

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ASTIM-OBEZİTE İLİŞKİSİNDE
ROL OYNAYAN FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ
Dr. HATİCE BAKIR KILIÇ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. İPEK KIVILCIM OĞUZÜLGEN

ANKARA-2008

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ASTIM-OBEZİTE İLİŞKİSİNDE
ROL OYNAYAN FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ
Dr. HATİCE BAKIR KILIÇ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. İPEK KIVILCIM OĞUZÜLGEN

ANKARA-2008

TEŞEKKÜR

*Tezimin hazırlanmasının her aşamasında büyük desteğini gördüğüm hocam **Doç.Dr. İpek Kıvılcım Oğüzülgen'e**; uzmanlık eğitimim boyunca bana emekleri geçen tüm hocalarıma, birlikte çalıştığım Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma; biyokimyasal tetkiklerle ilgili yardımlarından dolayı Uzm. Dr. Fatih Bakır'a; Solunum Fonksiyon Testleri ve Fraksiyone Ekshale Nitrik Oksit Düzeyi'nin (FENO düzeyi) çalışılmasındaki katkılarından dolayı tüm teknisyenlerimize; ayrıca tezimin yazılış sürecinde özveri ile bana destek olan eşime ve aileme teşekkür eder, saygılarımı sunarım...*

Dr. Hatice Bakır Kılıç

İÇİNDEKİLER

1-GİRİŞ.....	1
2-GENEL BİLGİLER.....	4
• Astım	4
• Astım Kontrol Testi	8
• Astım, Obezite İlişkisi	10
• Leptin	18
• Ekshalasyon Havasındaki Fraksiyone Nitrik Oksit Düzeyi ..	26
3-GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
4-BULGULAR	35
5-TARTIŞMA VE SONUÇ.....	45
6-ÖZET	55
7-SUMMARY	56
8-KAYNAKLAR.....	57

GİRİŞ

Son 20 yıl içinde astımın da dahil olduğu allerjik hastalıklarda belirgin artış görüldüğü ve Amerikan toplumunda her dört kişiden birinin obez [vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 30] olduğu bildirilmektedir (85). Son 10 yılda ise obez bireylerde prevalansının arttığı bildirilen astım için; obezitenin önemli bir risk faktörü olduğu görülmüştür (22, 71, 85). Kadın ve erkeklerde yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda ergen kızlarda ve astımlı kadınlarda VKİ ve allerji arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Kadınlardaki obezite ve allerji ilişkisinin; menarş ile birlikte vücut yağ kitlesi ve hormonlarda meydana gelen değişikliklerin atopiyi uyarımına bağlı olduğu düşünülmüştür (85).

Astım obezite ilişkisi patogenezinde bir çalışmada ortak genetik nedenler öne sürülmüştür (71). Yine her iki klinik durumda ortak sitokinlerin varlığı belirtilmektedir. Bu ortak sitokinlerden bir adipokin olan leptin, adipositlerde yapılan bir proteohormondur ve primer olarak hipotalamustaki spesifik reseptörlerle aktive olduğu düşünülmektedir. Serum leptin düzeyleri VKİ ile pozitif korelasyon gösterir ve vücut yağ kitlesini yansıtır, bundan dolayı obezite ile ilişkilidir. Leptin aynı zamanda insan akciğer dokusunda da bulunur ve spesifik reseptörleri aracılığıyla hücre proliferasyonunda uyarıcı etkisi olabileceği düşünülmektedir. Leptin, astımda inflamasyon ve T hücre fonksiyonları arasında bağlantı sağlayabilir. Primer görevi yağ dokusunda olmasına rağmen aynı zamanda proinflamatuvar rolü olduğu da düşünülmektedir (85). Bir çalışmada fare yağ dokusunda leptin konsantrasyonunun akut inflamasyonda artacağını, inflamasyonu artıracağını; leptin artışının da Tümör nekrozis faktör (TNF), İnterlökin-1 (IL-1), İnterlökin-6 (IL-6) ve İnterlökin-12 (IL-12) seviyelerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada leptinin astımlı çocuklarda astımı olmayanlara göre iki kat fazla olduğu saptanmıştır. Yine farelerde, eksojen

leptin uygulamasının ozonun indüklediği hava yolu inflamasyonunu artırdığı saptanmıştır (74, 69). Bütün bu bulgular leptinin astım patofizyolojisinde önemli role sahip olabileceği düşündürmektedir.

Leptinin hava yolunda allerjik inflamasyonun regülasyonunda bazı etkileri olabileceği düşünülmektedir. Çocuklarda ve ergenlerde yapılan çalışmalarda VKİ artışı ile bronş hiperreaktivitesi, allerjik deri testi, atopi ve astım sıklığında artış saptanmıştır (87, 21). Erişkinlerde yapılan bir çalışmada ise leptinin erişkinlerde astım gelişiminde dominant bir role sahip olmadığı ancak kısmen rolü olabileceği belirtilmiştir (74).

Obez bireylerde adipositlerdeki makrofajlardan açığa çıkan bir diğer madde de Nitrik Oksit Sentetazdır (NOs) (56). NOs respiratuvar sistem patofizyolojisinde önemli rol oynayan bir moleküldür. Üç formu mevcuttur: Endotelial ve nöronal NOs izoformları respiratuvar sistem fonksiyonunu regüle ederken; indüklenabilir NOs (iNOs) inflamasyon ve enfeksiyona yanıtta rol oynar. iNOs ekspresyonundaki artışa bağlı fraksiyone ekshale NO (FENO) yüksekliği ise astmatik hastalarda görülmektedir. FENO düzeyi, bronkoalveolar lavaj ve bronş mukozasındaki hava yolu inflamasyon belirteçleri ile korele bulunmaktadır ve astımdaki hava yolu inflamasyonunu yansıtmaktadır (53, 55, 79). Allerjik astımlı hastalarda kan eozinofil sayısı ve yüzdesiyle FENO arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Atopik astımlılarda FENO düzeyinin nonatopiklere göre belirgin yüksek olduğunu saptanmıştır (91).

Bu çalışmanın amacı, bütün bu veriler ışığında; astımlı bayan olgularda astım, obezite ilişkisinde rol oynayan faktörleri değerlendirmektir. Bu amaçla astım, obezite birlikteliğinin daha sıklıkla izlendiği bayan olgular çalışmaya alınmıştır. Bu olgularda obez olanlarla olmayanlar arasında serum leptin düzeyi, FENO değeri ve atopi açısından farklılık olup olmadığı araştırılmıştır. Böylece obezitenin astım üzerine olan etkisini değerlendirmek, astım-obezite arasındaki ilişkide leptinin yerini belirlemek, leptinin astım kontrolü ve inflamasyon üzerine

olan etkilerini göstermek hedeflenmiştir. Bu nedenle leptin düzeyi ve F_{ENO} değeri ile Astım Kontrol Testi (AKT) arasındaki bağlantı araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

ASTIM

Astım, mast hücresi, eozinofiller ve T Lenfositler gibi pek çok inflamatuvar hücrenin rol oynadığı hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Duyarlı kişilerde özellikle gece veya sabaha karşı nöbetler halinde gelen hışırtılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük yakınmaları ile ortaya çıkar, kendiliğinden veya uygulanan tedavi ile düzelir. Semptomlar, kısmi veya tam reversibilite gösteren yaygın ve değişken hava yolu obstrüksiyonuna bağlıdır. Kronik inflamasyon nedeni ile duyarlılığı artmış hava yolları sağlıklı kişileri etkilemeyecek düzeyde uyarılar karşısında bile bronkokonstrüktör yanıt verirler.

Günümüzde astımın klinik belirtileri (semptomlar, uyku bozuklukları, günlük aktivitelerin kısıtlanması, akciğer fonksiyonlarının bozulması ve kurtarıcı ilaç kullanımı) uygun tedavi ile kontrol altına alındığında, yalnızca zaman zaman semptomlarda yinleme ve ender olarak da şiddetli alevlenme görülmelidir (22, 81).

Astım Gelişmesini ve Ortaya Çıkmasını Etkileyen Faktörler

Risk faktörleri; kişiyi astıma yatkın kılan konak faktörleri ve genetik olarak astıma yatkın olanlarda astım gelişimine yol açabilen çevresel faktörler olmak üzere iki grupta toplanmaktadır. Konak faktörleri içerisinde en önemlisi atopi ve son yıllarda önemli bir sağlık sorunu olan obezitedir.

Konak Faktörleri

a) Genetik Faktörler: Astımda bilinen en önemli risk faktörü çevresel allerjenlere karşı anormal İmmünglobülin E (IgE) sentezlenmesi şeklinde tanımlanan ‘atopi’ dir. Populasyon çalışmalarında atopik kişilerde astım prevalansı nonatopiklere göre 10- 20 kat daha fazla olduğu görülmüştür (44, 90). Atopinin ortaya çıkmasında genetik faktörlerin önemli

rolleri vardır. Astımdan sorumlu kromozomların hepsi belirlenememiş olmasına rağmen 5, 6, 11, 12 ve 14. kromozomların çeşitli mekanizmalarla astım gelişimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (64).

b)Obezite: Obezitenin de astım için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Leptin gibi bazı mediatörler hava yolu fonksiyonunu etkileyebilmekte ve astım gelişme olasılığını yükseltebilmektedir (8, 22, 71).

Longitudinal çalışmalarda obezite arttıkça astım insidansına ait rölatif riskin arttığı bildirilmektedir (76). Üstelik, astmatik bireyler kilo kaybettikçe astım semptomları ve ciddiyetinde azalma bildirilmiştir. Bundan yola çıkılarak obezitenin hem astım gelişimine predispozan faktör olduğu hem de astım kontrolünü zorlaştırdığı öne sürülmüştür (85).

Avrupa’da yaşayan 16191 bireyde sorgulanan nokturnal gastroözafagial reflü, habitüel horlama, wheezing, gece semptomları ve diğer faktörlerle obezite astımla ilişkili bulunmuştur (14). Yine daha küçük hava yolu çapına sahip bayanlarda çevresel faktörlere bağlı obstrüktif akciğer hastalığı riski daha yüksek bulunmuştur. Fiziksel aktivite, diyet, doğum ağırlığı gibi çevresel faktörlerin obezite, astım ilişkisinde etkili olabileceği görülmüştür. Bu çevresel etkiler genetik faktörlerle birleştiğinde astım geliştiği bildirilmektedir.

Astım Mekanizmaları

Astım patogenezi oldukça karışık ve henüz yeterince açıklanamamış olmakla birlikte esas mekanizmanın havayolu duvarındaki inflamasyon ve bunun yol açtığı havayolu akımında kısıtlanma ve artmış havayolu duyarlılığı olduğu öne sürülmektedir:

1- Hava Yolu İnflamasyonu:

Bronşlarda hava yolu inflamasyonu gelişiminde ilk adım inhalasyonla alınan antijenin dendritik hücreler tarafından fagosite edilip parçalandıktan sonra dendritik hücre yüzeyinde bulunan MHC Class 2 doku uyum antijeni aracılığı ile CD4 T lenfositlere (T helper) (Th2)’e

sunulmasıdır (108, 57). CD4 T lenfositler antijeni algırlar ve aktive olan CD4 T lenfositler; ortamda İnterlökin-12 (IL12), İnterferon-gama (IFN- γ) veya Tümör Nekrozis Faktör-beta (TNF- β) yoğun olarak bulunuyorsa Th1 yönünde, IL4 yoğun olarak bulunuyorsa Th2 yönünde diferansiye olurlar. Çocuklukta geçirilen enfeksiyonlar veya endotoksin maruziyeti Th1 aracılıklı immüniteyi güçlendirirken, temiz çevrenin Th2 hücre ekspresyonunu artırarak atopiye zemin hazırladığı bildirilmektedir (26). Th2 dönüşümü geçiren hücreden İnterlökin-3 (IL-3), İnterlökin-4 (IL-4), İnterlökin-5 (IL-5), İnterlökin-6 (IL-6), İnterlökin-10 (IL-10), İnterlökin-13 (IL-13), Granülosit, Monosit Koloni Stimüle Edici Faktör (GM-CSF) salgılanmaktadır. Bu sitokinler allerjik inflamasyonda önemli rol alacak mast hücre, eozinofil, makrofaj, epitelyum hücresi gibi birçok hücreyi aktive ederek inflamatuvar süreci başlatırlar. Th2 lenfositlerden salgılanan IL-4 ve IL-13 aracılığı ile plazma hücresi B hücresine dönüşerek IgE sentezlemektedir. IgE mast hücresine bağlanarak mast hücresindeki ürünlerin degranüle olmasına yol açar. Başta histamin olmak üzere Lökotrien-C4 (LTC4) ve Prostoglandin-D2 (PGD2) allerjik inflamasyonun ilk birkaç dakikada oluşan erken faz cevabına yol açarak bronş düz kasında kasılmaya ve damar geçirgenliğinde artışa neden olurlar. Bu olaylar kliniğe nefes darlığı ve hırıltılı solunum şeklinde yansımaktadır. 6-8 saat sonra gelişen geç faz yanıt ise T hücre, mast hücre ve aktif epitel hücresinden salınan IL-3, IL-5 ve GM-CSF kemik iliğinde eozinofil farklılaşmasına, çoğalmasına ve dolaşıma geçmesine neden olurlar. Eozinofiller içerdikleri Major Basic Protein (MBP), Eozinofilik Kemotaktik Faktör (ECP), Eozinofilik Peroksidaz (EPO) ve eozinofil kökenli nörotoksin ile solunum yolu epitelinde dökülmeye neden olur. Vasküler geçirgenlikte artmaya, düz kas kontraksiyonuna, düz kas hipertrofisine, mukus bezlerde hipertrofiye ve eozinofil göçüne yol açan sisteinil lökotrienlerin (LT) de ana kaynağı eozinofillerdir. Eozinofiller ayrıca makrofajlara benzer şekilde ekstrasellüler matriks yıkımına neden olan matriks metalloproteazlarını sentezlerler. Kronik inflamasyon süreci; "ekstrasellüler matriksin yeniden yapılanması" olarak da adlandırılan "remodelling" e yol

açmaktadır. Bu durum, patolojik olarak bazal membranda kalınlaşma, düz kas hipertrofisi; yeni vasküler yapılar ve goblet hücre hiperplazisi ile karakterizedir.

