde bir risk faktörüdür [107]. Sigara dumanı astım gelişiminde önemli bir risk faktörü olmasının yanı sıra doğum öncesi ve doğum sonrası dönemde sigara dumanına maruz kalmak da solunum yollarında enflamasyonu artırarak tedaviye kötü yanıt verilmesine yol açmaktadır. Sigara dumanının ana bileşenlerinden biri olan nikotin, bağışıklık sürveyanını etkileyebilen ve hastalık gelişimini destekleyen bağışıklık düzenleyici etkilere sahiptir. Nikotin konak bağışıklığı üzerinde ciddi etkileri olan bir immüno-modülatör ajan olduğuna dair tutarlı kanıtlar bildirilmiştir. Pasif sigara içimi kompleks ve patofizyolojik astım süreçlerini daha karmaşık hale getirmekte ve klinik özellikleri değiştirmektedir [108]. Bizim çalışmamızda obez ve obez olmayan çocuk astım hastaları gebelikte ve evde pasif sigara içiciliğine bağlı olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 20 obez astım olgusunun 10'unun (%50) pasif sigara dumanına maruz kaldığı ve 22 obez olmayan astım olgusunun 18'inin (%81,20) pasif sigara dumanına maruz kaldığı saptanmıştır. İki obez astım olgusunun annesinin

gebelikte sigara içtiği (%10), yedi obez olmayan astım olgusunun annesinin gebelikte sigara içtiği (%31,8) belirlenmiş, ancak çalışma sonuçları obez astım olgularının sayısının az olması yüzünden astımla gebelikte sigara içme ve pasif sigara kullanımı arasında bir bağlantı belirlenememişti. Zhang ve ark.'nın 5,139 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada da pasif sigara dumanına maruziyet ve gebelikte annenin sigara içmesi ile komorbid astım ve obezite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bildirilmemiştir [109]. Ancak obez olmayan hastalarda astım risk faktörü olarak sigara dumanına maruziyet önemini korumaktadır. Doğumdan önce ve doğumdan sonra sigara maruziyetinin zararları vurgulanmıştır. Astımın tam kontrolünün önündeki en önemli engellerinden biri pasif sigara dumanı maruziyetidir. Özellikle gebelikten itibaren annenin sigara içmemesi ve bebeklikte sağlıklı çocukların poliklinik kontrolleri pasif sigara maruziyeti önlemek veya sonlandırmak için bir fırsat penceresi olarak değerlendirmelidir. Obez astım ve obez olmayan astım gruplarında astım başlangıcı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Leptin, adipoz dokusunun enflamasyonu ile ilgili bir hormondur [110]. Obez bireylerdeki aşırı yağ, hiperatrofik beyaz doku oluşumu ile sonuçlanır ve adiposit metabolik aktivitesi düzensizleşir. Bazı obez bireylerde yağ dokusu proenflamatuar aktivite sergiler. Özellikle, leptin, proenflamatuarlar ve obezite astımın patojenisinde hem doğal hem de adaptif bağışlık sisteminin unsurları ile etkileşme girer [111]. Afrah vd.'nin çalışmasında 2-12 yaş arası 30 obez astımlı, 30 obez olmayan astımlı ve 40 sağlıklı kontrol grubundan oluşan 100 çocukta, obez astım hastası çocukların leptin seviyelerindeki artışın obez olmayan astım hastası çocuklara ve sağlıklı kontrol çocuklara göre yüksek olduğu bildirilmiştir [110]. Bizim çalışmamızda da daha önce yapılan çalışmalara benzer olarak serum leptin düzeylerinin obez astım hastası çocuklarda yüksek olduğu bulunmuştur. Leptin, obezite ile çocukluk çağındaki astımın kontrol edilememesine katkıda bulunmaktadır [112]. Obezitenin astım üzerindeki etkisi, leptin gibi proenflamatuar adipositokinlerin aracılık ettiği immüno- modülatör etkiler de dahil olmak üzere farklı mekanizmalara bağlanmıştır. Leptin proenflamatuar mediatörlerin salınımını uyardığından ve bu şekilde hava yolu enflamatuar yanıtına yol açtığından proenflamatuar etkiye sahip olduğu bilinmektedir [113]. Bizim çalışmamızda da obez astım olgularının kontrol altına alınamamasının nedenlerinden biri yüksek leptin düzeyi olabilir.

Geleneksel Th1 ve Th2 hücrelerinin yanı sıra, yakın zamanda yapılan çalışmalarda karakteristik transkripsiyon faktörü ROR γ t'i eksprese eden ve İL-17 üreten bir CD4⁺

yardımcı T hücre alt tipi tanımlanmış ve Th17 hücreleri olarak adlandırılmıştır, ancak bu sitokin, doğal öldürücü hücreler, mast hücreleri, nötrofiller ve $\gamma\delta$ T hücreleri de dahil olmak üzere başka kaynaklar tarafından da üretilir ve astım patojenisinde kritik bir rol oynar. Veriler astımda Th17 hücrelerinin ve yüksek İL-17'nin AHR gelişimine katkı yaptığını göstermektedir [111, 114]. İL-17A ile İL-17F genleri %50 özdeşdir. Bu nedenle, bu sitokinlerin biyolojik işlevleri birçok yönden benzerdir. İL-17A ve İL-17F'nin proenflamatuar işlevi dokuların aracılık ettiği kalıtsal bağışıklıkta proenflamatuar yanıtları indükler, ancak yüksek genetik kozmolojisine karşın, astım fare modellerinde de gösterildiği üzere İL-17A ve İL-17F'nin işlevleri ve düzenlenmeleri özdeş kabul edilmemektedir [111, 115]. İL-17A ve İL-17F, akciğer benzeri mukozal bölgelerinde görülen konak savunmasında önemli roller oynar. İL-17A ve İL-17F'nin aşırı üretimi, çok yüksek enflamasyon yanıtına ve doku hasarına neden olabilmektedir [115]. Obezite ayrıca astımda adipoz dokuda TNF- α , İL-6, İL-1 β de dahil olmak üzere artan proenflamatuar sitokin seviyeleri ile ilişkilidir. İL-1 β , İLC-3'ten İL-17 salınımı gerçekleştirerek obezite ile ilişkili astımda hava yolu reaktivitesini destekler. Ayrıca İL-17, hava yolu düz kas hücrelerine etki ederek ve şiddetli astımda nötrofil enflamasyonunu indükleyerek AHR'ye neden olabilir [103]. Yumin vd.'nin 4-17 yaş arası 20 aşırı kilolu astım hastası ve 30 normal kilolu astım hastası bireylerle yaptığı çalışmada, aşırı kilolu astım olgularında serum İL-17A seviyelerinin normal kilolu astım olgularına göre daha yüksek olduğunu bildirmiştir [116]. Bu konuda obez astımlı çocuklarla yapılmış çalışma sayısı azdır, o yüzden karşılaştırmalar erişkinlerle yapılan çalışmalarla yapılmıştır. Jian vd.'nin yetişkinlerle yaptığı çalışmaya kontrollü ve kontrolsüz stabil astım olguları (n=177) ve akut (n=78) astım hastaları alınmıştır. Balgam ve plazma İL-17 protein konsantrasyonu dahil klinik göstergeler karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, astımı kontrol altında olmayan hastalarda hem plazma hem de balgam İL-17 düzeylerinin yüksek olduğunu göstermiştir. Ancak en yüksek düzeyler akut astımlı olgularda gözlenmiştir [117]. Yukarıda belirtilen çalışma ile bizim sonuçlar arasındaki fark astım şiddetlerindeki farktan kaynaklanmış olabilir. Ayrıca bizim çalışmaya katılan hasta grubunda obez astım hastası çocuk sayısının az olması da bu farkın nedenlerinden birisi olabilir. Çalışmamızda İL-17A konsantrasyonunun astım hastalarında yüksek olduğu belirlenmiş ve astım hastaları ve kontrol grubu arasında belirgin bir fark saptanmıştır. Obez olmayan astım grubunun serum İL-17A sitokin düzeyinin obez astım hastalarına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda obez olmayan astım hastalarında astım kontrol skoru azaldıkça ve pasif sigara maruziyeti arttıkça İL-17A düzeyinin yükseldiği saptanmıştır. Önceki bir çalışmada astım hastası çocuklarda pasif sigara dumanı maruziyeti ile serum İL-17A düzeyleri arasında

pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır [108]. İL-17A düzeyinin BAL ve balgam değerlendirmesinde de faydalı olabileceğini ve astım şiddetinin değerlendirmesinde daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