Sonuç olarak patogeneizde temel rolü olan eozinofillere bağlı gelişen kronik eozinofilik inflamasyon akut ve kronik yapısal değişikliklere neden olur (22, 48, 80).

2- Bronşial Hiperreaktivite:

Astım hastasının hava yollarının normal bir birey için zararsız olan bir uyarana daralmayla yanıt vermesidir. Hava yollarındaki bu daralma da değişken hava akımı kısıtlanmasına ve aralıklı semptomlara yol açar. Havayolu aşırı duyarlılığı inflamasyon, hava yollarındaki yapısal değişiklikler ile bağlantılı olup, tedaviyle kısmen geri dönüşlüdür (22).

3- Hava Yolu Obstrüksiyonu:

Hava yolları düz kaslarında birçok bronkokonstrüktör etkili mediatörler ve nörotransmittere yanıt olarak meydana gelen kontraksiyon, hava yolu daralmasına yol açan başlıca mekanizma olup bronkodilatörler tarafından büyük ölçüde geri döndürülebilmektedir. Akut alevlenmelerde önemi olan inflamatuvar mediatör salınımı ile mikrovasküler sızıntıya bağlı hava yolu ödemi de kısmen obstrüksiyona katkıda bulunurlar. Yeniden yapılanmaya (remodeling) bağlı hava yolu duvarının kalınlaşması tedavi ile tam olarak geri döndürülemeyebilir. Mukus sekresyonunda artış ve inflamatuvar eksudaya bağlı mukus hipersekresyonu lümen tıkanmasıyla obstrüksiyona yol açabilir (22).

Astım Şiddeti

Global Initiative For Asthma (GINA) 2006 klavuzunda bu sınıflandırma artık daha çok araştırma amaçlı önerilmekte ve yerini astımda kontrol kavramına bırakmaktadır (22).

ASTIM KONTROL TESTİ

“Astım kontrolü” terimi ile günümüzde hastalığın belirtilerinin kontrol altına alınması hedeflenmektedir. İdeal olan hastalığın yalnızca klinik belirtilerinin kontrolünde değil, inflamasyona işaret eden laboratuvar göstergelerinin ve fizyopatolojik özelliklerinin de kontrol altına alınabilmesidir. İnflamasyonun kontrol edici tedavi ile azaltılmasıyla klinik kontrol sağlanabildiğine ilişkin kanıtlar vardır. Ancak bronş mukoza biyopsisi, balgamda eozinofil saptanması ve eksprasyon havasında nitrik oksit ölçümleri gibi inflamasyonu değerlendiren testler maliyet ve/ veya ulaşımdaki zorluk nedeniyle yapılamamaktadır. Bu nedenle tedavi ile hastalığın klinik belirtilerinin (akciğer fonksiyonları dahil) kontrol altına alması hedeflenmektedir. Güvenliği, potansiyel istenmeyen etkileri ve maliyeti dikkate alınarak yürütülen, hastalığı kontrol altına almayı ve bunu uzun zaman sürdürmeyi hedefleyen bir tedavi yaklaşımıyla, astımda genellikle tam kontrol sağlanır. Astımda kontrolü değerlendirmek amaçlı Astım Kontrol Testi (49), Astım Kontrol Soru Formu (34), Astım Tedavi Değerlendirilmesi Soru Formu (86) gibi testler hastalara uygulanabilir.

Astım takibinin etkin yapılabilmesine yönelik olarak geliştirilmiş testlerden Astım Kontrol Testi (AKT), astım tedavi rehberlerine zemin oluşturan astım semptomları, kurtarıcı ilaç kullanımı, astımın günlük yaşama olan etkisini değerlendiren ve astım kontrolünün çok boyutlu olduğunu belgeleyen, beş maddeden oluşan bir testtir (Şekil 1).

AKT’nde önemli maddelerden birisi de hastaların astımın günlük okul veya iş yaşamı üzerindeki etkisini değerlendirmeleridir. Bu madde astımın kontrol altında olup olmadığını göstermekte ve astımın işlevsel etkilerini yansıtmaktadır.

AKT’nde son maddede hastanın kendi astım kontrolünü değerlendirmesi istenmektedir. Hastaların kendi astım kontrol düzeyini olduğundan daha iyi olarak değerlendirmeye eğilimli

olmaktadırlar. Bu nedenle doktorların; hastanın diğer AKT maddelerine verdiği yanıtlar bunun aksi yönde ise hastayı astım kontrolü ve kendi kendini izlemeyle ilgili daha ileri eğitim vermesi gerekir.

AKT, FEV₁ ölçümü gerektirmediğinden astım kontrolünü daha basit değerlendiren ve Astım Kontrol Soru Formu'ndan daha basit ve Astım Tedavi Değerlendirme Soru Formu'ndan daha kapsamlı olan anlamlı ve kullanım kolaylığı sağlayan bir tarama yöntemidir.

AKT'de yapılan puanlandırmaya göre astım kontrol altında ($AKT \geq 20$), kısmi kontrol altında ($15 < AKT < 20$) ve kontrolsüz ($AKT \leq 15$) şeklindeki değerlendirmeler ile tedavi planı yönlendirilebilir. AKT puanları ile astım kontrolüne ilişkin uzman değerlendirmesi arasında, FEV₁ değerleriyle uzman değerlendirmesi arasında bulunandan daha güçlü bir korelasyon varlığı görülmüştür. AKT, FEV₁'in kullanılmadığı durumlarda başarılı olmasına rağmen astım kontrolünün en iyi ölçüsünün AKT ile FEV₁'in birlikte kullanılması olduğu saptanmıştır (49).

Astım tedavisinde medikal tedavi yanında hasta hekim diyalogu geliştirilerek her vizitte hastanın medikal tedaviye uyumu, inhaler tekniği kontrol edilmeli, risk faktörleri tanımlanarak maruziyetin azaltılması sağlanmalıdır. Hastaya belirtilen astım kontrol testlerinden biri uygulanarak hastalığın kontrol düzeyi belirlenmelidir. Kısmi kontrollü ve kontrolsüz olgularda kontrolü sağlayacak şekilde GINA klavuzunda belirtilen kombine tedaviler uygulanmalıdır. Tedavinin takibinde kontrol sağlandıktan sonra üçer aylık vizitlerde kontrolün devamı sağlanması amaçlı değerlendirme yapılmalı; anamnez, fizik muayene ve AKT ile yapılan değerlendirmede tam kontrol sağlandı ise basamak indirilerek tedavi değiştirilmelidir.

Sonuç olarak astım tedavisi ekip uyumu içerisinde, tanıda olduğu gibi tedavide ve tedavi izleminde de dinamik bir biçimde değerlendirilip, her vizitte astım kontrolü değerlendirilmeli; astım kontrolü hedeflenmelidir ve kontrolün devamı sağlanmalıdır (22).

Astım Kontrol Testi™™ (AKT)

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	Puan
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 1-2 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 4 veya daha fazla gece 1 Haftada 2 veya 3 gece 2 Haftada 1 gece 3 Bir veya iki kez 4 Hiçbir zaman 5	
4. Son 4 hafta süresince rahatlatıcı inhale cihazınızı veya Salbutamol türü nebulizer cihazınızı kaç kez kullandınız? Günde 3 kez veya daha fazla 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? Kontrol dışı 1 Çok az kontrol altında 2 Biraz kontrol altında 3 Epey kontrol altında 4 Tamamen kontrol altında 5	
Copyright 2002, QualityMetric Incorporated. Astım Kontrol Testi QualityMetric Incorporated'ın tescilli markasıdır.	Hasta Toplam Puanı

Şekil 1. Astım Kontrol Testi

ASTIM-OBEZİTE İLİŞKİSİ

Dünyada bir milyardan fazla insan overweight [$30 > VKİ \geq 25$ - kilolu] ya da obezdir ($VKİ \geq 30$ - şişman). Obezite hastalıklara yol açan major bir neden olarak 2000 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) sağlık giderlerinin yaklaşık % 7'sinden sorumludur ve yaklaşık 400.000 ölümden sorumludur (60). Çünkü, erişkin Amerikan toplumunun % 50'den fazlası obez ya da kiloludur. Bilindiği gibi obezite, koroner arter hastalığı (KAH); diabetes mellitus (DM); hipertansiyon (HT) ve bazı kanserler için olduğu gibi astım için de bir risk faktörüdür.

Astım prevelansı ise obez bireylerde artar. Weiss ve Shore, acil servise başvuran ciddi astımlıların % 75’den fazlasının obez veya kilolu olduklarını saptamışlardır (89).

Astım ve obezite prevelansındaki eş zamanlı artışlar; araştırmacılara, her iki hastalıkta ortak patogeneze yol açan nedenlerin varlığını düşündürmüştür. Bu nedenler için çeşitli hipotezler ortaya atılmıştır:

Batı tipi yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarının sonucu geliştiği düşünülen obezite ve astım, diğer endüstrileşmiş ülkelerde olduğu gibi Kanada için de önemli bir sağlık sorunu olarak gündeme gelmiştir. Kanada’da erkeklerin yaklaşık % 60’ının, kadınların ise % 40’ının kilolu olduğu saptanmıştır (12). Son 2 dekatta ise obezite oranında küçük bir artış görülmüştür. Obezitenin risk faktörü oluşturduğu astım, yine hastaneye kabullerin önemli nedenlerinden biridir. Astım nedeni ile hastaneye yatan hastalar ise tüm nedenlerle hastaneye yatışların % 3’ünü oluşturmaktadırlar (14).

Chen ve arkadaşları Kanada’da, 1994- 1995 ve 1995- 1996 yıllarında iki siklus halinde toplam 9149 kişiye anket uygulamıştır. Çalışmanın başlangıcında kadınlarda VKİ artışı ile astım insidansındaki artış arasında ilişki saptanırken erkeklerde saptanmamıştır. Chen ve arkadaşları Kanada’da 3 yıllık süreçte 9486 kişilik hastane raporlarında bildirildiğine göre astımdan hastaneye yatışa dair kümülatif insidanslar genç erkeklerde kızlardan; erişkinlerde ise kadınlarda erkeklerden daha yüksektir (13).

Obezitenin erişkinlerde astım gelişiminde risk faktörü olduğu çalışmalarla desteklenmektedir. Bu konu ile ilgili 1990’dan bu yana otuzu aşkın kesitsel ve vaka-kontrol çalışma yayınlanmıştır. Bunlardan üçü hariç diğerlerinde obez ve kilolularda astım prevelansında artış görüldüğü vurgulanmıştır (33, 8, 9, 10, 12, 27, 50, 71, 84, 87).

Bu çalışmalar içinde en büyük seride, Nystad ve arkadaşları tarafından 1963- 2002 arasında 135.000 Norveçli bireye sağlık taraması yapılmıştır. Astım riskinin erkeklerde VKİ >20, kadınlarda VKİ>22 olduğunda arttığı saptanmıştır. $25 < \text{VKİ} < 30$ olduğunda erkeklerde her bir birim artış astım riskini % 10 artırırken kadınlarda % 7 artırmaktadır. Sonuç olarak her iki cinsiyette de artmış risk saptanmıştır (50).

Obezite astım fenotipini direkt olarak çeşitli yollarla etkileyebilir:

- 1- Direkt mekanik etki ile
- 2- İmmün yanıtı artırarak
- 3- Genetik mekanizmalarla
- 4- Cinsiyete özel etkilerle (hormonal etkiler)

1- Obezitenin Mekanik Etkileri: Obezite astımı direkt olarak gastroözafagial reflüyü (GÖR) artırarak ya da düz kaslarda gerimi artırıp tidal volümü azaltarak etkiler. Abdominal yağ dokusunun diafragma pozisyonuna olan etkisi ile başlıca fonksiyonel rezidüel kapasiteyi (FRC) azaltır. Obezite aynı zamanda egzersiz gibi dinamik streslerde Tidal Volüm'ü azaltır.

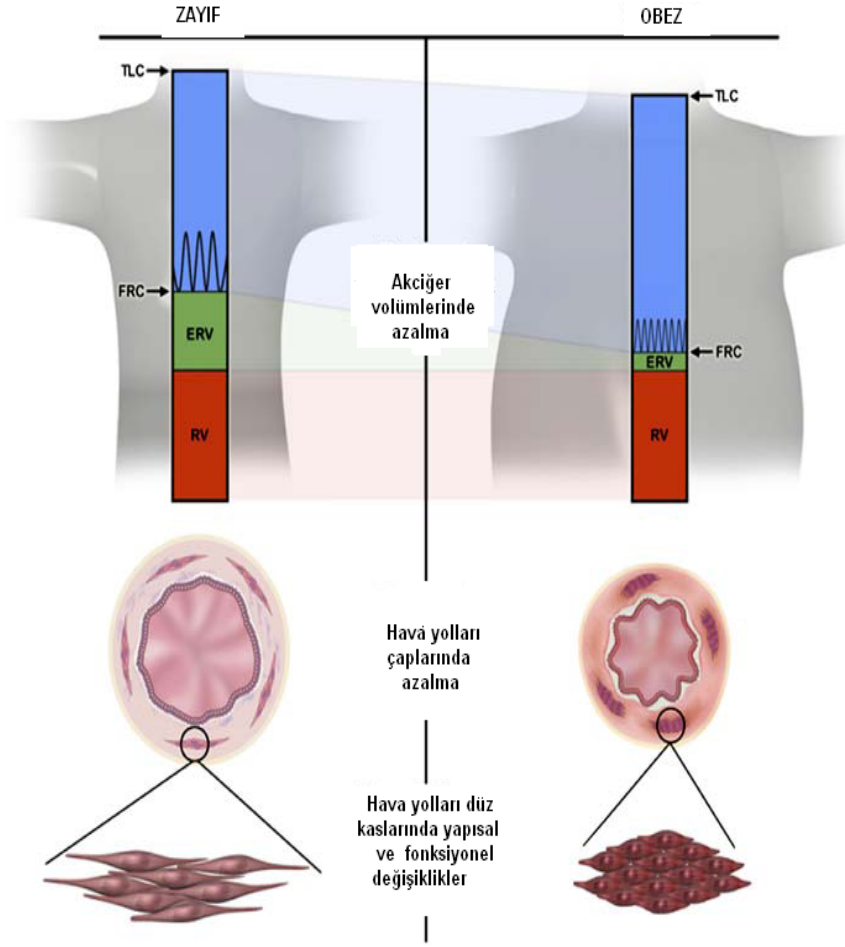
Obezite FRC, Tidal Volüm, kapanma volümü ve FEF₂₅₋₇₅'te azalma ile ilişkilidir. Belirgin kilo kaybı ile Vital Kapasite iyileştirildiğinde FEF₂₅₋₇₅ düzelir (Şekil 2).

2- Obezitenin İmmün Yanıttaki Rolü: Obezitede TNF- α , IL-6, IL-1 β , C-reaktif protein (CRP) artmıştır (7). Üstelik IL-6 ve TNF- α 'nın adipositlerde sentezlendiği ve total yağ kitlesi ile korele olduğu belirtilmektedir. Sonuçta leptin, obez bireylerde artan major proteindir (obezite geninde yer alır). Hayvan modellerinde eksojen leptinin lipopolisakkarid uyaran makrofajlardan TNF- α , IL-6, IL-12 yapımını artırdığı bulunmuştur (76).

Astım da inflamasyonla karakterize bir hastalıktır. Ekstresek (allerjik) astımda rol oynayan primer sitokinler IL-4, IL-5 olmakla birlikte diğer sitokinler de araştırılmaktadır. Astımda IL-1 aktivitesinde artış gösterilmiştir. IL-1 β CD4 T hücrelerinde IL-5 salınımına yol

açar. Astımda artan TNF- α düzeyleri allerjene maruz kaldıkça daha da artış gösterir. TNF- α artışı IL-4 yapımını uyarır. TNF- α aynı zamanda bronşial epitel hücrelerinde IL-5 sentezini de artırır. Histamin, IL-4, TNF- α ve IL-1 uyarımı ile IL-6 yapımı artar. IL-6'nın IL-4 aracılığı ile IgE yapımından da sorumlu olduğu saptanmıştır. IL-5 yapımının artışı da IL-6 düzeyleri ile ilişkilidir. Sonuç olarak IL-6 hayvan modellerinde subepitelyal fibrozisten sorumludur ve astımdaki hava yolu yeniden yapılandırılmasında anahtar modülatör olabilir (76).

3- Obezitenin Genetik Etkileri: Obezite genleri birkaç yoldan astımı etkilemektedir. Obezite ve astım hastalığından sorumlu iki gen $\beta 2$ adrenerjik reseptör (5q23- 31) ve TNF- α 'yı (6p21.3) kodlar. $\beta 2$ adrenoreseptör geni astım fenotipinden ve tedaviye yanıtıdan sorumludur. Gln27→ Glu polimorfizm serum IgE artışı ve metakolin değişikliğine karşı koruyucu etkiden sorumludur. Aynı zamanda obezite ile ilişkilidir (18). Agr16→ Gly polimorfizmi nokturnal astımdan ve $\beta 2$ agonistlere tedavi yanıtından sorumludur. Obezite ile direkt ilişkili olmamakla birlikte Gly allelinin daha fazla kilo kaybedebilmekten sorumlu olduğu gösterilmiştir. TNF- α 308 bölgesine ait polimorfizmin hem astım hem de obezite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (76).



Şekil 2. Obezitede akciğer volümlerindeki değişiklikler (8)

4-Obezitenin Cinsiyete Özel Etkileri: Astım, obezite ve cinsiyet ilişkisinde; kadınlarda astım ve obezite ilişkisi saptanıp erkeklerde saptanmayan, kadınlarda erkeklerden daha güçlü ilişki saptanan birçok kesitsel ve longitudinal çalışma mevcuttur (14, 27, 67). Yalnızca üç çalışmada ise erkeklerde kadınlardan daha güçlü bir ilişki saptanmıştır (19).

Astım ve obezite ilişkisi erişkin kadınlar ve postpubertal kızlarda daha belirgin bulunmuştur. 19126 erişkin kadında obez olgularda nonobez kadınlara göre astım riskinin 1,8 kat arttığı saptanmıştır (67). Obez bireylerdeki cinsiyet farklılığı bayanlardaki astım prevalansı ve insidansındaki artışı açıklamaktadır (16). Yine kadınlarda erkeklere göre daha yüksek hava yolu duyarlılığı bildirilmektedir. Bunun mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Obezitenin akciğer volümlerine olan etkisi ile bronş aşırı duyarlılığının gelişebileceği öne sürülmüştür. Ya da bayanlarda daha yüksek izlenen leptin düzeylerinin inflamasyonu artırabileceği düşünülmüştür (76).

Astım ve obezite ilişkisine dair bir diğer hipotezde; hormonların etkilerine bağlı astım insidansında artış öne sürülmüştür. Postmenapozal hormon replasman tedavisinin (HRT) astım insidansına ait rölatif riski artırdığı (hiç kullanmayanlara göre RR'i 1,49) saptanmıştır (77). Patogeneizde; obezitede artmış androjen düzeylerine rağmen periferal aromatzasyon ile adipoz doku stromasında androstenedion östron'a; testosteron östrojen'e dönüşmektedir. Obez bireylerde Seks Hormon Bağlayan Globülin (SHBG) düşüşü duyarlı dokularda östrojen artışı ile sonuçlanmaktadır. Menstruel siklus esnasındaki tepe östrojen düzeyleri astmatik kadınlarda pulmoner fonksiyonlarda düşüş ve semptomlarda artış ile sonuçlanmaktadır. Son çalışmalarda gösterildiğine göre öströjen uygulaması Th1 hücrelerin Th2 hücrelere dönüşümüne yol açmaktadır (63). Diğer çalışmalarda gösterildiğine göre öströjen IL-4 ve IL-13 yapımını, eozinofillerin ortama çağrılmasını ve degranülasyonunu artırmaktadır (24). Bu bulgular astım için tipik değişikliklerdir.

Epidemiyolojik çalışmalardaki gözlemler de hormonların progesteron ve östrojen üzerinden astımı etkilediğini ortaya koymuştur. Luteal fazda artan progesteron lenfositlerde $\beta 2$ adrenoreseptör artışına yol açmaktadır. Eksojen uygulanan progesteronun bir katekolamin olan isoprenalinden 8 kat daha güçlü bronkodilatör olduğunu ortaya konulmuştur. Bir hipoteze göre obezite, progesteron düzeyini azaltarak $\beta 2$ adrenoreseptör fonksiyonunu etkilemektedir. Bunun sonucunda bronş düz kaslarının gevşemeleri azalmaktadır. Bu hipotezi destekleyen başka bir durum da kilo kaybedenlerde progesteron düzeyi ve dolayısıyla $\beta 2$ reseptör düzeyinin artmasıdır (14). Wahrenberg ve arkadaşlarının 20 obez hiperandrojenemik kadında radyoligand

bağlar üzerinden yaptığı çalışmada ortalama 3,63 kg kaybının noradrenalin ve terbütalin sensitivitesinde 5-7 kat artışa yol açtığını saptanmıştır (88).

Önceki çalışmalarda astım ve obezite ilişkisinde bayan hormonlarının direkt ve indirekt etkiyle rol oynadığı düşünülmüştür (9, 27). Östrojen, astımı farklı açılardan etkilemektedir. Bir çalışmada postmenapozal östrojen uygulanan kadınlarda astım insidansında artış olduğunu ve bu artışın östrojen dozu ve kullanım süresi ile ilişkili olduğunu saptanmıştır (77). Postmenapozal kadınlarda plazma östrojen ve östron sülfat düzeylerinin VKİ ile pozitif ilişkisi saptanmıştır (13). Barr ve arkadaşlarınca yapılan başka bir çalışmada postmenapozal kadınlarda eksojen HRT'nin artmış astım riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır (6). Cinsiyet hormonları teorisi daha fazla araştırmayı gerektirmektedir.

Öte yandan obez olgular bazen semptomları ile değerlendirilerek astım tanısı almaktadırlar. Oysa bu yakınmalar objektif kriterlerle doğrulanmamaktadır. Sinn ve arkadaşlarının çalışmasında 6171 Amerikalı bay ve bayanda saptanan bulgulara göre en büyük VKİ 'ne sahip hasta egzersiz olmaksızın dispne, bronkodilatör kullanımı ve kendi bildirdikleri astım riskinin en yüksek olduğu, ancak obez hastalarda belirgin hava yolu obstrüksiyonu riskinin düşük olduğu ve yanlışlıkla astım tanısı aldıkları bildirilmiştir (73). Bu nedenle obez olgularda hastalar astım açısından ayrıntılı anamnezle sorgulanmalı; solunum fonksiyon testleri (SFT) ve diğer testlerle astım tanısı doğrulanmalıdır.

Astım, Obezite ve Atopi

Astım ve obezite prevelansında artışla birlikte, astım ve atopi prevelansındaki son yıllarda eş zamanlı yükselme izlenmiştir. Bu tablo ise araştırmalarda; obezitenin, atopik hastalıklara yol açan bir faktör olduğu spekülasyonunun düşünülmesine neden olmuştur. Birçok kesitsel çalışmada VKİ ile respiratuvar semptomlar, astım ve hava yolu aşırı duyarlılığı arasında ilişkiler saptanmıştır (39, 13). VKİ'nin atopi gelişimi üzerindeki etkisi hakkında çok

az şey bilinmektedir. Bazı çalışmalar VKİ ile cilt testi ve allerji prevelansı arasında ilişki saptarken, bazılarında VKİ ile saman nezlesi ve anamnezde hastanın belirttiği allerji arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (27, 21). Yine bazı çalışmalarda cinsiyete göre VKİ ile solunumsal semptomlar ve SFT bulguları arasında kadınlarda ve çocuklarda anlamlı ilişki varken erkeklerde saptanamamıştır (68, 13).

Atopi, genetik olarak çevresel allerjenlere karşı dolaşımdaki spesifik IgE artışı ile karakterize bir durumdur. Atopi için major risk faktörü astım ve diğer allerjik hastalıklardır. Atopik durumun gelişmesine neden olan faktörler iyi anlaşılamamıştır. Bazı hipotezlere göre aşılar, sıklıkla kullanılan antibiyotikler çevresel patojenlerden bağımsız uyarımlarla elde olmayan nedenlerle Th1'den çok Th2 immün yanıt vererek atopik durumu oluşturabilirler (85). Bu bulgular 'hijyen hipotezini' desteklemektedir.

Son klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda astımlı kadınlarda ve Tayvanlı ergen kız çocuklarında allerji ve VKİ arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (27). Bu etki kadınlara spesifiktir ve kadınlarda menarşla birlikte hormonlarda ve vücut yağ kitlesindeki meydana gelen değişikliklerin atopiyi uyarımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Obezlerde yağ dokusundaki adipositlerden salınan leptinin aromataz aktivitesini artırdığı ve böylece periferik dolaşımda östrojen sentezinin arttığı gösterilmiştir. Major kadın seks hormonu 17 β östrodiol artışının CD4 helper hücrelerden IL-4 sekresyonunu uyardığı saptanmıştır. IL-4'ün immün yanıtı atopiye doğru aktive eden primer sinyallerden biri olduğu bilinmektedir. Östrodiol bağılı IL-4 artışının obezite olgularında atopi sıklığında artışa yol açtığı hipotez edilmektedir.

Bu konuda 21 obez ve 22 nonobez kadınla yapılan bir çalışma sonucunda spesifik IgE düzeyleri obez grupta daha yüksek (%62) izlenmiştir. Kadınlarda adipositler ve Th-2 immün yanıt arasında direkt ilişki saptanmıştır. Bu bulgular daha önceki çalışmalardaki bulguları doğrulamıştır. Yine leptin konsantrasyonu obez bayanlarda nonobezlerden daha yüksek

bulunmuştur. Kan leptin düzeyinin Plazma 17β östrodiol ile pozitif ancak atopik durum ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bir hipoteze göre leptin; östrojenleri, östrojen bağlayan reseptörlerin upregülasyonunu hızlandırarak azaltmaktadır. Böylece leptinin Th2 immüniteyi etkileyen östrojenleri azaltarak; Th2 immün yanıtı down regüle edebileceği varsayılmıştır (85).

LEPTİN

Leptin proteini 1994'te Friedman ve arkadaşları tarafından obeziteye eğilimli ob/ob faresinde moleküler kusurun belirlenmesi için yapılan araştırmalarda klonlanmıştır (28). 1996 yılında ise leptin reseptörü saptanmıştır.

Leptin adı Yunanca ince, zayıf anlamına gelen leptos kelimesinden türemiştir. Başlangıçta kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalar sonucu bir doyumluk hormonu olduğu, gıda alımını önlediği ve enerji harcanmasını arttırdığı düşünülmüştür. Gıda alımını azaltarak kilo almayı sınırladığı ve plazma düzeylerinin vücut yağ dokusu ile paralel değişiklik gösterdiği saptanmıştır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar leptinin insanlarda bir anti-obezite ve doyumluk hormonu olmadığını göstermiştir (82).

Son yıllardaki görüş, leptinin vücut yağ rezervlerini korumak için adaptif değişiklikler yapan bir hormon olduğu şeklindedir. Leptinin gıda alımı ve enerji üzerindeki bu etkilerinden başka birçok fizyolojik olayda rol oynadığı gösterilmiştir: Reprodüktif sistem, anjiogenezis, hematopoezis, immün sistem, lipid metabolizması, insülin etkisi, over fonksiyonu, sempatik aktivasyon, gastrointestinal fonksiyon, beyin gelişimi ve kemik metabolizması.

Leptinin Salınımı ve Fizyolojisi

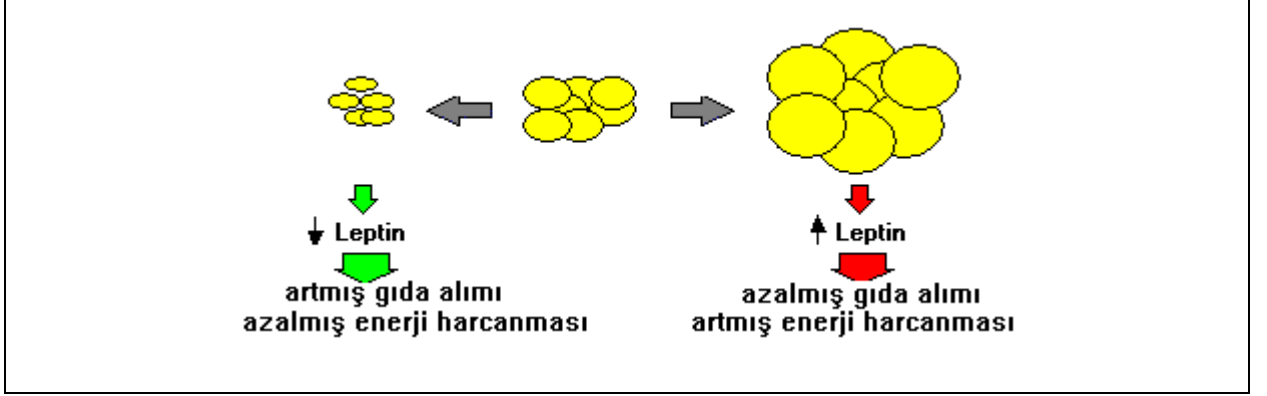
Leptin, 167 amino asitli bir peptiddir ve 16 kDA büyüklüğündedir. İnsan Leptin geni 7. kromozomun uzun kolunun 31. bölgesindedir (7q31).