İL-17F'nin bronş epitel hücrelerinde bazı sitokinlerin, kemokinlerin ve adezyon moleküllerin sentezini indüklediği ve astım hastalarında proenflamatuar rol oynadığı gösterilmiştir [118]. Serum İL-17F konsantrasyonu VKİ değerindeki artışla artmaktadır. Ayrıca, vücut ağırlığı ve yağ dokusu yüksek bireylerde İL-17F konsantrasyonu daha yüksektir. İL-17F düşük ciddi enflamasyonun ve kronik enflamatuar hastalık riskinin yordayıcısı olabilir [106]. Forno vd.'nin 6-14 yaşlarında 295'i astım hastası ve 283'ü sağlıklı kontrol, toplam 578 çocukla yaptığı çalışmada plazma İL-17F seviyelerinin obez astımlı olgularda sağlıklı kontrol gruplara göre yüksek olduğu gösterilmiştir [119]. Yueh vd.'nin 6-14 yaşlarında 678 çocuk ile yaptığı çalışmada obez ve morbid obez astım hastası çocukların serum İL-17F seviyesinin obez olmayan ve aşırı kilolu çocuklara göre yüksek olduğu gösterilmiştir [120]. Literatürde obez astım hastalarının İL-17F düzeyi üzerine çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu yüzden İL-17F analizi göz önüne alındığında, bu çalışma bulguları literatürle uyumludur. Çalışmamızda obez olmayan astım hastası ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında obez astım olgularında İL-17F seviyesinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Obez olmayan astım hastalarına kıyasla bu hastaların kortikosteroid tedavisine yanıtı düşüktür. Kortikosteroid direnci önemli bir klinik bulgudur ve şiddetli astımın önemli bir özelliğidir. Çalışmamızda obez astım hastalarının serum İL-17F sitokin düzeyinin yüksek olduğu bulunmuştur ve bu değerle AKT skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir. Obez olmayan astım grubunda da serum İL-17F sitokin ile AKT skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon belirlenmemiştir. Bu çalışmaya aksine şekilde Surachmanto vd.'nin 2018'de yaptığı çalışma sonuçları astım olgularının serum İL-17F sitokin düzeyleriyle AKT skorları arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir [118].

Astım hastalarının İL-36 düzeyleri üzerine yapılan çalışma çok sınırlıdır. İL-1 süper ailesinin bir üyesi olan İL-36γ, viral veya bakteriyel enfeksiyonlar veya ev tozu uyarımı gibi bir strese yanıt olarak akciğer epiteli tarafından da üretilebilir [121]. Th1 ve Th17 yanıtıyla bağlantılı olduğu bilinmektedir ve astım ve KOAH'ta görülen nötrofilik infiltrasyona katkıda bulunabilir [122] Chustz vd.'nin çalışmasında hava yolu epitel hücrelerinin TNF-α, İL-17 gibi proenflamatuar sitokinlerle uyarılmasının sonucunda İL-36γ ekspresyonunun arttığı

gözlenmiştir [8]. Xiaowei vd'nin yetişkinlerle yaptığı çalışmada 15 astımlı alerjik rinit hastası, 45 astım olmayan alerjik rinit hastası ve 20 sağlıklı kontrolden oluşan 3 grup karşılaştırıldığında, astımlı alerjik rinit olgularında serum İL-36 sitokin ve IL-36R gen ekspresyonunun daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Özellikle IL-36γ sitokin ekspresyonu, kontrol grubuna kıyasla astımlı ve astımlı olmayan alerjik rinit hastalarında en yüksek düzeye ulaştığı görülmüştür [123]. Benzer şekilde, Moremans vd.'nin yaptığı çalışmada, balgamda yüksek İL-36 konsantrasyonu ile nötrofilik hava yolu enflamasyonu arasında pozitif korelasyon bildirilmiş, balgam İL-36 seviyesi ve eozinofilik enflamasyon arasında ise negatif korelasyon gösterilmiştir [94]. Yukarıda belirtilen çalışma sonuçları ile bu çalışma sonuçları farklıdır. Bu bulguların aksine, White ve ark. 94 astım hastası (hafif ve ağır astımlı) ve 29 sağlıklı kontrol grubu ile çalışmış, astımlı olguların BAL sıvısında İL-36γ seviyesinin sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında anlamlı bir şekilde yüksek olduğu tespit edilememiştir [124]. Bu çalışma bulguları Moremans vd.'nin bulgularıyla benzerlik göstermektedir ve hasta ve sağlıklı gruplar arasında İL-36γ, kronik hava yolu enflamasyonu açısından farklılık belirlenememiş olup, bu İKS tedavisi gören hastaların İL-36γ düzeyinin görmeyenlere kıyasla düşük olmasını açıklayabilir [94]. Mevcut çalışma bulguları incelendiğinde, en yüksek ortalama IL-36γ sağlıklı kontrol grubunda belirlenmiş, bunu obez olmayan astım ve obez astım grupları izlemiştir. İL-36γ konsantrasyonu açısından bakıldığında ise, gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmamızın bir kısıttan gidermek açısından, örnekleme yüksek sayıda obez astım hastası içeren ileriki çalışmalarda İL-36γ ile obez astım hastası arasındaki ilişkisinin daha detaylı araştırılması gerekmektedir. Ayrıca, çalışmamıza katılan tüm astım hastalarının tedavisinin İKS gibi antienflamatuvar ilaçlarla yürütülmesi yüzünden İL-1 benzeri sitokin düzeyleri düşük belirlenmiştir [94]. Bu hasta gruplarında İKS tedavisinin bir süre için kesilip ardından daha büyük hasta gruplarının analizinin yapılması bulguların güvenilirliğini arttırabilir ve bu yöntemle daha anlamlı sonuçlara ulaşılabilir.

İL-36Ra üzerine hem obez astım hayvan modellerinde hem de insanlarda yapılan çalışmalar oldukça nadirdir. İL-36 reseptör antagonisti kritik bir sitokin olduğundan hassas bir ölçüm yapabilmek için çalışmada iki farklı ticari kit kullanılmıştır (MyBiosource ve Elabscience). MyBiosource kiti (Linear ölçüm aralığı: 3-900 ng/L) ve Elabscience kiti (Linear ölçüm aralığı: 15,63 – 1000pg/mL) ile yapılan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. İL-36 alt ailesi İL-1 süper ailesinin bir üyesidir. İL-36α, İL-36β, İL-36γ ve İL-36Ra olmak üzere dört izoformdan oluşur. İL-36Ra yeni tanımlanmış bir antienflamatuvar

faktördür. İL-36Ra IL-36 reseptörü sinyalinin aktivasyonunu inhibe ederek proenflamatuar sinyali bastırır. İL-36 sitokinleri esas olarak deride, bronş epitelinde, bağırsakta, beyin dokusunda, monositlerde ve makrofajlarda eksprese edilir ve doku homeostazında ve enflamasyonda önemli bir rol oynar. Bu nedenle, İL-36 sedef hastalığı, enflamatuvar bağırsak hastalıkları, arter ve akciğer yaralanmaları ve hatta kanser dahil olmak üzere enflamatuar bileşene sahip birden fazla hastalıkla ilişkilendirilmiştir, ancak İL-36'nın obezitedeki enflamasyon üzerine etkisi hakkında çok az şey bilinmektedir. Obezite [125] ve astım hastalarında İL-36Ra seviyelerinin düşük, dolaşım İL-36 α ve İL-36 γ seviyelerinin ise yüksek olduğu belirlenmiştir. İL-36'nın obezite ile ilişkili metabolik bozukluklarda, düşük dereceli enflamasyonda ve insülin direncinde önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir. İL-36 α yağ dokusunda eksprese edilir ve obezitede doku makrofajlarında enflamasyonu düzenlendiği öne sürülmüştür. İL-36 α modifiye adiposit farklılaşmasını ve adipositlerde proenflamatuar sitokin ekspresyonunu indükler. İL-36Ra, İL-36 sitokininin doğal bir antagonistidir. İL-36 reseptörünün astımda yolak aktivasyonu baskılayarak hava yolu enflamasyonu hafifletebildiği bildirilmiştir. Liu vd.'nin hücre kültürü ve fare astım modeli ile yaptığı çalışmada rekombinant İL-36Ra'nın PBMC ve balgam mononükleer hücrelerini uyaran LPS IL-17, TNF- α , İL-1 β ve İL-6 gibi proenflamatuar sitokinlerin salınımını inhibe ettiği bildirilmiştir. Aynı zamanda fare modelinde aşırı hava yolu duyarlılığını ve akciğere enflamatuar hücre infiltrasyonunu baskılamaktadır [52]. Liu vd.'nin 4 -12 yaş arası çocuklarla yaptığı çalışmada 30 orta derece astım, 30 hafif astım hastası ve 40 sağlıklı kontrolden alınan periferik mononükleer kan hücreleri, serum ve indüklenmiş balgam örneklerindeki IL-36Ra seviyeleri qPCR ve ELISA yöntemleriyle belirlenmiş, mRNA ve protein İL-36Ra seviyelerinin astım hastalarında sağlıklı kontrollerden daha düşük, ayrıca orta derece astım hastalarında hafif astım hastalarından düşük olduğu saptanmıştır [52]. Bu çalışmada, bu bulgulardan yola çıkarak serum İL-36Ra ile obez astım hastaları arasında bir ilişki olabileceğini düşündük. Bizim çalışmamızda da obez astım olgularının serum İL-36Ra düzeyleri obez olmayan astım olguları ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında düşük olarak belirlenmiştir. Bunu nedeninin artan yağ dokusu, obez hastalarda makrofajların ve diğer bağışıklık hücrelerinin infiltrasyonu ve yüksek adipokin, İL-6, MCP-1, TNF- α ve leptin salgısını içeren enflamatuar reaksiyonlar olduğu düşünülmüştür. Enflamatuar sitokinler bağışıklık sistemleri ile etkileşme girerek, astım hastası obez çocuklarda enflamatuar hücre artışına neden olmaktadır [112]. İL-1 ailesi ve reseptörleri obezitede kritik faktörler olan kalıtsal bağışıklığı ve enflamasyonu modüle etmektedir. İmmünolojik obezite, antienflamatuar regülatör T (Treg) hücrelerinde azalma ve adipoz dokuda M2'den M1

makrofajına geçiş ile ilişkilidir [126]. Obezitede enflamatuvar sitokinler İL-36 α ve İL-36 γ ekspresyonunu artırmakta ve antienflamatuvar İL-36Ra ekspresyonunu azaltmaktadır. Enflamatuvar sitokin seviyelerinin enflamasyon ve kan lipid seviyeleri ile doğru orantılı olduğu belirlenmiştir [125]. Bu alışma sonuçları leptin ve İL-36Ra arasında anlamlı negatif bir ilişki olduğunu göstermemiştir ve bu da obez astımda ters bir rol oynayabileceklerini düşündürmektedir. Ayrıca, obez astım olgularında leptin seviyesi obez olmayan astım hastaları ve sağlıklı kontrol gruplarına göre düşük olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte, İL-36Ra seviyesi ile leptin arasında anlamlı negatif bir korelasyon belirlenmemiştir, bu İL-36Ra'nın leptin ve obezite ile ters orantılı olduğunu göstermiştir. Bildiğimiz kadarıyla bu alışma AKT ile İL-36Ra arasındaki ilişkiyi araştıran ilk insan çalışmadır. Obez astım hastası grubunda İL-36Ra ile AKT arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir negatif korelasyon saptanmıştır (p=0,03, r=-0,625). Obez olmayan astım hastalarında ise İL-36Ra ile AKT arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (r=-0,473).

Nötrofiller astımın gelişiminde önemli rol oynar [127]. Nötrofiller akut enflamatuvar yanıtın önemli hücresel araçları olsa da son zamanlarda yapılan çalışmalar nötrofillerin obezitede sterilenflamasyona yanıt veren ve kronikenflamatuvar süreci alevlendiren ilk bağışıklık hücreleri olduklarını göstermiştir. Son zamanlarda yapılan birkaç çalışma, obezite ve insülin direncinin patojenisinde NE ve MPO'nun katkısını ve yağ dokusunda nötrofil infiltrasyonunu göstermiştir [128]. Bildiğimiz kadarıyla literatürde obez astım hastası ocuklarda NE düzeylerini analiz eden bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu açıdan bir ilktir.

NE sitotoksiktir ve epitel hücrelerinin komşu hücrelerden ve bazal membrandan ayrılmasına neden olur. NE; innate bağışıklığı desteklemenin yanı sıra, birçok yaygın hastalığın patojenisinin altında yatan kronik enflamatuvar yanıtı tetikleyebilir. Ayrıca, NE düz kas hücrelerinin proliferasyonunu indükler ve bu nedenle hava yolunun yeniden yapılandırılmasından sorumludur [129]. Zheng vd. 2019'da yaptıkları çalışmada diyet indüklü obez sıçan modelinde nötrofil elastaz inhibitör (NEI) tedavisinin antioksidan enzim salınımını arttığını ve obezlerde astım semptomlarını giderdiğini bildirmiştir [130]. Talukdar ve ark. obez farelerde NE eksikliğinin yağ dokusunda enflamatuvar makrofaj sayısını ve enflamatuvar sitokin ekspresyonunu azalttığını bildirmiştir, bu da NE'nin adipoz doku enflamasyonunun gelişiminde büyük öneme sahip olabileceğini düşündürmüştür [131]. de Blic vd.'nin 13 semptomatik astım hastası ocuk ve 15 semptomatik olmayan astım hastası

çocukla yürüttüğü bir çalışmada BAL örneğinde NE değerlendirilmiş ve bu gruplar arasında NE düzeyi arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır [132]. Bu çalışmada NE düzeyinin astım olgularında kontrollere kıyasla yüksek olduğu belirlenmiş ve daha önce yapılmış çalışma bulgularına benzer biçimde, NE'nin nötrofilik enflamasyonlu astımın bir özelliği olduğu ve astım patojenisinde önemli bir rol oynadığı görülmüştür [133]. Obez astım hastalarında tükürük NE seviyesinin obez olmayan astım hastalarına ve sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bunun nedeninin nötrofillerin yağ dokusu enflamasyonunun gelişiminde önemli bir rol oynaması olduğu gözlenmiştir. Obezitede nötrofilin yağ dokusuna infiltrasyonu arttırdığı gözlenmiştir. Özellikle, en belirgin enflamatuvar hücre tipi olan aktif nötrofiller tarafından salınan NE, yapısal akciğer hasarını indükleyen ana faktörlerden biridir [134]. Ayrıca, NE çeşitli enfeksiyonsuz enflamatuvar süreçlerle de ilişkilendirilmiştir, bu nedenle nötrofil enflamasyona bağlı insülin direncinin etiyolojisine ve NE'nin bu süreçte önemli bir rol oynamasına katkıda bulunur [131]. Bunun, obezde astımın önlenmesi ve tedavisine yeni bir bakış açısı sağladığı bildirilmiştir.

Enflamasyon sürecinde granüler hücrelerin ürettiği MPO astım şiddetini artırır. MPO'nun astım patojenisinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir [134]. MPO nötrofil ve monosit kaynaklı oksidanların oluşumunda ve patojen ve konak dokunun oksidatif hasarında önemli bir rol oynar, mieloperoksidaz ve hipokloröz asit üretiminde hidrojen peroksit ve klorür iyonu kullanır. Bu güçlü oksidanlar, astımda enflamatuvar yanıtın bir parçası olarak üretildiklerinde akciğere zarar verebilirler [134]. El Akkary'nin yaptığı çalışmada 30 obez astım, 8 obez olmayan astım hastası ve 7 sağlıklı katılımcının balgam ve serum MPO düzeyleri analiz edilmiş, en yüksek tükürük MPO düzeyi obez olmayan astım hastalarında belirlenmiş, ancak en yüksek serum MPO düzeyi ise obez astım hastası çocuklarda belirlenmiş, tükürük ve serum düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır [135]. Bir diğer çalışmada, Tabur ve ark. astım şiddetine göre nötrofil sayısı ve serum MPO düzeyini analiz etmiş ve hafif astım olgularının nötrofil sayısı ve serum MPO seviyelerinin sağlıklı kontrollerden farklı olmadığını belirlemiş, ancak şiddetli astım hastalarında nötrofil sayısının arttığını bildirilmiştir [136]. Bu çalışmada, obez astım ve obez olmayan astım hastalarının ve sağlıklı kontrollerin MPO düzeyleri incelendiğinde, en yüksek düzey obez olmayan astım hastalarında belirlenmiştir. Ayrıca obez astım hastalarda MPO konsantrasyonunun sağlıklı kontrollere göre daha fazla olduğu belirlenmiştir. Bazı çalışmalar doğum öncesi ve sonrası dönemde sigara dumanına maruz kalan çocukların yedi kat daha yüksek aralıklı çocukluk astımı riski taşıdığını bildirmiştir. Alexandra ve ark. sigara

dumanına maruz kalmanın neden olduğu MPO'nun çocukluk çağı astımının klinik belirtilerine katkıda bulunabileceğini belirtmiştir [137]. Bu çalışmanın sınırlı örneklem büyüklüğü gibi bazı kısıtları mevcuttur, ayrıca yakın zamanda geçirilen astım atakı veya enfeksiyon gelişiminde antibiyotik kullanımı değerlendirilememiştir. Obez olmayan astım hastası çocukların pasif sigara dumanına maruz kalmış olması çalışma sonuçlarını etkilemiş olabilir. Çalışmamızda, literatürü destekler şekilde astım olgularının serum MPO düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğu belirlenmiştir.