Leptin esas olarak beyaz adipoz dokuda, çok az miktarda da kahverengi adipoz dokuda yapılır. Leptin beyaz yağ dokusundan başka plasenta, mide, over, kemik iliği ve meme dokusu epitel hücrelerinden salgılanmaktadır. Kemirgenlerde ayrıca iskelet kası, hipofiz ve karaciğer de leptinin üretildiği bölgelerdir.

Plazma leptin düzeyleri, VKİ ve özellikle vücut yağ oranı ile büyük korelasyon gösterir. Dolaşımdaki leptin düzeyleri adipoz dokuda depo edilen enerjiyi yansıtır. Vücut yağ miktarı leptinin plazmadaki % 50-60'ından sorumlu iken diğer faktörler örneğin yaş, cinsiyet, diüurnal varyasyon, hormonlar (başlıca insülin) ve sitokinler (başlıca TNF- α) de leptinin plazma düzeylerine etkilidir (28).

Leptin dolaşımda total ve serbest olarak bulunur. Leptin bağlayan protein veya proteinler tam olarak karakterize edilememiştir. Ancak dolaşımda bulunan reseptörü leptin bağlamaktadır. Leptin sekresyonu sirkadiyen değişiklik gösterir. En düşük seviyesi sabahdır. Öğleden sonra artmaya başlar ve gece saat 01:00-04:00 arası pik yapar. Plazma ACTH ve kortizol düzeyleriyle tersine bir varyasyon gösterir. Gece ise LH pulsasyonlarıyla senkronize bir salınımı vardır. Leptinin yağ dokusundan sekresyonunun nasıl düzenlendiği çok iyi bilinmemektedir. İnsülin leptin sekresyonunu stimüle eder. Ancak insanlarda insülinin leptin sekresyonuna direkt akut bir etkisi yoktur.

Kadınlarda erkeklerden daha yüksek bulunur. Kadınlarda yağ dokusunun fazla olması ve erkeklerde testosteronun leptin sekresyonunu inhibe etmesi bu seks farklılığının nedenleri olarak düşünülmektedir. Yarılanma ömrü 25 dakikadır ve obezlerde yarı ömrü değişmez. Leptin sekresyonu menstrual siklus süresince değişikliğe uğrar. Foliküler fazda düşük iken ovulasyonda pik yapar ve luteal faz boyunca yüksek seyrederek. Menstruasyonun başlamasıyla birden plazma düzeyleri düşer (28).



Şekil 3. Leptinin gıda alımı ve enerji üzerine etkileri (28)

Sonuç olarak, leptin yağ depolarının korunmasını sağlamakta, ancak iştah üzerine belirgin bir etki göstermemektedir. Yüksek leptin düzeyleri obezlerde artmış olan yağ dokusunun bir yansımasıdır (Şekil 3).

Leptin ve Obezite

Dolaşımdaki leptin düzeyleri, genellikle adipoz doku kitlesiyle doğru orantılıdır. Ancak bireyler arasında önemli varyasyonlar mevcuttur. Leptinin sirkadiyen patterni ve cinsiyet farklılığı olası varyasyon nedenleridir.

Leptinin obezite gelişmesindeki rolüyle ilgili klinik çalışmaların çoğu, kesin obezite ile yüksek düzeyde leptin mRNA'sı veya proteini arasında ilişki olduğunu göstermiştir.

Düşük düzeyde leptin, tipik olarak kilo kaybından sonra görülür. Vücut tarafından zararlı olarak algılanır ve hipotalamus-hipofiz eksenini inhibisyonu ile gerçekleşen uyum amaçlı değişikliklere yol açar. Leptin düzeylerinin yükselmesi bu etkileri oluşturmaz ve hipotalamus-hipofiz eksenini normal kalır. Dolayısıyla yüksek leptin düzeyleri enerji depolarının yeterli olduğu sinyalini verebilir. Ancak düşük leptin düzeyleri beyni sınırlı enerji kaynakları konusunda uyarır (40).

Leptin ve Astım, Obezite İlişkisi

Astım ve obezite ilişkisinde leptin araştırılırken leptinin yağ dokusundan TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyardığı tespit edilmiştir. Dolaşımdaki IL-6'nın karaciğerden obezitedeki inflamasyona yol açan CRP gibi akut faz reaktanlarının salınımını uyardığı izlenmiştir. IL-6 hava yolu remodelingi ve fibrogenesis üzerinde lokal etkilidir. TNF- α ise hava yolu duvarına inflamatuvar hücrelerin göçünü kolaylaştırır ve endotelial hücrelerde adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır. IL-6 ve TNF- α obez bireylerde de artar. Yapılan bir çalışmada kilolu olanlarla olmayanlar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (42). Vücut ağırlığı arttıkça daha çok leptin yapılmaktadır (21). Leptinin primer görevi vücut yağ kitlesinin regülasyonu olmasına rağmen aynı zamanda proinflamatuvarıdır. Hayvan modellerinde eksojen leptin uygulamasının TNF- α , IL-6 ve IL-12 yapımını upregüle eden makrofajlardaki fagositozu artırdığı saptanmıştır (70).

Astımda ise dolaşımdaki TNF- α düzeyi artar ve allerjene maruz kaldıkça artmaya devam eder. IL-6 proinflamatuvar bir sitokindir. Yağ dokusunda yapılan IL-6'nın dolaşımdaki IL-6'nın 1/4'ünü oluşturduğu ve IL-6'nın hava yolu yeniden yapılandırılmasında anahtar rol oynadığı düşünülür. IL-12 ise antiviral konakçı savunmasında ve Th2 farklılaşmasının antagonize edilmesinde major rol oynayan kısımdır. Genetik olarak saptanan IL-12 yanıt kapasitesinin astmatik çocuklarda hastalığının ağırlığından sorumlu olabileceği düşünülmektedir (47). Hayvan modellerinde leptinin BAL sıvısındaki makrofaj kökenli inflamatuvar proteinleri modüle ettiği ve böylece leptinin IL-6, IL-12, TNF- α gibi sitokinler aracılığı ile obez bireylerde astım gelişimine katkıda bulunduğu belirtilmiştir (32).

Leptin reseptörleri fatal ve erişkin hayvan akciğer asinuslarında yüksek konsantrasyonlarda bulunmasına rağmen akciğer gelişimine ve fizyolojisine olan katkıları

yeterince anlaşılamamıştır. Leptinin fare akciğerinin intrauterin, neonatal, postnatal gelişiminde rol oynadığına inanılmaktadır. Yine Leptin düzeyi akut inflamasyonda artar ve inflamasyonun ilerlemesine katkıda bulunur. (74, 69).

Leptin ve Atopi

Leptinin hava yollarında allerjik inflamasyonun regülasyonunda bazı etkileri olabileceği düşünülmektedir. Leptin, güçlü bir proinflamatuvar sitokin olan IFN- γ sekresyonu ile Th1 immün yanıtı ilerletir. Fare makrofajlarından leptin salınımından sonra Nitrik Oksit (NO) ve Prostoglandin-E2 (PGE2) gibi IFN- γ uyarımlı inflamatuvar markerlerin salındığı görülmüştür (61). Yapılan bir çalışmada, kilolu çocuklarda astımı olanlarda (p:0,14) iki kat yüksek leptin düzeyi mevcutken; kilolu olmayanlarda bu durum izlenmemiştir. IFN- γ kilolularda, kilolu olmayanlardan (p<0,001) daha yüksek ve leptin düzeyi ile korele (p<0,001) bulunmuştur. Sonuç olarak; kilolu çocuklarda leptinin astım patogenezinde rolü olabileceği ve IFN- γ 'nın da leptine bağlı inflamatuvar süreçte rol oynayabileceği gösterilmiştir (41). Mito ve arkadaşları ovoalbüminle duyarlılaştırılarak obez farelerde astım gelişimini sağlamışlardır. Bu farelerde fitohemaglutininle uyarılan splenositlerde IFN- γ artışı olduğunun ancak ovalbüminle uyarılmış IgE yapımının azaldığını saptamışlardır (46).

15.454 genç erişkinle yapılan başka bir çalışmada ise VKİ ile solunumsal allerji ve atopi arasında ilişki saptanırken; VKİ ile Total IgE (T.IgE) arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır (30). Mutius ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada VKİ arttıkça astım ve atopi prevalansının arttığı ancak bu durumun allerjik deri testi ve eozinofil sayısından bağımsız olduğu saptanmıştır (87). Bu nedenle VKİ artışı ile astım ve atopi arasındaki ilişkide; allerjik eozinofilik inflamasyonun uyarımından başka faktörlerin sorumlu olduğu öne sürülmüştür.

Hayvan deneyleri ile yapılan bir çalışmada obez bireylerde artan leptinin allerjik hava yolu yanıtını artırıp artırmadığı araştırılmıştır. Ovoalbüminle duyarlılaştırılan farelere

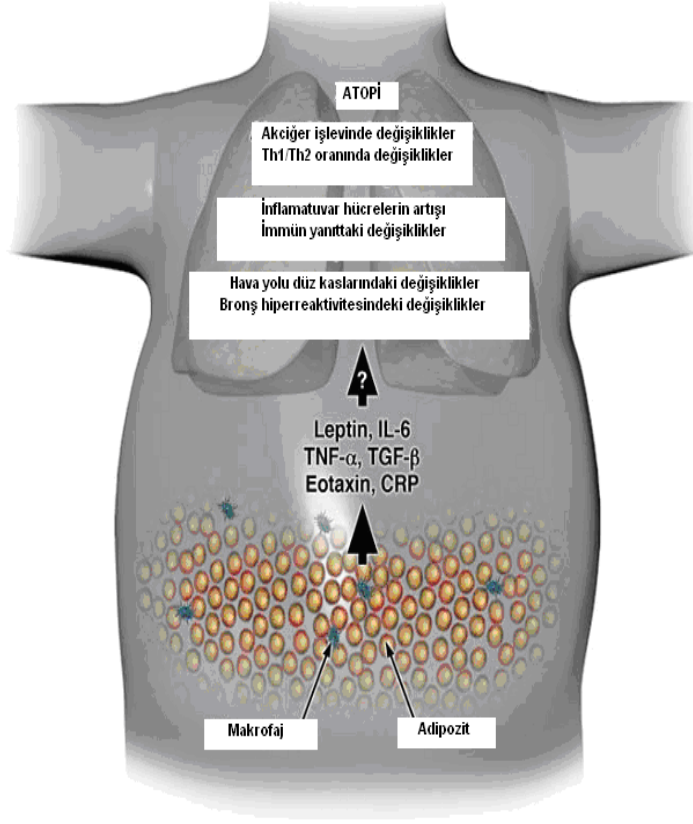
infüzyonla leptin uygulanmıştır. Alınan bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında hücrelerde ve sitokinlerde, serumda ise metakoline yanıtta ve IgE düzeyinde artış saptanmıştır. Bu sonuçlar, allerjik reaksiyonlar esnasında artan leptinin astım ve obezite patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Sonuç olarak obez bireylerde artan leptinin astım ataklarını artırabileceği düşünülmüştür (52) .

Leptinin primer kaynağı adipositler olduğundan, adiposit fonksiyonundaki değişikliklerin hava yollarındaki allerjik yanıtta etkili olabileceği düşünülmüştür. IL-1 β , TNF- α gibi birçok inflamatuvar mediatörün adipositlerden leptin salınımına neden olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca hem IL-1 β hem de TNF- α 'nın farelerde allerjik hava yolu yanıtına katkıda bulunabileceği saptanmıştır. Çalışmada bu farelerin BAL sıvısında diğer literatürlerde belirtildiği gibi IL-4, IL-5, IL-13 gibi sitokinlerin; nötrofil, lenfositler ve eozinofillerin; Th2 sitokin ekspresyonunun ve serum IgE düzeyinin arttığı saptanmıştır (Şekil 4). Leptinin hava yolu duyarlılığı ve IgE düzeyini artırıcı bu etkileri hem ovalbüminle duyarlılaştırma hem de hava yolu değişikliği ile mümkündür. Hava yolunda allerjik değişiklikler olmadığı takdirde bu değişiklikler izlenmemektedir. Benzer şekilde leptinin etkileri, makrofajlar ve lenfositler aktive olunca görülmektedir. Th2 sitokinler B hücrelerin IgE'ye dönüşümünü etkiler ve leptin T hücre fonksiyonlarını etkilemektedir. Bununla birlikte leptin, CD4 T hücreleri Th1 sitokin yapımına doğru da yönlendirmektedir (70).

Leptinin allerjik bronş duyarlılığı geliştirme mekanizması bilinmemektedir. Bu durum, leptinin IgE üzerindeki etkileri ile açıklanabilir. Allerjene bağlanan mast hücreleri üzerindeki Fc epsilon R1 reseptörleri ile IgE'nin bağlanmasının; allerjik bronş aşırı duyarlılığına (BHR) neden olan birtakım mediatörlerin salınımına neden olabileceği düşünülmektedir. Farelerde allerjen uyarımlı BHR ve allerjen uyarımlı IgE yapımı tartışmalı olmasına rağmen mast hücre yetersizliği olan farelerde ovalbüminle sensitize BHR'nin azaldığı ve mast hücreleri üzerindeki

Fc epsilon R1 reseptörlerinin BHR’i uyayabileceği düşünölmektedir. Ayrıca leptin eksikliğinin, alveoler makrofajlardan sisteinil Lökotrien (LT) sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir (42). LT’ler BHR’ni uyayabilmektedirler. Bu nedenle leptinin, mast hücrelerinden daha çok LT salınımını sağlayarak BHR yapması olasıdır.