6. SONUÇ

Obez astım hastası çocukların leptin konsantrasyonu seviyesi, VKİ ve persantilleri obez olmayan astım ve sağlıklı kontrol olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Obez astım hastalarında daha düşük sigara maruziyeti saptanmıştır. Obez astım hastası çocuklarda daha fazla semptom, zor astım kontrolünü, düşük İL-36Ra anti-enflamatuvar düzeyi ve yüksek İL-17F, NE proenflamatuvar düzeyleri belirlenmiştir.

İL-36 sitokin ailesinin astım ve obezitedeki rolü üzerine çok az çalışma mevcuttur, ayrıca obez astım hastalarında İL-36 ailesi sitokinlerinin rolünü araştıran hiçbir çalışma mevcut değildir. Bu çalışmada İL-36Ra'nın obez astım hastalarında obez olmayan astım hastalarından ve sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğu ilk kez bildirilmiştir.

Astım hastalarında İL-36Ra'nın hastalığın kontrolü ve hava yolu enflamasyonu üzerindeki etkilerini belirlemek için daha fazla hasta sayısı ile tasarlanmış hem serum hem de balgam İL-36 ve İL-17F düzeylerinin birlikte değerlendirecek daha kapsamlı çalışmaların obezitenin astım ve astımın kontrolü üzerindeki rolünün daha net olarak ortaya koyacağı düşünülmektedir. Astım ve İL-36 arasındaki ilişkinin aydınlatılması astım tedavisinde farklı yolların gelişiminin önünü açacaktır.



KAYNAKLAR

1. Hamid, Q. and Tulic, M. (2009). Immunobiology of asthma. *Annual Review of Physiology*, 71, 489-507.
2. Robinson, D.S. (2010). The role of the T cell in asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 126(6), 1081-1091.
3. Oda, N., Canelos, P. B., Essayan, D. M., Plunkett, B. A., Myers, A. C., and Huang, S. K. (2005). Interleukin-17F induces pulmonary neutrophilia and amplifies antigen-induced allergic response. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 171(1), 12-18.
4. Ramakrishnan, R.K., Al Heialy, S. and Hamid, Q. (2019). Role of IL-17 in asthma pathogenesis and its implications for the clinic. *Expert review of Respiratory Medicine*, 13(11), 1057-1068.
5. Weaver, C. T., Harrington, L. E., Mangan, P. R., Gavrieli, M., & Murphy, K. M. (2006). Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties. *Immunity*, 24(6), 677-688.
6. Weng, Q., Zhu, C., Zheng, K., Wu, Y., Dong, L., Wu, Y., and Li, W. (2020). Early recruited neutrophils promote asthmatic inflammation exacerbation by release of neutrophil elastase. *Cellular Immunology*, 352, 104101.
7. Hudock, K.M., Collins, M. S., Imbrogno, M., Snowball, J., Kramer, E. L., Brewington, J. J., and Clancy, J. P. (2020). Neutrophil extracellular traps activate IL-8 and IL-1 expression in human bronchial epithelia. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 319(1), 137-147.
8. Chustz, R. T., Nagarkar, D. R., Poposki, J. A., Favoreto Jr, S., Avila, P. C., Schleimer, R. P., and Kato, A. (2011). Regulation and function of the IL-1 family cytokine IL-1F9 in human bronchial epithelial cells. *American Journal of Respiratory cell and Molecular Biology*, 45(1), 145-153.
9. Zhang, J., Yin, Y., Lin, X., Yan, X., Xia, Y., Zhang, L., and Cao, J. (2017). IL-36 induces cytokine IL-6 and chemokine CXCL8 expression in human lung tissue cells: implications for pulmonary inflammatory responses. *Cytokine*, 99, 114-123.
10. Reilly, J.J. (2005). Descriptive epidemiology and health consequences of childhood obesity. *Best practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 19(3), 327-341.
11. Kalmarzi, R.N., Ataee, P., Mansori, M., Moradi, G., Ahmadi, S., Kaviani, Z., and Kooti, W. (2017). Serum levels of adiponectin and leptin in asthmatic patients and its relation with asthma severity, lung function and BMI. *Allergologia et Immunopathologia*, 45(3), 258-264.
12. Zghair, A.K. and Sweedan, B.H. (2020). A comparison between effects of two medications on asthmatic child. *International Journal of Advanced Community Medicine*, 3(3), 39-44.

13. Türk Toraks Derneği. (2016). Astım tanı ve tedavi rehberi. *Turkish Toracic Journal*, 17, 1-96.
14. Masoli, M., Fabian, D., Holt, S., Beasley, R., and Global Initiative for Asthma (GINA) Program. (2004). The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*, 59(5), 469-478.
15. Gilliland, F.D., Berhane, K., Islam, T., McConnell, R., Gauderman, W. J., Gilliland, S. S., and Peters, J. M. (2003). Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *American Journal of Epidemiology*, 158(5), 406-415.
16. Mims, J.W. (2015). Asthma: definitions and pathophysiology. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 5(1), 2-6.
17. Carpaij, O.A., Burgess, J. K., Kerstjens, H. A., Nawijn, M. C., and van den Berge, M. (2019). A review on the pathophysiology of asthma remission. *Pharmacology & Therapeutics*, 201, 8-24.
18. O'Connor, G.T., Lynch, S. V., Bloomberg, G. R., Kattan, M., Wood, R. A., Gergen, P. J., ... and Gern, J. E. (2018). Early-life home environment and risk of asthma among inner-city children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(4), 1468-1475.
19. Forno, E., Lescher, R., Strunk, R., Weiss, S., Fuhlbrigge, A., Celedón, J. C., and Childhood Asthma Management Program Research Group. (2011). Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127(3), 741-749.
20. Ullmann, N., Mirra, V., Di Marco, A., Pavone, M., Porcaro, F., Negro, V., and Cutrera, R. (2018). Asthma: differential diagnosis and comorbidities. *Frontiers in Pediatrics*, 276.
21. Saglani, S. and Menzie-Gow, A.N. (2019). Approaches to asthma diagnosis in children and adults. *Frontiers in Pediatrics*, 7, 148.
22. Lexmond, A.J., Singh, D., Frijlink, H. W., Clarke, G. W., Page, C. P., Forbes, B., and van den Berge, M. (2018). Realising the potential of various inhaled airway challenge agents through improved delivery to the lungs. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 49, 27-35.
23. Taylor, D., Bateman, E. D., Boulet, L. P., Boushey, H. A., Busse, W. W., Casale, T. B., and Reddel, H. K. (2008). A new perspective on concepts of asthma severity and control. *European Respiratory Journal*, 32(3), 545-554.
24. Tesse, R., Borrelli, G., Mongelli, G., Mastroiilli, V., and Cardinale, F (2018). Treating pediatric asthma according guidelines. *Frontiers in Pediatrics*, 234.
25. Pedersen, S.E., Hurd, S. S., Lemanske Jr, R. F., Becker, A., Zar, H. J., Sly, P. D., and Bateman, E. D. (2011). Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. *Pediatric Pulmonology*, 46(1), 1-17.
26. Bonini, M. and Jutel, M. (2020). *Allergen immunotherapy for asthma: Looking “Back to the Future”*. *Allergy*, 75(3), 495-496.