Sonuç olarak; leptinin, obezitede olduğu gibi allerjik sitokinler ve IgE düzeyindeki artışlar ile de astım gelişimine de katkıda bulunması olasıdır.



Şekil 4. Astım, obezite, atopi ve LEPTİN

Obezitede visseral yağ dokusundaki adipositlerdeki makrofajlardan salınan MCP-1 (Monosit Kemoatraktan Faktör) gibi kemokinler ve IL-6, TNF α , TGF-1, eotaksin, CRP ve kısmen LEPTİN gibi kemokin ve sitokinlerin açığa çıkması yoluyla dolaşımdaki proinflatuvar sitokinlerin miktarı artar. Bu da lokal ve sistemik inflamasyonu artırır. Böylece inflamasyonun; hava yolu düz kaslarında, bronşial aşırı duyarlılıkta değişikliklere neden olduğu düşünülmüştür. Bu sitokinlere bağlı immün yanıtındaki değişikliklerle Th1/Th2 oranının kök hücrelerin Th1 hücre yönünden Th2 hücrelere doğru yönlenimi ile sonuçlandığı görülmüştür. Th2 oranındaki artışla ise atopi sıklığının arttığı hipotez edilmektedir. Obez bireylerde astım artışı ve astım fenotipinin gelişimindeki mekanizmanın visseral yağ dokusundan salınan maddelerin uyardığı lokal ve sistemik inflamasyonun sorumlu olduğu öne sürülmektedir (8).

EKSHALASYON HAVASINDAKİ FRAKSİYONE NİTRİK OKSİT DÜZEYİ

Nitrik Oksit ekspirasyon havasında en uzun süreden beri ve en çok çalışılan ekshale gazdır. 1987’de Ignaro ve arkadaşları önceden Endotel Derived Releasing Factor (EDRF) olarak tanımlanan NO’nun fizyolojik olarak varlığını bildirilmiştir. Bu yeni tanımlanan bu molekülün tüm organlarda derin etkileri olduğu saptanmıştır. İnsan ve hayvan ekspirasyon havasında NO (F_{NO})’nun varlığı Lars Gustafsson ve arkadaşları tarafından ilk defa 1991’de tariflenmesinden sonra, NO ölçümüne ilgi artmıştır (4). 1993’te astımlı hastalarda F_{NO} düzeyinin artmış bulunduğunun yayınlanması ve bu noninvaziv yöntemin astımda kullanılabilirliği görüşü gündeme gelmiştir (56).

Fizyoloji:

NO L-Arginin amino asitinden Nitrik Oksit Sentaz (NOS) aracılığı ile sentezlenir. Bu enzim birçok hücrede yapısal NOS (cNOS) olarak bulunur ve genellikle çeşitli inflamatuvar mediatörlerin uyarımına yanıt olarak de novo (inducible NOS ile) üretilir. cNOS endotelial ve nöronal olarak iki major tipte bulunur:

Endotelial tip (tip3): Kromozom 7’de kodlanır ve vasküler endotelial hücre membranları, plateletler, myokardium ve endokardium, mast hücreleri ve nötrofillerde bulunurlar.

Nöronal tip (tip1): Kromozom 12’de kodlanır ve nöronal hücre sitozollerinde ve iskelet kaslarında az miktarlarda bulunurlar. Her iki tip cNOS da B2 ve B3 vitaminlerinin kofaktörlüğünde kalsiyum ve kalmodülin kompleksinin konsantrasyonunun artışı ile aktive olan NO miktarına bağlı üretilir. Bir kez aktive olunca kısa süre içinde NO açığa çıkar.

Inducible NOS (iNOS) (tip2): % 50 cNOS ile homologdur ve 17. kromozomda kodlanır. iNOS sitozolde bulunur ve aktive olmak için kalsiyum’a gerek duymaz. iNOS immün

hücrelerde, hepatositlerde, myokardda, endokardda, vasküler düz kas hücrelerinde, vasküler endokardda ve makrofajlarda bulunur. Endotoksinler, lipopolisakkaritler veya IL-1, TNF- α veya IFN- γ gibi sitokinler aracılığı ile uyarılır. iNOS açığa çıkınca GMP'den GTP sentezlenir. Guanil siklaz aktivasyonu ile NO'e bağlanır. NO böylece önemli bir ikincil mesajcı olarak düz kas gevşemesi ve hücreler arası iletişimle ilgili diğer fonksiyonları gerçekleştirir. Aynı zamanda superoksitle hızlı reaksiyona girerek iyonize form peroksinitril (OON $\cdot$)'e dönüşerek birçok hücrede letal etkili serbest radikal açığa çıkmasına neden olur. Aynı zamanda demir içeren birleşiklerle katalize edilerek nitrit (NO $_2^-$) ve nitrat (NO $_3^-$) solusyonlarında inaktive olur. Böylece, NO methemoglobine inaktive olabilir. Nitrit ve nitrat peroksinitrite dönüşebilir ve serbest radikal olarak etkinlik gösterebilir veya cGMP'yi aktive ederek ikincil mesajcı olarak rol oynayabilir (4).

Akciğer üç NOS açısından da zengindir. Hava yollarında nöronal nonadrenerjik nonkolinerjik inhibitör yanıt; hem direkt olarak hem de NO taşıyıcı nitrozoüre gibi maddeler aracılığı ile sağlanır. Nonadrenerjik nonkolinerjik yol aracılığı ile hem vagal bronkokonstrüksiyon etkisiz hale getirilir hem de bronkodilatasyon sağlanır. İmmün hücrelerden açığa çıkan NO iki önemli yolda pulmoner vazodilatasyona katkıda bulunur. Bazal miktardaki NO pulmoner vasküler endotelde yapılır ve vazodilatasyon düzeyini belirleyen küçük arter ve arteriollerin normal vasküler tonusunu sağlar. Aynı zamanda pulmoner kan damarlarının nöronal aracılı vazodilatör aktivitesi de vardır. Yine sempatik uyarımla açığa çıkan ATP'nin pulmoner vazodilatör aktiviteye sahip EDRF salınımına yol açtığı saptanmıştır. Hipoksi varlığında endotelial NO'nun etkinliği inhibe edilir ve vazokonstrüksiyon gelişir. Sonuç olarak NO, akciğerde ventilasyon-perfüzyon dengesinin sağlanmasında ve pulmoner kan akımı regülasyonunda önemli bir mediatördür. Yine kan damarlarında endotelial yüzeyde trombosit adhezyon, agregasyon ve aktivasyon inhibisyonu gibi etkilere sahiptir. Bu, alt

solunum yolları enfeksiyonlarının azaltılması ve mukoza temizlenmesinde rol oynayabilir. NO'nun ikincil mesajcı görevi, sitotoksik ve sitolitik aktivasyonu nedeni ile eksikliği ve fazlalığı, birçok hastalığın patogeneğinde rol oynayabilir (53, 54, 55, 78). iNOS aracılı NO, enfeksiyonların kontrolü ve sellüler defansta önemli rol oynar.

Klinik uygulaması:

NO'dan S-nitrosotiollerin sentezi bronkodilatör aktiviteye sahiptir ve eksikliği, fatal astım olgularında görülmüştür. NO aktive olmuş alveoler makrofajlardan TNF- α , IL-1 ve makrofaj inflamatuvar proteinleri gibi sitokinlerin salınımını inhibe eder. Üstelik NO, hava yolları tonusu ve bronkodilatör aktivitesinin modüle eden nonadrenerjik nonkolinerjik nöronlarda temel nörotransmitterdir. Tüm bu nedenlerle ilerde astım tedavisinde major etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir. NO'nun astımlı bireylerde ve sağlıklı erkeklerde bronkodilatör olduğu gösterilmiştir (57). Aynı zamanda Akut Solunum Sıkıntısı Sendrom'lu (ARDS) olgularda akciğerde ventilasyon-perfüzyon dengesini iyileştirerek parsiyel oksijen basıncını iyileştirdiği gösterilmiştir. Oysa astımla ilgili çalışmalar, bu beklentileri desteklememişlerdir. Astımlı hastaların % 50'den azında NO ile bronkodilatasyon izlenmiştir. NO'e yanıt verenlerde de klinik olarak yetersiz etkiler elde edilmiştir. Aksine NO inflamatuvar bir mediatör olduğu şeklinde bulgular iletilmiştir ve Th2 hücrelerinde proliferasyonu ilerleterek astım ataklara katkıda bulunabileceği görülmüştür.

Sağlıklı bireylerde ekshalasyon havasındaki NO (F_{ENO}), üst ve alt solunum yollarındaki inflamasyon hakkında bilgi vermektedir. Hava yolları epitelyal hücreleri NOS'e sahiptir ve uyarıldıklarında kendiliğinden bol miktarda NO yapımına neden olabilirler ve epitelyal hücrelerde iNOS artar. Ekshalasyon havasındaki fraksiyone NO (F_{ENO}) konsantrasyonu astım, solunum yolları enfeksiyonları gibi inflamatuvar hava yolu hastalıkları, transplantasyon sonrası

kronik red reaksiyonu ve bazen de bronşektazilerde artar. Bununla birlikte F_{ENO} stabil KOAH olan olgularda kontrol olgularla karşılaştırıldığında daha düşüktür.

Astımdaki persistan inflamasyon; bronşial biyopsi, BAL ve indükte balgamda eozinofili; bronkoprovokasyon testi, BHR'nin gösterilmesi; sürekli semptomlar; düşük FEV₁ ve PEF aracılığı ile gözlenebilir. Ekshalasyon havasındaki NO (F_{ENO}) düzeyi ise basit, noninvaziv büyük bir potansiyeli olan inflamasyon göstergesi bir testtir (4).

F_{ENO} ölçüm yöntemleri:

Fraksiyone Ekshale NO (F_{ENO}) ölçüm birimi milyardaki parça miktarı (part per billion: ppb) olarak ifade edilir. Bu değer litredeki nanogram moleküle eşittir. F_{ENO} ölçümü ekspirasyon sırasında eş zamanlı NO analizörü tarafından soluğun örneklenmesi ile yapılabileceği gibi (online), hastalar bir balona üfletilerek burada toplanan havanın sonradan değerlendirilmesi şeklinde (offline) de yapılabilir.

Offline ölçümde, ekspirasyon havası gaz benzer manevralarla geçirgen olmayan rezervuar torbalarında (Tedlar veya Mylar balonları) toplanıp analizörde ölçülmesi ile yapılır (5).

Son yıllarda online ölçüm yapabilen taşınabilir daha küçük boyutlu bir analizör geliştirilmiştir. Bu analizörle yapılan ölçümlerin büyük analizörle yapılan ölçümlerle paralel sonuçlar verdiği gösterilmiştir (3).

F_{ENO} ve Astım

Astımlı hastalarda inflamatuvar hücrelerden açığı çıkan sitokinler aracılığı ile iNOS aktive olur ve yüksek konsantrasyonda NO sentezlenir. Ortamda bulunan yüksek düzeyde NO'nun CD4 lenfositlerin Th2 olarak farklılaşmasında da önemli rolü olabileceği düşünülmektedir. Astımlı hastalarda bronş biyopsilerinde inflamasyon olan bölgelerde epitelyumda iNOS

ekspresyonunun olduğunun gösterilmesi de astımda inflamasyon ile ekspirasyon havasındaki NO (FENO) arasında ilişki olduğunu göstermiştir (55).

Astımda NO'nun yerini araştıran artan sayıda çalışmada FENO'nun astımın kontrol altında olup olmadığının belirlenmesinde kesin rolü olduğu kabul edilmiş, astım ataklarında ve inhaler steroid dozu azaltıldığında artan inflamasyonla beraber FENO'nun de arttığı gösterilmiştir (45, 54). FENO antiinflamatuvar tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır (31, 78).

Yapılan çalışmalarda steroid almayan astımlılarda FENO düzeyleri ile cilt testi skorları ve T.IgE arasında anlamlı korelasyon saptanmış ve atopik astımlılarda, atopik olmayanlara göre FENO'nun daha yüksek olduğu gösterilmiştir (36, 59, 83). Gratziou ve arkadaşlarının çalışmasında hem astımlı hem de rinitli olgularda FENO düzeyleri kontrol olgulardan ($p<0,001$) yüksek izlenmiştir. FENO düzeyleri; atopik astımlılarda ($p<0,001$) nonatopik olanlardan; atopisi olan rinitli olgularda ($p<0,001$) olmayanlardan yüksek izlenmiştir. Astımlı veya rinitli olgularda yalnızca atopik olanlarda FENO düzeyleri yüksekliği saptanmıştır. Sonuç olarak bu çalışma bulguları ile FENO düzeylerinin temelde allerjik orijinli hava yolu inflamasyonunu yansıttığı ve yalnızca atopik bireylerde arttığı vurgulanmıştır (23).

Birçok çalışmada saptanan balgamda ve periferik kandaki eozinofili ve NO artışı nonspesifik hava yolu inflamasyonundan çok Th2 spesifik inflamatuvar yanıtı yansıtmaktadır. Atopik astımlılarda hava yolu inflamasyonu artışı IL-4, IL-5 gibi Th2 sitokinlerin artışını desteklemektedir. Bu sitokinler B hücrelerinde IgE yapımı ve eozinofil aktivasyonunu uyarırlar. IL-4 aynı zamanda hava yolu epitelinde iNOS sentezini uyarır ve bu hava yollarındaki NO artışını açıklamaktadır. Bu yorum, ARDS, Kistik fibrozis, KOAH gibi nötrofilik inflamasyonla seyreden diğer inflamatuvar hastalıklarda da NO artışını açıklamaktadır (25).