27. Desai, M. and J. Oppenheimer, (2016). Elucidating asthma phenotypes and endotypes: progress towards personalized medicine. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 116(5), 394-401.
28. Wenzel, S.E. (2012). Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature Medicine*, 18(5), 716-725.
29. Robinson, D., Humbert, M., Buhl, R., Cruz, A. A., Inoue, H., Korom, S., and Nair, P. (2017). Revisiting T type 2-high and T type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clinical & Experimental Allergy*, 47(2), 161-175.
30. Parker, J.M., Oh, C. K., LaForce, C., Miller, S. D., Pearlman, D. S., Le, C., and Molfino, N. A. (2011). Safety profile and clinical activity of multiple subcutaneous doses of MEDI-528, a humanized anti-interleukin-9 monoclonal antibody, in two randomized phase 2a studies in subjects with asthma. *BMC Pulmonary Medicine*, 11(1), 1-10.
31. Lemanske Jr, R.F. and Busse, W.W. (2010). Asthma: clinical expression and molecular mechanisms. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2), 95-102.
32. Holgate, S.T. (2008). Pathogenesis of asthma. *Clinical & Experimental Allergy*, 38(6), 872-897.
33. Boonpiyathad, T., Sözüner, Z. C., Satitsuksanoa, P., and Akdis, C. A. (2019). Immunologic mechanisms in asthma. *Seminars in Immunology*, 46, 101333.
34. Barnes, P.J. and Drazen, J.M. (2002). Pathophysiology of asthma. *Asthma and COPD*, 343-359.
35. Olin, J.T. and Wechsler, M.E. (2014). Asthma: pathogenesis and novel drugs for treatment. *British Medical Journal*, 349.
36. Hammad, H. and Lambrecht, B. (2011). Dendritic cells and airway epithelial cells at the interface between innate and adaptive immune responses. *Allergy*, 66(5), 579-587.
37. Kim, Y.M., Kim, Y. S., Jeon, S. G., and Kim, Y. K. (2013). Immunopathogenesis of allergic asthma: more than the th2 hypothesis. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, 5(4), 189-196.
38. Nakae, S., Ho, L. H., Yu, M., Monteforte, R., Iikura, M., Suto, H., and Galli, S. J. (2007). Mast cell-derived TNF contributes to airway hyperreactivity, inflammation, and TH2 cytokine production in an asthma model in mice. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 120(1), 48-55.
39. Gauthier, M., Chakraborty, K., Oriss, T. B., Raundhal, M., Das, S., Chen, J., and Ray, A. (2017). Severe asthma in humans and mouse model suggests a CXCL10 signature underlies corticosteroid-resistant Th1 bias. *JCI Insight*, 2(13), e94580.
40. Kuo, C.H.S., Pavlidis, S., Loza, M., Baribaud, F., Rowe, A., Pandis, I., and Chung, K. F. (2017). T-helper cell type 2 (Th2) and non-Th2 molecular phenotypes of asthma using sputum transcriptomics in U-BIOPRED. *European Respiratory Journal*, 49(2).

41. Rambaran, K., Teelucksingh, S., Gowrie Sankar, S., Boyne, M., Xuereb, G., Giorgetti, A., and Zimmermann, M. B. (2021). High prevalence of childhood overweight and obesity in ten Caribbean countries: 2018 cross-sectional data and a narrative review of trends in Trinidad and Tobago. *Child and Adolescent Obesity*, 4(1), 23-36.
42. Bantulà, M., Roca-Ferrer, J., Arismendi, E., and Picado, C. (2021). Asthma and obesity: two diseases on the rise and bridged by inflammation. *Journal of Clinical Medicine*, 2021. 10(2), 169.
43. Francisco, V., Ino, J., Campos-Cabaleiro, V., Ruiz-Fernández, C., Mera, A., Gonzalez-Gay, M. A., and Gualillo, O. (2018). Obesity, fat mass and immune system: role for leptin. *Frontiers in Physiology*, 640.
44. Okubo, Y., Michihata, N., Yoshida, K., Morisaki, N., Matsui, H., Fushimi, K., and Yasunaga, H. (2017). Impact of pediatric obesity on acute asthma exacerbation in Japan. *Pediatric Allergy and Immunology*, 28(8), 763-767.
45. Aggarwal, B. and Jain, V. (2018). Obesity in children: definition, etiology and approach. *The Indian Journal of Pediatrics*, 85(6), 463-471.
46. Mraz, M. and Haluzik, M. (2014). The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. *Journal of Endocrinology*, 222(3), 113-127.
47. Rastogi, D. (2020). Pediatric obesity-related asthma: A prototype of pediatric severe non-T2 asthma. *Pediatric Pulmonology*, 55(3), 809-817.
48. Tamasauskienė, L. and Sitkauskienė, B. (2018). Role of Th22 and IL-22 in pathogenesis of allergic airway diseases: Pro-inflammatory or anti-inflammatory effect? *Pediatrics & Neonatology*, 59(4), 339-344.
49. Leija-Martínez, J.J., Huang, F., Del-Río-Navarro, B. E., Sánchez-Muñoz, F., Romero-Nava, R., Muñoz-Hernandez, O., and Hall-Mondragon, M. S. (2020). Decreased methylation profiles in the TNFA gene promoters in type 1 macrophages and in the IL17A and RORC gene promoters in Th17 lymphocytes have a causal association with non-atopic asthma caused by obesity: A hypothesis. *Medical Hypotheses*, 134, 109527.
50. Peters, U., Dixon, A.E. and Forno, E. (2018). Obesity and asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(4), 1169-1179.
51. Van Asseldonk, E.J., Stienstra, R., Koenen, T. B., Van Tits, L. J., Joosten, L. A., Tack, C. J., and Netea, M. G. (2010). The effect of the interleukin-1 cytokine family members IL-1F6 and IL-1F8 on adipocyte differentiation. *Obesity*, 18(11), 2234-2236.
52. Liu, X.-G., Li, J., Zheng, L. J., Han, B., and Huang, F. (2020). Interleukin-36 receptor antagonist alleviates airway inflammation in asthma via inhibiting the activation of Interleukin-36 pathway. *International Immunopharmacology*, 81, 106200.
53. Schleimer, R.P., Kato, A., Kern, R., Kuperman, D., and Avila, P. C. (2007). Epithelium: at the interface of innate and adaptive immune responses. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 120(6), 1279-1284.

54. Nadeem, A., Al-Harbi, N. O., Alfardan, A. S., Ahmad, S. F., AlAsmari, A. F., and Al-Harbi, M. M. (2018). IL-17A-induced neutrophilic airway inflammation is mediated by oxidant-antioxidant imbalance and inflammatory cytokines in mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 107, 1196-1204.
55. Lambrecht, B.N. and Hammad, H. (2012). The airway epithelium in asthma. *Nature Medicine*, 18(5), 684-692.
56. Raphael, I., Nalawade, S., Eagar, T. N., and Forsthuber, T. G. (2015). T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases. *Cytokine*, 74(1), 5-17.
57. Blomme, E.E., Provoost, S., De Smet, E. G., De Grove, K. C., Van Eeckhoutte, H. P., De Volder, J., and Maes, T. (2021). Quantification and role of innate lymphoid cell subsets in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clinical & Translational Immunology*, 10(6), e1287.
58. Panda, S.K. and Colonna, M. (2019). Innate lymphoid cells in mucosal immunity. *Frontiers in Immunology*, 10, 861.
59. Huang, C., Li, F., Wang, J., and Tian, Z. (2020). Innate-like lymphocytes and innate lymphoid cells in asthma. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 59(3), 359-370.
60. Barnig, C., Cernadas, M., Dutile, S., Liu, X., Perrella, M. A., Kazani, S., and Levy, B. D. (2013). Lipoxin A4 regulates natural killer cell and type 2 innate lymphoid cell activation in asthma. *Science Translational Medicine*, 5(174), 174ra26-174ra26.
61. Liu, L.Y., Mathur, S. K., Sedgwick, J. B., Jarjour, N. N., Busse, W. W., and Kelly, E. A. B. (2006). Human airway and peripheral blood eosinophils enhance Th1 and Th2 cytokine secretion. *Allergy*, 61(5), 589-597.
62. Sharma, N., Akkoyunlu, M. and Rabin, R. (2018). Macrophages—common culprit in obesity and asthma. *Allergy*, 73(6), 1196-1205.
63. Zhu, X., Cui, J., Yi, L., Qin, J., Tulake, W., Teng, F., and Dong, J. (2020). The role of T cells and macrophages in asthma pathogenesis: a new perspective on mutual crosstalk. *Mediators of Inflammation*, 284.
64. Abdelaziz, M.H., Abdelwahab, S. F., Wan, J., Cai, W., Huixuan, W., Jianjun, C., and Xu, H. (2020). Alternatively activated macrophages; a double-edged sword in allergic asthma. *Journal of Translational Medicine*, 18(1), 1-12.
65. Chen, X., Li, Y., Qin, L., He, R., and Hu, C. (2021). Neutrophil extracellular trapping network promotes the pathogenesis of neutrophil-associated asthma through macrophages. *Immunological Investigations*, 50(5), 544-561.
66. Li, Y., Wang, W., Yang, F., Xu, Y., Feng, C., and Zhao, Y. (2019). The regulatory roles of neutrophils in adaptive immunity. *Cell Communication and Signaling*, 17(1), 1-11.
67. Jasper, A.E., McIver, W. J., Sapey, E., and Walton, G. M. (2019). Understanding the role of neutrophils in chronic inflammatory airway disease. *F1000Research*, 8, 557.