Atopik bireylerde F_{ENO} düzeyleri artış nedenlerinden biri belki de eozinofilinin neden olduğu akciğer doku hasarıdır. Eozinofiller alerjenlere karşı geç faz yanıtı için başlıca efektör hücrelerdir. Th2 lenfositlerin (Th2) uyarımı ile salınan IL-5 kemik iliğinden eozinofil yapımı, farklılaşması ve periferik dolaşıma salınmasına neden olmaktadır. IL-5 aynı zamanda kemoattraktif etkili IL-3'le birlikte eotaksin salınımını artırır ve GM-CSF'le apoptozisi azaltarak eozinofil ömrünün uzatıcı etki oluşturur. Eozinofil aktivasyonu proteinlerin oksidatif hasarını ilerletir. Eozinofil uyarımlı hava yolu, epitel hasarı; sitokinler ve diğer proinflamatuvar mediatörlerin salınımına yol açar. Bu mediatörler daha çok lökosit ortama çağırır ve hava yolu inflamasyonunu artırır. T.IgE ve eozinofil aracılı yollar sitokin salınımını uyarır, sitokinler tarafından iNOS upregüle edilir. NO konsantrasyon artışı bu yollardaki etkilerle artırılır (25).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Grubu

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine Nisan 2007 ile Mayıs 2007 tarihleri arasında başvuran, GINA rehberinde belirtilen kriterler esas alınarak astım tanısı konan ve takip edilen 81 bayan hasta prospektif olarak çalışmaya alındı. Bunlardan 41 olgu obez (21'i atopik, 20'si nonatopik), 40 olgu ise obez değildi (20'si atopik, 20'si non atopik). Tüm olgular hastalıkları açısından stabil dönemdeydiler ve tamamı düzenli inhaler kortikosteroid ya da uzun etkili β_2 agonist-inhaler kortikosteroid tedavisi ve ihtiyaç halinde kısa etkili β_2 agonist kullanmaktaydılar.

Son 1 ay içinde astım atak geçirenler, sigara içen hastalar, leptin düzeyini etkileyebilecek akut inflamatuvar hastalığı veya sistemik inflamatuvar hastalığı olanlar (Örn: İnflamatuvar barsak hastalığı, kollajen doku hastalıkları vb.), ekshale nitrik oksit düzeyini etkileyebilecek akut solunum yolu enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya alınmadılar. Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesinden onay alındı.

Olgular astımları açısından değerlendirildikten sonra premenstruel dönemde astım semptomlarında artış olup olmadığı sorgulandı. Tüm hastalara Astım Kontrol Testi (AKT), Solunum Fonksiyon Testleri (SFT) ve ekshalasyon havasında FENO ölçümü (FENO) yapıldı. Atopik durumu değerlendirmek için cilt prick testleri yapıldı. Ayrıca olgulardan leptin düzeyi ve T. IgE ölçümü için venöz kan alındı.

Solunum Fonksiyon Testi Ölçümü

Solunum Fonksiyon Testleri ölçümü "V Maxx 22" (Sensor Medix, Solna, California) cihazı kullanılarak yapıldı. FEV₁ (%), FVC (%), FEV₁/FVC (%) ve PEF (%) değerleri

ölçüldü. Ölçüm olgular istirahatte iken en az üç kez yapıldı ve en iyi sonuç değerlendirmeye alındı.

F_{ENO} ölçümü

F_{ENO} ölçümü NIOX MINO (Aerocrine, Sweeden) ekshale nitrik oksid analizörü kullanılarak yapıldı. Bu ölçümde hastaların önce portabl cihazın filtresinin içinden total akciğer kapasitesine (TLC) kadar hızlı ve derin bir nefes almaları istendi. Daha sonra sabit akım hızıyla filtreye doğru nefes verdikten sonra da analizörden sonuç kaydedildi. Hastalara F_{ENO} ölçümü SFT'den önce yapıldı.

Allerjik Cilt Testi

Cilt testi 13 yaygın rastlanan aeoallerjen kullanılarak (Dermatofagoides Farinea, D. Pteronyssinus, Cladosporium, Aspergillus Mix, Kedi Tüyü, Köpek Tüyü, Ot Mix, Kavak, Hububat, pozitif kontrol Histamin, negatif kontrol Salin) (Stallergens SA, Antony, France) yapıldı. 3 mm'nin üstü reaksiyon verenler pozitif kabul edildi.

Serum Total IgE Ölçümü

Tüm olgulardan elde edilen 5 cc serum örneği ile Total IgE düzeyi ölçüldü.

Serum Leptin Düzeyi Ölçümü

Serum Leptin düzeyi ölçümü için 5 cc serum örneği alındı. Leptin (sandwich) ELISA kiti (DRG Instruments GmbH, Marburg, Almanya) kullanıldı. Solid faz sandwich ELISA tekniğine dayanan bir metodu kullanarak ölçüm yapıldı.

Astım Kontrol Testi:

Tüm olgulara poliklinik değerlendirmesinde Astım Kontrol Testi yapıldı. AKT skorları AKT ≥ 20 ve AKT < 20 şeklinde gruplandırıldı.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen tüm veriler Statistical Programmes on Social Sciences (SPSS) 12' ye kaydedildikten sonra istatistiksel değerlendirme yapıldı.

Astımlı bayan olgularda obez ve nonobez olgular, atopik ve nonatopik olgular kendi aralarında serum leptin düzeyi, FENO ölçümü açısından Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Tüm gruplar AKT skorlarına göre karşılaştırıldı. İstatistiksel analizde normal dağılım varyansı sağlanan değerlerde parametrik testler (Student's t- testi, Tek yönlü varyans analizi, ANOVA); sağlanmayan verilerde nonparametrik testler (Mann Whitney U testi, Kruskal-Wallis) kullanıldı. Parametrik testler uygulanan verilerde ortalama $\pm$ standart sapma (S.S.) kullanılırken, nonparametrik testlerde ortanca (en düşük- en yüksek) (Min.-Maks.) değerleri kaydedildi. Karşılaştırmalarda $p < 0,05$ bulunması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 81 bayan astımlı olgu alındı. Bu olguların 41'i obez, 40'ı ise nonobez idi. Obez olguların obez olmayanlara göre daha yaşlı oldukları gözlemlendi. Her iki gruptaki olguların demografik özellikleri, astımla ilişkili komorbiditelerine ait veriler ve solunum fonksiyon testi değerleri Tablo 1'de belirtilmiştir:

	Obez Ortalama±S.S (Min.-Maks.)	Nonobez Ortalama±S.S (Min.-Maks.)	p
Yaş (yıl)	53,90±10,19 (33-76)	47,30±15,65 (20-83)	0,027
Astım süresi (yıl)	8,94±8,79 (1,0-45)	8,30±8,68 (0-45)	0,743
VKİ (kg/m²)	34,87±4,26 (30-47)	25,5±2,84 (18-29,1)	0,000
FEV₁ (%)	93,10±18,83 (67,20-106,)	145,47±20,4 (67,2-106,)	0,115
FEV₁ (ml)	2054,63±528,46 (820-3040)	2447±698,98 (710-3820)	0,006
PEF (L/sn)	5,01±1,34 (2,42-8,15)	5,79±1,41 (2,90-8,95)	0,013
PEF (%)	89,63±24,16 (42,2—142)	95,81±19,29 (66,7-150,)	0,207
T.IgE (IU/ml)	134,46±201,8 (1,03-1034)	117,09±218,0 (2,60-1226)	0,711
Allerjik Rinit varlığı (%)	63,40	57,50	0,58
Sinüzit varlığı (%)	53,70	40,00	0,21
Nazal Polip varlığı (%)	7,30	0	0,24

Tablo 1. Tüm olguların demografik özellikleri ve solunum fonksiyon testi değerleri

41 obez olgunun 21'i atopik, 20'si nonatopik; 40 nonobez olgunun ise 20'si atopik, 20'sinin ise nonatopik olduğu görüldü. Atopi durumuna göre obez ve nonobez olgular kendi

içlerinde karşılaştırıldığında demografik özellikler, astımla ilişkili komorbiditeler ve solunum fonksiyon testi değerleri açısından atopik olan ve olmayan olgular arasında anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo 2 ve Tablo 3). Yine 81 olgu atopik ve non atopik olarak ayrıldığında, her iki grupta obez olup olmamanın bu parametreler arasında fark oluşturmadığı gözlemlendi.

	Obez atopik	Obez nonatopik	P
	Ortalama±S.S (Min.-Maks.)	Ortalama±S.S (Min.-Maks.)	
Yaş(yıl)	53,65±11,15 (33-71)	54,14±9,460 (41-76)	0,176
Astım süresi (yıl)	9,48±10,22 (1,0-45)	8,43±7,39 (1-30)	0,948
VKİ(kg/m²)	35,81±5,03 (30-47)	33,97±3,26 (30-41,6)	0,354
FEV1(ml)	2182,50±551,86 (820-3040)	1932,86±487,13 (1090-2870)	0,109
FEV1(%)	97,13±18,49 (55,-142,)	89,26±18,7 (42,2-131,)	0,201
PEF(ml)	5,17±1,54 (2,42-8,1)	4,86±1,13 (2,91-7,69)	0,273
PEF(%)	96,17±21,11 (45-121)	83,43±25,7 (42,2-131,)	0,083
T.IgE İU/ml	195,80±254,49 (11,10-1034,00)	76,04±112,34 (1,03-500)	0,007
Allerjik Rinit varlığı (%)	50	76,2	0,08
Sinüzit varlığı (%)	60	47,6	0,42
Nazal Polip varlığı (%)	5	9,5	1

Tablo 2.Obez atopik ve obez nonoatopik olguların demografik özellikleri ve solunum fonksiyon testi değerleri

	Nonobez atopik Ortalama±S.S (Min.-Maks.)	Nonobez nonatopik Ortalama±S.S (Min.-Maks.)	p
Yaş (yıl)	46,65±13,58 (20-75)	47,95±17,83 (22-83)	0,176
Astım süresi (yıl)	8,25±5,97 (0-21)	8,35±10,9 (1-45)	0,242
VKİ (kg/m²)	24,46±3,10 (18-29)	26,64±2,11 (22-29)	0,024
FEV₁ (ml)	2507,50±505,75 (1410-3640)	2388,00±859,9 (710-3820)	0,799
FEV₁ (%)	148,16±216,19 (67,2-106,)	142,77±198,01 (68,6-98,0)	0,799
PEF (L/sn)	6,05±1,30 (3,37-8,95)	5,53±1,50 (2,90-7,64)	0,414
PEF (%)	98,63±21,54 (66,7-150,)	92,99±16,82 (69,5-119,5)	0,565
T.IgE (IU/ml)	166,28±271,42 (5,50-1226,00)	67,90±137,17 (2,6-629)	0,038
Allerjik Rinit varlığı (%)	60,00	55,00	0,749
Sinüzit varlığı (%)	40,00	40,00	1
Nazal Polip varlığı (%)	0	0	

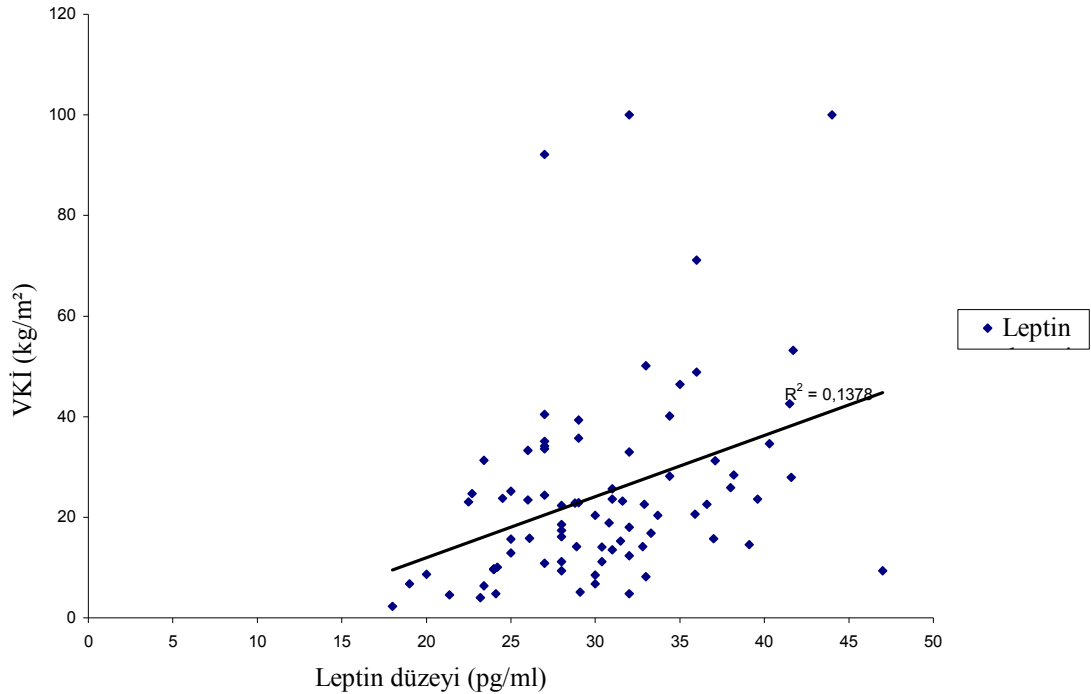
Tablo 3. Nonobez atopik ve nonobez nonoatopik olguların demografik özellikleri ve solunum fonksiyon testi değerleri

Çalışma parametreleri olan leptin düzeyi, FENO düzeyi ve AKT değerlerine bakıldığında, obez olgularda leptin düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. AKT değeri obez olgularda daha düşüktü ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. FENO düzeyi açısından gruplar arasında belirgin bir farklılık görülmedi (Tablo 4).

	Obez Ortanca (Min.-Maks.)	Nonobez Ortanca (Min.-Maks.)	p
Leptin Düzeyi (pg/ml)	22,60 (4,80- 100,00)	16,70 (2,32- 92,10)	0,05
FENO Düzeyi (ppb)	21,00 (11,00- 52,00)	22,50 (6,00-297,00)	0,532
AKT	19,00 (7,00-25,00)	23,00 (9,00-25,00)	0,09

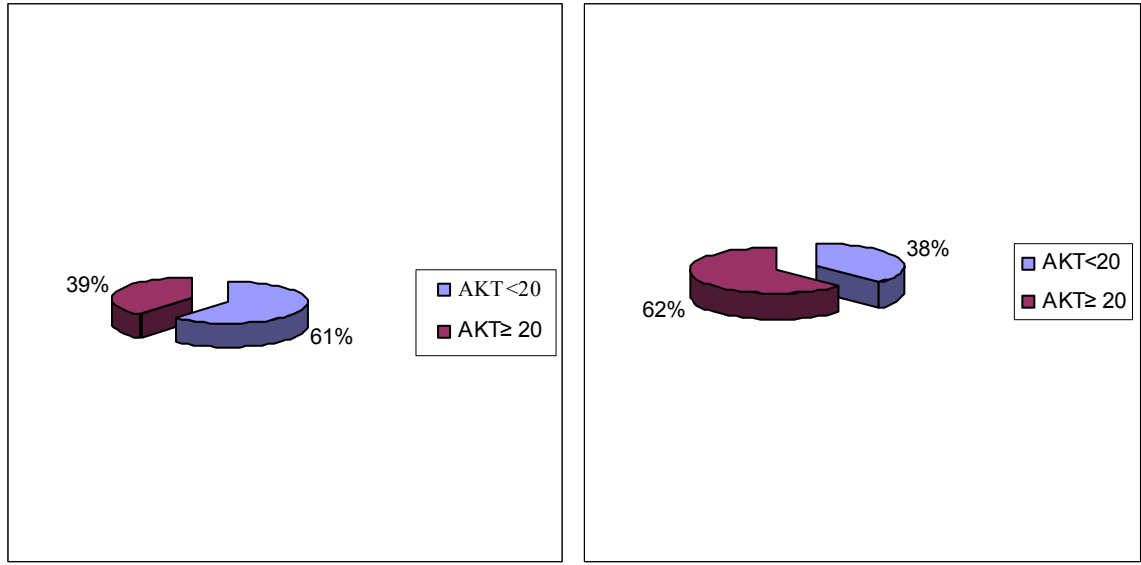
Tablo 4. Obez ve nonobez olgularda çalışma parametreleri

Tüm olguların (n:81); VKİ ile serum leptin düzeyi, FENO ve AKT düzeyi arasındaki ilişki araştırıldığında; VKİ ile FENO düzeyi arasında ilişki saptanmadı ($r = -0,025$, $p:0.82$). VKİ arttıkça AKT değerlerinin düştüğü izlendi, ancak bu negatif korelasyonun zayıf olduğu görüldü ($r = -0,116$, $p:0,301$). VKİ ile serum leptin düzeyi arasında ise anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0,394$, $p<0,001$) (Şekil 5).



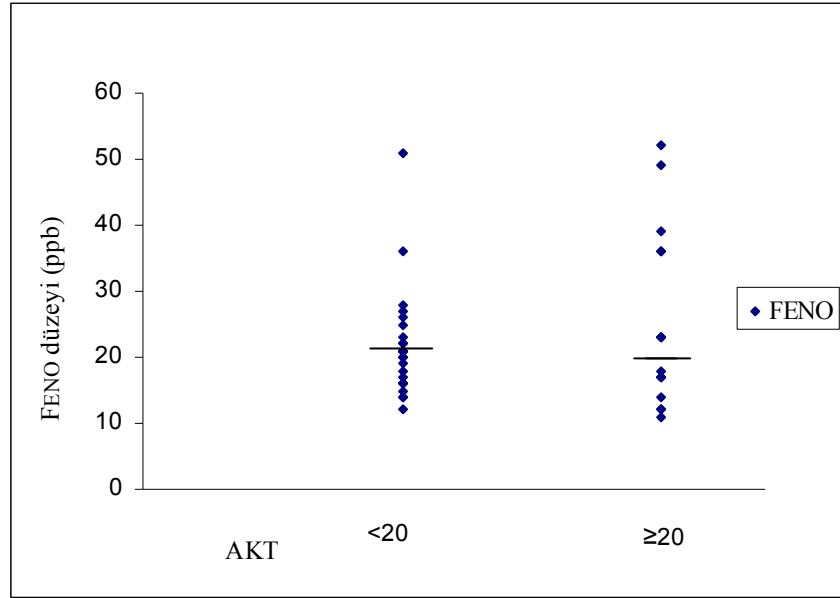
Şekil 5. VKİ ile serum leptin düzeyi arasındaki ilişki

AKT'nin 20'nin altında olması astımın kontrol altında olmadığını göstermektedir. Bu açıdan değerlendirildiğinde, obez olguların % 61'inde, nonobez olguların ise % 38'inde AKT'nin 20'nin altında olduğu görüldü ($p:0,035$) (Şekil 6 a-b).



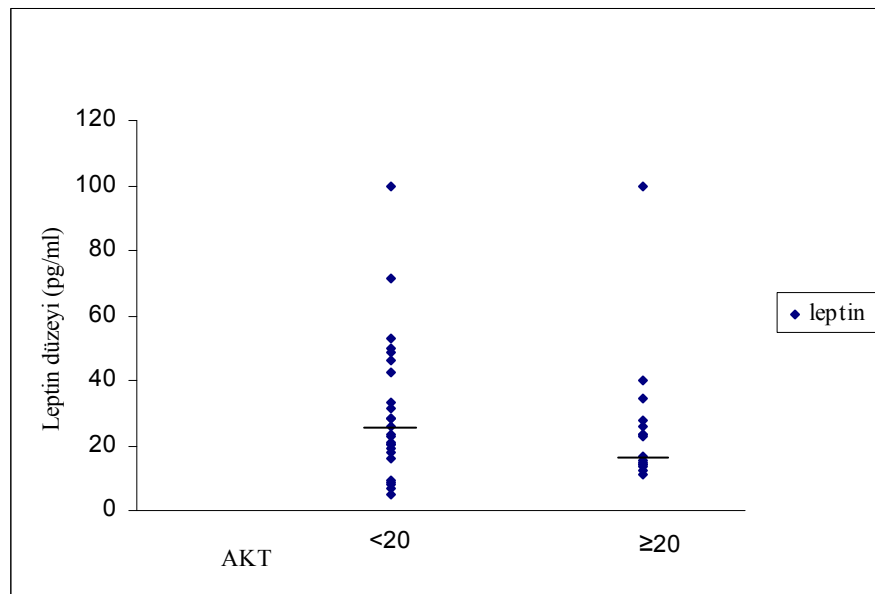
Şekil 6. Obez (a) ve nonobez (b) olgularda astım kontrolünün durumu

Obez olgularda (n:41), FENO düzeyi ile astım kontrolü arasındaki ilişkiye bakıldığında, AKT < 20 (n:25) ve ≥ 20 (n:16) olan olgularda FENO değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı [FENO ortanca değerleri AKT < 20 ve ≥ 20 olanlarda sırasıyla 21,00 ppb (12-51) ve 20,50 ppb (11-52) bulundu ($p:0,799$)]. (Şekil 7).



Şekil 7. Obez olgularda FENO düzeyi ile astım kontrolü arasındaki ilişki

Obez olgular (n:41), serum leptin düzeyi ile astım kontrolü arasındaki ilişki açısından değerlendirildiklerinde; AKT<20 olan olgularda (n:25) leptin düzeyi AKT≥20 olan olgulardan (n:16) daha yüksek bulundu ancak fark anlamlı değildi. [Leptin ortanca değerleri AKT<20 ve ≥20 olan olgularda sırasıyla 23,19 pg/ml (4,80-100) ve 19,70 pg/ml (11,14-100), p:0,371] (Şekil 8).



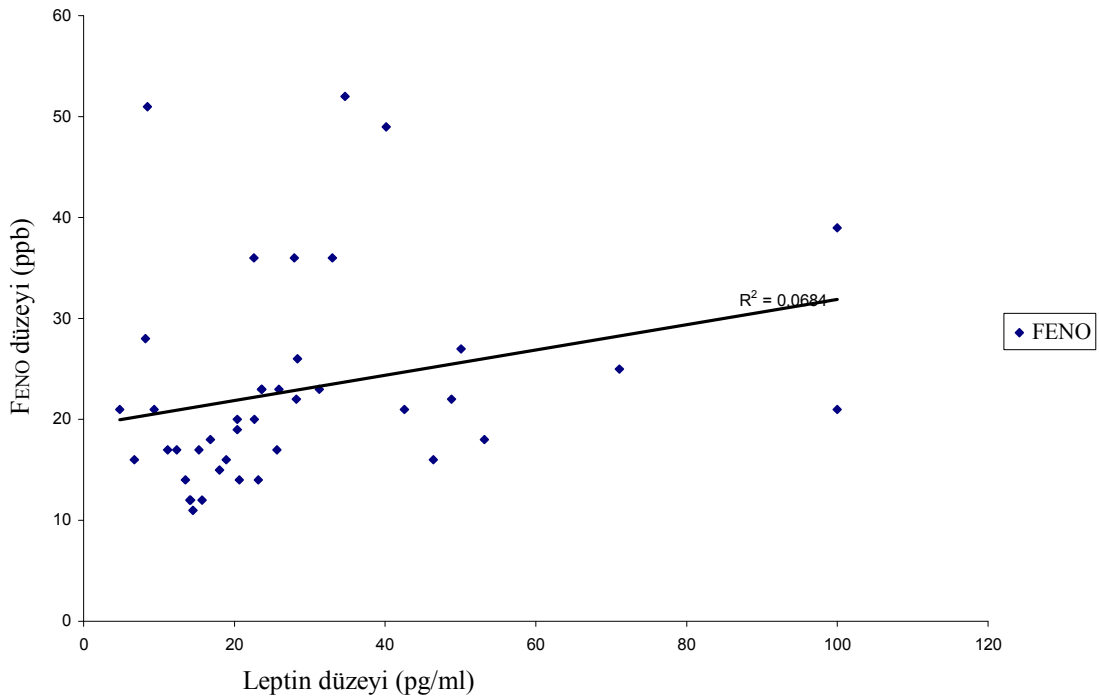
Şekil 8. Obez olgularda leptin düzeyi ile astım kontrolü arasındaki ilişki

Nonobez olgularda (n:40), FENO düzeyi ile astım kontrolü ve serum leptin düzeyi ile astım kontrolü arasındaki ilişkiye bakıldığında, AKT<20 olan olgularda (n:16) leptin ve FENO düzeyleri AKT $\geq$ 20 olan olgulardan (n:24) daha yüksek bulundu ancak fark anlamlı bulunmadı [FENO ortalama değerleri AKT<20 ve $\geq$ 20 olanlarda sırasıyla 26,00 ppb (10,00- 297,0) ve 19,50 ppb (6- 171,0) (p:0,194), leptin ortalama değerleri AKT<20 ve $\geq$ 20 olan olgularda sırasıyla 20,69 pg/ml (4,03- 35,10) ve 15,90 pg/ml (2,30-92,11) bulundu (p:0,890)].

Obez olgularda serum leptin düzeyi, FENO düzeyi, T.IgE düzeyi, AKT değerleri arasında korelasyon olup olmadığı Spearman Testi ile araştırıldı.

İnflamasyon belirteçleri olan serum leptin düzeyi ile FENO düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (r= 0,439, p:0,004) (Şekil 9).

Serum leptin düzeyi ile T.IgE (r=0,43, p:0,789) arasındaki pozitif korelasyon ve leptin düzeyi ile AKT arasındaki negatif korelasyonların (r= -0,138, p:0,390) ise istatistiksel olarak anlamlı düzeye erişmediği görüldü.



Şekil 9 Obez olgularda leptin düzeyi ve FENO düzeyi arasındaki ilişki

Nonobez olgularda ise bu parametreler arasında herhangi bir korelasyon izlenmedi.

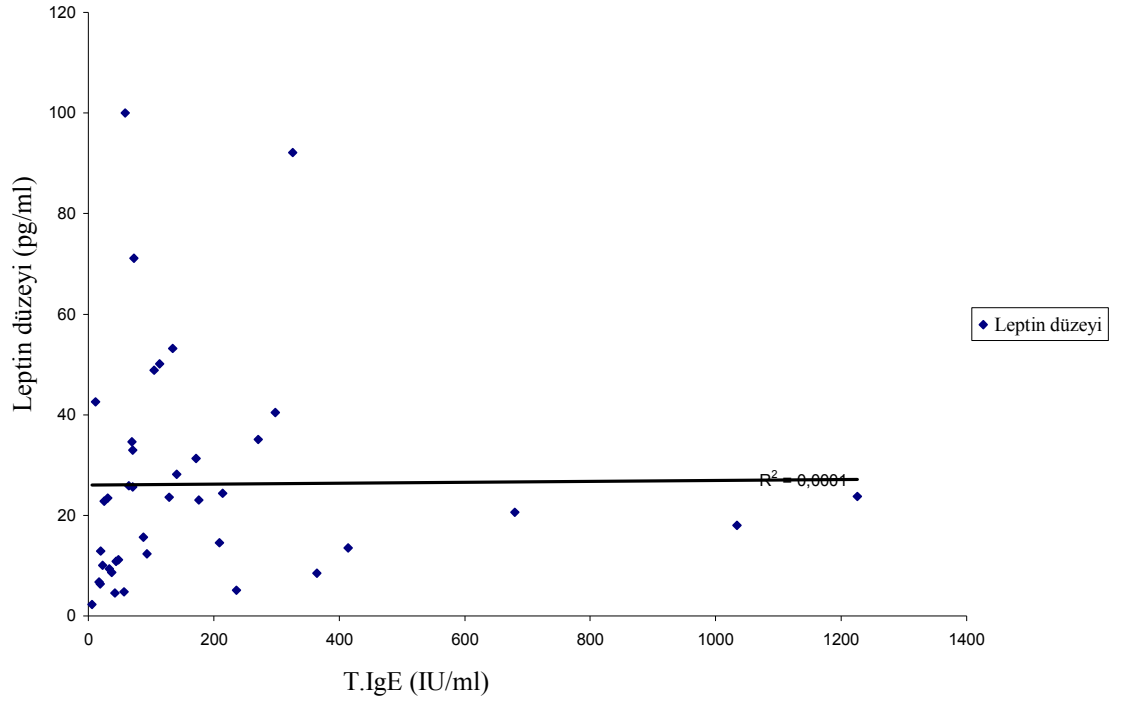
Obez olgularda (n:41) atopi varlığının serum leptin düzeyi, FENO düzeyi ve AKT'yi etkilemediği görüldü (Tablo 5). **Nonobez olgularda** (n:40) da atopinin bu çalışma parametrelerini etkilemediği görüldü.

	Obez atopik Ortanca (Min.-Maks.)	Obez nonatopik Ortanca (Min.-Maks.)	p
Leptin Düzeyi (pg/ml)	25,77 (8,40- 100,00)	20,39 (4,80- 100,00)	0,23
FENO Düzeyi (ppb)	21,50 (11,00- 52,00)	20,00 (12,00- 49,00)	0,43
AKT	19,00 (7,00-25,00)	18,00 (7,00-25,00)	0,33

Tablo 5. Obez olgularda atopiye göre çalışma parametreleri

Atopik olgularda (n: 41) serum leptin düzeyi, FENO düzeyi, T.IgE düzeyi, AKT değerleri arasında korelasyon olup olmadığı Spearman Testi ile araştırıldı. Serum leptin düzeyi ile T.IgE arasında ($r= 0,329$, $p:0,038$) pozitif korelasyon saptandı (Şekil 10). Serum leptin düzeyi ile FENO düzeyi ($r= -0,006$, $p: 0,969$) ve AKT değerleri ($r= -0,081$, $p: 0,621$) arasında anlamlı korelasyon bulunmadı.