68. Amulic, B., Cazalet, C., Hayes, G. L., Metzler, K. D., and Zychlinsky, A. (2012). Neutrophil function: from mechanisms to disease. *Annual Review of Immunology*, 30, 459-489.
69. Mukaida, N. (2003). Pathophysiological roles of interleukin-8/CXCL8 in pulmonary diseases. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 284(4), 566-577.
70. Davies, M.J. and Hawkins, C.L. (2020). The role of myeloperoxidase in biomolecule modification, chronic inflammation, and disease. *Antioxidants & Redox Signaling*, 32(13), 957-981.
71. Hoshino, H., Laan, M., Sjöstrand, M., Lötvall, J., Skoogh, B. E., and Lindén, A. (2000). Increased elastase and myeloperoxidase activity associated with neutrophil recruitment by IL-17 in airways in vivo. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 105(1), 143-149.
72. Gramegna, A., Amati, F., Terranova, L., Sotgiu, G., Tarsia, P., Miglietta, D., and Blasi, F. (2017). Neutrophil elastase in bronchiectasis. *Respiratory Research*, 18(1), 1-13.
73. Park, J.A., He, F., Martin, L. D., Li, Y., Chorley, B. N., and Adler, K. B. (2005). Human neutrophil elastase induces hypersecretion of mucin from well-differentiated human bronchial epithelial cells in vitro via a protein kinase C δ -mediated mechanism. *The American Journal of Pathology*, 167(3), 651-661.
74. Polverino, E., Rosales-Mayor, E., Dale, G. E., Dembowski, K., and Torres, A. (2017). The role of neutrophil elastase inhibitors in lung diseases. *Chest*, 152(2), 249-262.
75. Aratani, Y. (2018). Myeloperoxidase: its role for host defense, inflammation, and neutrophil function. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 640, 47-52.
76. Raby, B.A., Hwang, E. S., Steen, K. V., Tantisira, K., Peng, S., Litonjua, A., and Weiss, S. T. (2006). T-bet polymorphisms are associated with asthma and airway hyperresponsiveness. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 173(1), 64-70.
77. Fahy, J.V. (2015). Type 2 inflammation in asthma—present in most, absent in many. *Nature Reviews Immunology*, 15(1), 57-65.
78. Liu, Y., Zhang, H., Ni, R., Jia, W. Q., and Wang, Y. Y. (2017). IL-4R suppresses airway inflammation in bronchial asthma by inhibiting the IL-4/STAT6 pathway. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 43, 32-38.
79. Vock, C., Hauber, H.P. and Wegmann, M. (2010). The other T helper cells in asthma pathogenesis. *Journal of Allergy*, 14.
80. Newcomb, D.C. and Peebles, Jr R.S. (2013). Th17-mediated inflammation in asthma. *Current Opinion in Immunology*, 25(6), 755-760.
81. Lloyd, C.M. and Saglani, S. (2013). T cells in asthma: influences of genetics, environment, and T-cell plasticity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 131(5), 1267-1274.

82. Hartl, D., Koller, B., Mehlhorn, A. T., Reinhardt, D., Nicolai, T., Schendel, D. J., and Krauss-Etschmann, S. (2007). Quantitative and functional impairment of pulmonary CD4⁺ CD25^{hi} regulatory T cells in pediatric asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 119(5), 1258-1266.
83. Gong, F., Zheng, T. and Zhou, P. (2019). T follicular helper cell subsets and the associated cytokine IL-21 in the pathogenesis and therapy of asthma. *Frontiers in Immunology*, 2918.
84. Hatami, H., Ghaffari, N., Ghaffari, J., and Rafatpanah, H. (2019). Role of cytokines and chemokines in the outcome of children with severe asthma. *Journal of Pediatrics Review*, 7(1), 17-28.
85. Kolls, J.K. and Lindén, A. (2004). Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity*, 21(4), 467-476.
86. Evasovic, J.M. and Singer, C.A. (2019). Regulation of IL-17A and implications for TGF- β 1 comodulation of airway smooth muscle remodeling in severe asthma. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 316(5), 843-868.
87. Al-Ramli, W., Préfontaine, D., Chouiali, F., Martin, J. G., Olivenstein, R., Lemièr, C., and Hamid, Q. (2009). TH17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 123(5), 1185-1187.
88. Seys, S.F., Lokwani, R., Simpson, J. L., and Bullens, D. M. (2019). New insights in neutrophilic asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 25(1), 113-120.
89. Al Heialy, S., Gaudet, M., Ramakrishnan, R. K., Mogas, A., Salameh, L., Mahboub, B., and Hamid, Q. (2020). Contribution of IL-17 in steroid hyporesponsiveness in obese asthmatics through dysregulation of glucocorticoid receptors α and β . *Frontiers in Immunology*, 1724.
90. Ota, K., Kawaguchi, M., Matsukura, S., Kurokawa, M., Kokubu, F., Fujita, J., and Hizawa, N. (2014). Potential involvement of IL-17F in asthma. *Journal of Immunology Research*, 2846.
91. Kawaguchi, M., Fujita, J., Kokubu, F., Ohara, G., Huang, S. K., Matsukura, S., and Hizawa, N. (2010). Induction of insulin-like growth factor-I by interleukin-17F in bronchial epithelial cells. *Clinical & Experimental Allergy*, 40(7), 1036-1043.
92. Gabay, C. and Towne, J.E. (2015). Regulation and function of interleukin-36 cytokines in homeostasis and pathological conditions. *Journal of Leukocyte Biology*, 97(4), 645-652.
93. Moermans, C., Damas, K., Guiot, J., Njock, M. S., Corhay, J. L., Henket, M., and Louis, R. (2021). Sputum IL-25, IL-33 and TSLP, IL-23 and IL-36 in airway obstructive diseases. Reduced levels of IL-36 in eosinophilic phenotype. *Cytokine*, 140, 155421.
94. Gresnigt, M.S. and van de Veerdonk, F.L. (2013). Biology of IL-36 cytokines and their role in disease. *Seminars in Immunology*, 25(6), 458-465.

95. Di Genova, L., Penta, L., Biscarini, A., Di Cara, G., and Esposito, S. (2018). Children with obesity and asthma: which are the best options for their management? *Nutrients*, 10(11), 1634.
96. Carrier, Y., Ma, H. L., Ramon, H. E., Napierata, L., Small, C., O'toole, M., and Medley, Q. G. (2011). Inter-regulation of Th17 cytokines and the IL-36 cytokines in vitro and in vivo: implications in psoriasis pathogenesis. *Journal of Investigative Dermatology*, 131(12), 2428-2437.
97. Queen, D., Ediriweera, C. and Liu, L. (2019). Function and regulation of IL-36 signaling in inflammatory diseases and cancer development. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 317.
98. Li, X., Song, P., Zhu, Y., Lei, H., Chan, K. Y., Campbell, H., and Global Health Epidemiology Research Group. (2020). The disease burden of childhood asthma in China: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Health*, 10(1).
99. Maniscalco, M., Zamparelli, A. S., Vitale, D. F., Faraone, S., Molino, A., Zedda, A., and Motta, A. (2017). Long-term effect of weight loss induced by bariatric surgery on asthma control and health related quality of life in asthmatic patients with severe obesity: a pilot study. *Respiratory Medicine*, 130, 69-74.
100. di Palmo, E., Filice, E., Cavallo, A., Caffarelli, C., Maltoni, G., Miniaci, A., and Pession, A. (2021). Childhood obesity and respiratory diseases: Which link? *Children*, 8(3), 177.
101. Yuksel, H., Sogut, A., Yilmaz, O., Onur, E., ve Dinc, G. (2012). Role of adipokines and hormones of obesity in childhood asthma. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, 4(2), 98-103.
102. Youssef, D.M., Elbehidy, R. M., Shokry, D. M., and Elbehidy, E. M. (2013). The influence of leptin on Th1/Th2 balance in obese children with asthma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 39, 562-568.
103. Liang, L., Hur, J., Kang, J. Y., Rhee, C. K., Kim, Y. K., and Lee, S. Y. (2018). Effect of the anti-IL-17 antibody on allergic inflammation in an obesity-related asthma model. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 33(6), 1210.
104. Lang, J.E., Hossain, M.J. and Lima, J.J. (2015). Overweight children report qualitatively distinct asthma symptoms: analysis of validated symptom measures. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(4), 886-893.
105. Uysal, P., Anik, A. and Anik, A. (2021). School-age obese asthmatic children have distinct lung function measures from lean asthmatics and obese children. *Journal of Asthma*, 1-12.
106. Polak-Szczybyło, E. and Tabarkiewicz, J. (2022). IL-17A, IL-17E and IL-17F as Potential Biomarkers for the Intensity of Low-Grade Inflammation and the Risk of Cardiovascular Diseases in Obese People. *Nutrients*, 14(3), 643.
107. Martinez, F.D., Cline, M. and Burrows, B. (1992). Increased incidence of asthma in children of smoking mothers. *Pediatrics*, 89(1), 21-26.

108. Jing, W., Wang, W. and Liu, Q. (2019). Passive smoking induces pediatric asthma by affecting the balance of Treg/Th17 cells. *Pediatric Research*, 85(4),469-476.
109. Zhang, Y., Chen, Z., and Berhane, K. (2020). The dynamic relationship between asthma and obesity in schoolchildren. *American Journal of Epidemiology*, 189(6), 583-591.
110. Al Mamoori, A.N., Ewadh, M., and Alqaysi, S.E. (2017). Leptin and adiponectin levels of asthmatic Iraqi children in Hilla Province. *Asian Journal Pharmacology Clinical Research*, 10(12), 431-434.
111. Han, M.W., Kim, S. H., Oh, I., Kim, Y. H., and Lee, J. (2021). Obesity Can Contribute to Severe Persistent Allergic Rhinitis in Children through Leptin and Interleukin-1 β . *International Archives of Allergy and Immunology*, 182(6), 546-552.
112. Al-Ayed, M., Alshaybari, K., Alshehri, D., Jamaan, A., Nasser, I., Alaamri, H., and Shalayel, M. H. (2019). Obesity and childhood asthma in male schoolchildren in Saudi Arabia: Is there a role for leptin, interleukin-4, interleukin-5, and interleukin-21? *Annals of Saudi Medicine*, 39(5), 295-301.
113. Moaaz, M., El-Akkary, I., Fasseeh, N., El-Ghazali, M., and Elgaddar, O. (2021). Leptin and exercise-induced bronchoconstriction in obese asthmatic children. *Bulletin of Egyptian Society for Physiological Sciences*, 41(1), 28-40.
114. Zheng, R., Wang, F., Huang, Y., Xiang, Q., Dai, H., and Zhang, W. (2021). Elevated Th17 cell frequencies and Th17/Treg ratio are associated with airway hyperresponsiveness in asthmatic children. *Journal of Asthma*, 58(6), 707-716.
115. Chen, R., Zhang, Q., Chen, S., Tang, H., Huang, P., Wei, S., and Yao, L. (2019). IL-17F, rather than IL-17A, underlies airway inflammation in a steroid-insensitive toluene diisocyanate-induced asthma model. *European Respiratory Journal*, 53(4).
116. Wu, Y., Yue, J., Wu, J., Zhou, W., Li, D., Ding, K., and Shi, W. (2018). Obesity may provide Pro-ILC3 development inflammatory environment in asthmatic children. *Journal of Immunology Research*, 8620.
117. Chen, J.H., Qin, L., Shi, Y. Y., Feng, J. T., Zheng, Y. L., Wan, Y. F., and Hu, C. P. (2016). IL-17 protein levels in both induced sputum and plasma are increased in stable but not acute asthma individuals with obesity. *Respiratory Medicine*, 121, 48-58.
118. Surachmanto, E.E., Hatta, M., Islam, A. A., and Wahid, S. (2018). Association between asthma control and Interleukin-17F expression levels in adult patients with atopic asthma. *Saudi Medical Journal*, 39(7), 662.
119. Forno, E., Han, Y., Brehm, J. M., Chen, W., Boutaoui, N., Acosta-Perez, E., and Celedon, J. C. (2015). B27 viral infection and pediatric asthma: Obesity, Th17-Related Cytokines, And Asthma In Puerto Rican Children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 191, 1.

120. Han, Y.Y., Forno, E., Brehm, J. M., Acosta-Pérez, E., Alvarez, M., Colón-Semidey, A., and Celedón, J. C. (2015). Diet, interleukin-17, and childhood asthma in Puerto Ricans. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 115(4), 288-293.
121. Zhou, L. and Todorovic, V. (2020). Interleukin-36: structure, signaling and function. *Protein Reviews*, 191-210.
122. Ramadas, R.A., Ewart, S. L., Medoff, B. D., and LeVine, A. M. (2011). Interleukin-1 family member 9 stimulates chemokine production and neutrophil influx in mouse lungs. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 44(2), 134-145.
123. Qin, X., Liu, M., Zhang, S., Wang, C., and Zhang, T. (2019). The role of IL-36 γ and its regulation in eosinophilic inflammation in allergic rhinitis. *Cytokine*, 117, 84-90.
124. White, S., Hogarth, D. K., Naureckas, E. T., Laxman, B., Solway, J., and Sperling, A. I. (2018). Presence of IL-36 γ (IL1F9) in bronchoalveolar lavage in patients with asthma, in A35. Asthma Clinical Studies II. *American Thoracic Society*, 1424-1424.
125. Li, Y., Chen, S., Zhao, T., and Li, M. (2021). Serum IL-36 cytokines levels in type 2 diabetes mellitus patients and their association with obesity, insulin resistance, and inflammation. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 35(2), 23611.
126. Kim, H.Y., Lee, H. J., Chang, Y. J., Pichavant, M., Shore, S. A., Fitzgerald, K. A., and Umetsu, D. T. (2014). Interleukin-17-producing innate lymphoid cells and the NLRP3 inflammasome facilitate obesity-associated airway hyperreactivity. *Nature Medicine*, 20(1), 54-61.
127. Ali, M., Jasmin, S., Fariduddin, M., Alam, S. M., Arslan, M. I., and Biswas, S. K. (2018). Neutrophil elastase and myeloperoxidase mRNA expression in overweight and obese subjects. *Molecular Biology Reports*, 45(5), 1245-1252.
128. Ogawa, H., Azuma, M., Tsunematsu, T., Morimoto, Y., Kondo, M., Tezuka, T., and Tsuneyama, K. (2018). Neutrophils induce smooth muscle hyperplasia via neutrophil elastase-induced FGF-2 in a mouse model of asthma with mixed inflammation. *Clinical & Experimental Allergy*, 48(12), 1715-1725.
129. Zheng, J., Zhang, G. R., Li, J., and Bi, H. W. (2019). Neutrophil elastase inhibitor suppresses oxidative stress in obese asthmatic rats by activating Keap1/Nrf2 signaling pathway. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 23(1), 361-369.
130. Talukdar, S., Oh, D. Y., Bandyopadhyay, G., Li, D., Xu, J., McNelis, J., and Olefsky, J. M. (2012). Neutrophils mediate insulin resistance in mice fed a high-fat diet through secreted elastase. *Nature Medicine*, 18(9), 1407-1412.
131. de Blic, J., Tillie-Leblond, I., Tonnel, A. B., Jaubert, F., Scheinmann, P., and Gosset, P. (2004). Difficult asthma in children: an analysis of airway inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 113(1), 94-100.
132. Simpson, J.L., Scott, R. J., Boyle, M. J., and Gibson, P. G. (2005). Differential proteolytic enzyme activity in eosinophilic and neutrophilic asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 172(5), 559-565.

133. Kawanishi, N., Niihara, H., Mizokami, T., Yada, K., and Suzuki, K. (2015). Exercise training attenuates neutrophil infiltration and elastase expression in adipose tissue of high-fat-diet-induced obese mice. *Physiological Reports*, 3(9), e12534.
134. Shayma'a, J.R. and Muna, H.S. (2018). Myeloperoxidase (MPO) and eosinophil peroxidase (EPO) effecting on asthma patients in Basra Province, Iraq. *Biomed Research*, 29(17), 3395-3397.
135. El Akkary, I.M., El-Ghazaly, M., Hussam, E. L., and Eman, Y. (2016). Asthma-obesity neutrophilic inflammation as a distinct phenotype. *Journal of the Medical Research Institute*, 37(2), 42-49.
136. Tauber, E., Herouy, Y., Urbanek, R., Urbanek, R., Goetz, M., and Hagel, E. (1999). Assessment of serum myeloperoxidase in children with bronchial asthma. *Allergy*, 54(2), 177-182.
137. Topic, A Francuski, D., Nikolic, A., Milosevic, K., Jovicic, S., Markovic, B., and Radojkovic, D. (2017). The role of oxidative stress in the clinical manifestations of childhood asthma. *Fetal and Pediatric Pathology*, 36(4), 294-303.





EK-1. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onayı



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : 24074710-604.01.01- 02
Konu : Toplantı Kararları

21.01.2020

Sayın
Proje Yürütücüsü

Prof. Dr. Resul Korkmaz

Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 13 Ocak 2020 tarihinde yapmış olduğu toplantı kararları ekte sunulmuştur.
Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Taner AKAR
Dekan Yardımcısı

EK-1. (devam) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onayı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU									
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI		Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu						
	AÇIK ADRES		Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara						
	TELEFON		0312 202 69 58						
	FAKS		0312 202 46 73						
	E-POSTA		tipetikkurul@gazi.edu.tr						
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Obez ve obez olmayan astımlı pediatrik hastalarda IL-36a, IL-36y-IL-36Ra, IL-17A, IL-17F, Leptin konsantrasyonları, nötrofil aktivasyon belirteçleri ile vücut kitle indeksi arasında ilişkinin araştırılması						
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI		Prof. Dr. Resul KARAKUŞ						
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ		İmmünoloji Anabilim Dalı / G.Ü.T.F.						
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)								
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ		Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar- Antropometrik ölçümlere dayalı olarak yapılan araştırmalar –Doktora tezi						
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐			
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı		Tarihi	Ver.No	Dili				
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		25.12.2019	3	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐				
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU		25.12.2019	3	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐				
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı				Açıklama				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ		☒						
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU		☐						
	DİĞER		☐						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 10		Toplantı tarihi: 13.01.2020						
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.								
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN ÜNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN BAŞKAN	Anest. ve Rea. AD. Farmako. Bl.Dr.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Gülten TAÇOY BAŞKAN YARD.	Kardiyoloji AD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

EK-1. (devam) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onayı

Doç. Dr. İlyas OKUR BİLDİRİMDEN SORUMLU ÜYE	Çocuk Sağ. ve Hast AD Ç.Met. Bes BD	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Nevzat YÜKSEL ÜYE	Psikiyatri AD.	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik AD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik AD.	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Nuriye ÖZDEMİR ÜYE	İç Hast. AD. Tıbbi Onkoloji BD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL ÜYE	Tıbbi Biyokimya A.D	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Hasan BOSTANCI ÜYE	Genel Cerrahi AD.	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Murat UÇAR ÜYE	Radyoloji AD.	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Gökçe S. ÖZTÜRK FİNCAN ÜYE	Tıbbi Farmakoloji AD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Dr.Öğr.Üyesi A.Meltem SEVGİLİ ÜYE	Tıbbi Fizyoloji AD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Uzm Dr. Emine AVCI ÜYE	Halk Sağlığı	Halk Sağlığı Genel Müd.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Araş.Gör.Dr. Fahri Erdem KAŞAK ÜYE	Hukukçu	Hacı Bayram Veli Üniv.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
İ. Nüket EKŞİ ÜYE	Sivil Temsilci	-	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

Ek-2. Tez Çalışmasının Finansmanı

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ VE
LİBYA DEVLETİ AKADEMİK ATAŞELİĞİ
ARASINDA AKADEMİK VE BİLİMSEL İŞBİRLİĞİ
KAPSAMINDA DÜZENLENEN EK
PROTOKOL**

Türkiye Cumhuriyeti Gazi Üniversitesi ve Libya Devleti Akademik Ataşeliği tarafından imzalanan karşılıklı dostluk, akademik araştırma ve eğitim işbirliğinin ayrıntıları işbu ek protokolle belirlenmiştir.

MADDE 1

Lisans Üstü programlara kabul edilecek öğrencilerin Enstitüler tarafından belirlenen asgari kabul koşullarını sağlamaları gerekir.

MADDE 2

Türkçe Dil Kursu, Lisans, Yüksek Lisans ve Doktora Programları için öğrenim ücretleri Gazi Üniversitesi Yönetim Kurulu tarafından yıllık olarak belirlenir. Öğrenim ücretinin dönemlik ve peşin ödenmesi gerekmektedir. Lisansüstü düzeydeki yükseköğretim programlarına kayıt yaptıran öğrenciler Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinde belirtilen süreler için kayıtlı olduğu eğitim-öğretim yılı ücretini ödemeye devam eder.

Lisans Üstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinde belirtilen süreler sonunda mezun olamayan öğrencilerden ilave her yıl için Gazi Üniversitesi Yönetim Kurulu tarafından belirlenen oranda ek öğrenim ücreti alınır. Öğrenim ücretinin ödenmemesi durumunda öğrencinin kaydı yapılmaz, program süresi içerisinde öğrenimine devam eden öğrencinin ise kaydı yenilenmez.

EK-3. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi Kabul Kararı

giPark
SAĞLIK BİLİMLERİ
İPLİĞİNDE



Türkçe ▾



Sayın Azıza BUABRAİG,

Karar: Kabul Edildi

Karar Tarihi: 9 Şubat 2022

Hakem Değerlendirmeleri

Hakem-1

1. Do you want to see the manuscript again?:

- Yes

Yazar için yorum ve öneriler: accept

Öneri: Kabul



EK-3. (devam) Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi Kabul Kararı




Türkçe


Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi

MENU


Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi • Yazar Paneli • 1012434



The Roles of Interleukin-17A/F and IL-36Ra in Obese Asthmatic Children

Türü: Derleme

Konusu: Tıp

Id: 1012434



Durum: Mizanpajda



Gönderilme Tarihi: 20 Ekim 2021



Görev Bitiş Tarihi: 10 Nisan 2022

Editör

Guheş GAZİ

Alan Editörü

Aysel BERKKAN

Makale Üst Veri
Değerlendirme
Karar
Yayın Süreci


Dosyalar

Mesajlar

Zaman Akışı


E-Postalar

EK-4. Tezden Hazırlanan (The Roles Of Interleukin-17A/F and IL-36Ra in Obese Asthmatic Children), Başlıklı Derleme Makalenin Dergiye Gönderildiğini Gösteren Belge



GUHES

Journal of Gazi University Health Sciences Institute



The Roles of Interleukin-17A/F and IL-36Ra in Obese Asthmatic Children

Abstract

Childhood asthma and obesity are serious and chronic public health problems that require specific treatment. The prevalence of asthma in obese individuals is higher than that of non-obese individuals. Despite the belief that obesity is a major risk factor in the development of asthma, the mechanisms and effects associated with obesity are yet to be explained. It was considered that these two diseases are associated with excess adipose tissue that predisposes patients to inflammation and could contribute to the pathogenesis and severity of asthma. IL-17A and IL-17F are cytokines with pro-inflammatory properties, and high levels were observed in the serum of children with asthma and obesity. Also, IL-36 is a proinflammatory cytokine that acts as a mediator between the innate and adaptive immune systems to induce CXCL8 and IL-17 expressions. It could be suggested that these pro-inflammatory cytokines could play a role in the association between the two conditions. However, the activities of these cytokines are inhibited by anti-inflammatory cytokines such as IL-36Ra. The present review aims to explain the role of proinflammatory cytokines in adipose tissue and airway structure, as well

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı ve Soyadı : Aziza A. Mustafa, BUABRAİĞ
Uyruğu : Libya

Eğitim Derecesi	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Doktora	Gazi Üniversitesi/İmmünoloji Anabilim Dalı	Devam ediyor
Lisans	Ömer Almkhtar Üniversitesi Tıp Fakültesi	2008
Lise	Asma Lisesi	2000

İş Deneyimi, Yıl	Çalıştığı Yer	Görev
2008-2013	EL Wahda Hastanesi-Çocuk Sağlık ve Hastalıkları	Asistanlık

Yabancı Dil

Türkçe, İngilizce

Yayınlar

Buabraig, A.A.M. (2022). The Roles Of Interleukin-17A/F and IL-36Ra in Obese Asthmatic Children. *Gazi Üniversitesi Dergisi*.



GAZİLİ OLM AKAYRICALIKTIR