Nonatopik olgularda (n:40) ise serum leptin düzeyi, FENO düzeyi, T.IgE ve AKT arasında korelasyon olup olmadığı Spearman testi ile araştırıldı. Nonatopik olgularda AKT ile T.IgE arasında anlamlı korelasyon bulundu ($r= 0,397$, $p:0,01$). Diğer parametreler arasında herhangi bir korelasyon bulunamadı.



Şekil 10. Atopik olgularda T.IgE ile serum leptin düzeyi arasındaki ilişki

AKT'ye göre tüm olgular astımı kontrol altında olan ($AKT < 20$) ve kontrol altında olmayan ($AKT \geq 20$) olarak iki gruba ayrıldığında; astımla ilişkili komorbiditeler olan allerjik rinit, sinüzit, nazal polip varlığı ile $VKI > 30$ olmasının astım kontrolüne etkisi multivaryant analiz ile değerlendirildi. Tüm bu parametreler beraber değerlendirildiğinde yalnızca VKİ'nin > 30 olmasının astım kontrolünü olumsuz etkilediği görüldü [Obez olguların $AKT < 20$ olma riski OR 2,6; (%95 Güven Aralığı (GA): 1,06- 6,38, p: 0,036)].

Obez olguların 24'ünün (%58), nonobez olguların ise 16'sının (%40) premenapozal dönemde oldukları saptandı. Premenapozal dönemdeki hastalar menstruasyon öncesi astım semptomlarının kötüleşmesi açısından sorgulandıklarında, tüm olgular içerisinde menstruasyon öncesi semptomu artan 4 olgu saptandı. Bu 4 olgunun da obez grupta olduğu görüldü. Menstruasyon öncesi semptomu artan obez olgular ile artmayan obez olgular

karşılaştırıldığında ortanca leptin düzeyi açısından anlamlı farklılık saptandı [menstruasyon öncesi astım semptomları artan ve artmayan olgularda serum leptin düzeyi sırasıyla 47,61 pg/ml (27,94- 53,17); 20,39 pg/ml (2,32- 100), p:0,005].

TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Obezite ve astım dünyada milyonlarca insanı etkileyen kronik hastalıklardır. Son 20 yılda her iki hastalığın prevalansında hızlı bir artış izlenmiştir. Astım ve obezite prevalansındaki bu eş zamanlı artış araştırmacıların, her iki hastalığın ortak patogenezini paylaştığı teorisini öne sürmelerine neden olmuştur (72).

Astım ve obezite patogenezinde rol oynayan faktörleri değerlendirmek amacı ile yapılan çalışmamızda ise astımlı, obez olgularda leptin düzeyleri nonobez olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Astımlı, obez olgularda; serum leptin düzeyi ile inflamasyon belirteçlerinden olan ve antiinflamatuvar tedavi etkinliğinin monitorizasyonunda kullanılmaya başlanan FENO düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu bulgu, astım ve obezite patogenezinde sistemik inflamasyonun önemini ve serum leptin düzeyinin inflamasyonda rolü olabileceğini vurgulamaktadır. Astımlı, obez olgularda atopi sıklığında artış saptanamamıştır. Astım Kontrol Testi ile bu parametreler arası ilişki araştırıldığında, obezitenin 2,6 kat astım kontrolünü güçleştirdiği saptanmıştır. Ayrıca premenstruel semptomları olan astımlı olguların leptin düzeyi yüksek bulunmuştur. Bu tablonun ise primer obezitenin, sekonder olarak da reproduktif dönemdeki hormonların etkisine bağlı gelişen inflamasyonla ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Daha önceki kesitsel çalışmalarda obezitenin hem wheezing hem de astımla ilişkisi saptanmıştır. Obezitede hem respiratuvar semptomlara hem de astım gelişmesine zemin oluşturan kökten değişikliklere yol açan birkaç mekanizma mevcuttur. Obez insanlarda solunum çabasının artmasına bağlı solunumsal semptomlar ve wheezing izlenebilir. Obezite akciğer volümü, hava yolu kalibrasyonu ve solunum kasları tarafından oluşturulan solunum sisteminin mekanik etkenlerine direkt etki eder. Obez bireylerde FRC yaklaşık 500 ml düşer. Akciğer

volümündeki bu büyüklükteki değişiklikler FRC düşüşüne bağlı istemli solunum tarafından uyarılır ve posturdeki değişiklikler normal bireylerde hava yolu aşırı duyarlılığında artışla kendini gösterir. Çalışmamızda ise obez olguların FEV₁ ve PEF değerleri nonobez olgulardan anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p:0,005). Obez bireylerdeki anatomik değişiklikler, hava yollarında değişim olmaksızın solunum kısıtlılığı ya da wheezinge neden olabilir. Yine obez bireylerde hava yolu aşırı duyarlılığı ya da atopi prevelansında artış olmaksızın astım benzeri semptomlar olabilir (13, 14). Bu semptomların olduğu ciddi obeziteli gruptaki hastalarda SFT’de obstrüksiyon ya da akım hızlarında azalma izlenmeyebilir. Ancak longitudinal çalışmalarda obezite ve astım ilişkisinde astımdan önce obezite geliştiği bildirilmektedir. (68). Diğer yandan astımla ilgili değişiklikler de obezitede artışa yol açar. Astımlı bireylerde egzersiz kapasitesindeki düşüş ve fiziksel inaktivite veya atopi kilo alımına yol açabilir.

Astım ve obezite prevelansındaki eş zamanlı artışta gelişmekte olan ülkelerde kırsal yaşamdan batı tipi yaşam tarzına geçişin etkili olduğu öne sürülmektedir. An Soo Joung ve arkadaşlarının çalışmalarında Kore’de kırsal kesimde yaşayan 707 yaşlı erişkinde; wheezing prevelansının, VKİ> 25 olan grupta VKİ<25 olan gruptan daha fazla (p<0,01) olduğu bulunmuştur (33). Avusturalya’da 1971 erişkinle yapılan bir çalışmada ise ciddi obezite (VKİ >35)’si olanların daha yüksek wheezing prevelansına sahip oldukları, astım nedeni ile medikal tedavi aldıkları saptanmıştır (66). Aksine Del-Rio-Navarro ve arkadaşlarının çalışmalarında ise sadece erkeklerde VKİ ölçümlerinin astım semptomları ile ilişkili olduğu bulunmuştur (18).

Astım, obezite cinsiyet ilişkisi çalışmalarda araştırılmıştır. Camargo ve arkadaşları 85911 adet hemşirede obezite ve erişkin başlangıçlı astımlıda güçlü bir ilişki saptamışlardır (9). Santillan ve Camargo 2057 kişi ile yaptıkları çalışmalarında VKİ >30 olan bireylerde astım prevelansı kadınlarda VKİ<25 olanlara göre iki kat fazla bulunmuştur (65). 8960 İngilizce erişkinlerde VKİ <25 olan kadınlarla diğerleri karşılaştırıldığında VKİ>25 ve VKİ<29,9

olanların OR 1,51 iken; VKİ >30 olan kadınların OR 1,84 olarak saptanmıştır (68). Luder ve Menlik'in 5527 erişkinde yaptıkları çalışmada benzer sonuçları elde etmişlerdir (39). Bu çalışmaya ise astım ve obezite ilişkisinde rol oynayan diğer faktörleri değerlendirebilmek amacı ile yalnızca bayan olgular alınmıştır. Böylece cinsiyet farklılığının astım, obezite ilişkisine etkisinin ekarte edilmesi hedeflenmiştir.

Obezite, astım ağırlığı ve kontrolünde rol oynamakta ve standart astım tedavilerini etkilemektedir. Akerman ve arkadaşlarının çalışmasında astım ağırlığı ve VKİ arasında lineer ilişki saptanmıştır (1). Cassol ve arkadaşlarının 4000'ü aşkın adölesan üzerinde yaptığı çalışmada obezite arttıkça astım ağırlığının da arttığı saptanmıştır (11). Benzer şekilde Varraso ve arkadaşları da VKİ ve klinik astım ağırlık skorları arasında yalnızca kadınlarda bir ilişki saptamışlardır (84). Daha az olgu sayısı olan Lavoie ve arkadaşlarının çalışmasında ise hem adölesan hem de erişkinlerde astım ağırlık skor prevalansında VKİ'nin etkisi olmadığı saptanmıştır (38).

Çalışmalarda obezlerde obez olmayan astımlı hastalara göre astım kontrolünün daha güç olduğu saptanmıştır. Lavoie ve arkadaşlarının çalışmasında astım ağırlığından bağımsız olarak VKİ arttıkça daha düşük Astım Kontrol Anket Skorları sonuçları ve Astım Yaşam Kalitesi Anketi Skorları elde edilmiştir. Bu sonuçlarla VKİ arttıkça astım kontrolünün azaldığını saptamışlardır (38). Saint-Pierre ve arkadaşlarının çalışmasında ise 406 persistan astımlı hasta birkaç yıl takip edilmiştir. Kilolu olan hastaların farmakolojik tedaviye rağmen astım kontrolünün yetersiz olduğu saptanmıştır (62). Bugüne kadar AKT obezite ilişkisine dair yayınlanmış tek çalışmada; astımlı obez bayan olgularda laparoskopik gastik bant uygulanan ve uygulanmayanlar arasındaki AKT, VKİ ilişkisi değerlendirilmiştir. Cerrahi öncesi ortalama VKİ $45,2 \pm 4,7$ iken sonrası $34,8 \pm 4,2$ 'ye gerilemiştir. AKT skorları ise 18,7'den 22,2'ye ilerlemiştir. Yine bu olgularda cerrahi öncesi ve sonrası FENO düzeyleri ölçülmüş ve anlamlı

farklılık saptanmamıştır (43). Çalışmamızda ise bu araştırma sonuçlarıyla paralel olarak, obez olgularda nonobez olgulara göre AKT değerlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır ($p:0,035$). Obez olgularda AKT sonuçlarının % 61 oranında 20'nin altında olduğu görülmüştür. Yapılan çok değişkenli analizler sonucunda sadece obezitenin astım kontrolünü anlamlı olarak güçleştirdiği görülmüştür.

Obezite ile ilişkili adipositlerden salınan adipokinlerdeki en önemli sitokinlerden biri olan leptin; bir proteohormondur ve hipotalamustaki spesifik reseptörlerce aktive olduğu düşünülür. Serum leptin düzeyleri VKİ ile koreledir ve vücut yağ kitlesini yansıtır. Leptin reseptörleri insan akciğer hücrelerince de oluşturulur ve leptin, spesifik leptin reseptörlerinin hücre duvarı boyunca proliferasyonunda stimülatör etkiye sahip olabilir. Astımda, leptinin T hücre fonksiyonları ve inflamasyon arasında bağlantı sağlayabileceği öne sürülmüştür. Çocuklarda ve erişkinlerde astım ve obezite arasında pozitif bir ilişki saptanmışken leptinin astımdaki rolü hakkında çok az şey bilinmektedir.

Bu konuda Güler ve arkadaşlarının çalışmasında astımlı çocuk olgular (3,53 ng/ml) ve kontrol (2,26 ng/ml) olgular arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Benzer VKİ'ne sahip bireylerde serum leptin düzeyleri atopik bireylerde nonatopiklere göre belirgin olarak yüksek saptanmıştır ($p:0,038$). Tüm astım gruplarında T.IgE ile serum leptin düzeyleri arasında zayıf fakat anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($p:0,019$) (21). Mai ve arkadaşları ise astmatik çocuklarda astımı olmayanlara göre leptin konsantrasyonunun iki kat yüksek olduğunu saptamışlardır. Leptin konsantrasyonunun aynı zamanda obezite ile de ilişkili olduğu görülmüştür (41). Bu çalışmada olduğu gibi çalışmamızda da leptinin, kadınlarda astım ve obezite arasındaki ilişkide rolü olabileceğine dair veriler elde edilmiştir. Bu veriler daha önceki insan ve hayvan çalışmalarında elde edilen bulgularla uyumludur (74, 21, 70).

Erişkinlerde Sood ve arkadaşları tarafından 5876 hasta ile yapılan bir çalışmada ise kadınlarda VKİ, astımlı olanlarda ($p:0,04$) anlamlı olarak yüksek iken; leptin konsantrasyonunun geometrik ortalaması astım tanısı alanlarda, almayanlardan ($p:0,02$) daha yüksek bulunmuştur. Bu ilişkinin kadınlarda (OR 1,85) erkeklerden (OR 1,27) daha güçlü olduğu görülmüştür. Yine leptin konsantrasyonu ve astım arasındaki ilişki premenapozal kadınlarda postmenapozal kadınlardan daha güçlü bulunmuştur (74).

Çalışmamızda ise benzer şekilde astımlı, bayan olgularda VKİ ile leptin düzeylerinin korele olduğu saptanmıştır. Güler ve arkadaşlarının çalışmasındaki gibi leptin ve T. IgE arasında da anlamlı korelasyon izlenmiştir. Ayrıca Sood ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde premenstruel dönemde semptomu artan 4 olgunun da obez olduğu görüldü. Premenstruel dönemde semptomu artan olgular ile artmayan olgular karşılaştırıldığında leptin düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmıştır ($p:0,005$). Bu bulgunun olguların tamamının obez olması nedeni ile öncelikli olarak obeziteye sekonder olabileceği düşünülmüştür. Ancak aynı zamanda hepsinin reproduktif dönemde olması; bu olgulardaki leptin yüksekliğinin hormonal etkilerle ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Çalışmalarda premenstruel semptomların mekanizması tam olarak anlaşılamamış olsa da en çok öne sürülen sav; menstruasyonun luteal fazında progesteron düzeyindeki ani düşüştür. Yine progesteronun hava yollarında endojen katekolamin salınımına neden olarak bronkodilatasyon geliştiği görülmüştür (51). Ayrıca insan çalışmalarında progesteronun, östrojende görülmeyen β_2 adrenoreseptör upregülasyonuna yol açtığı görülmüştür (75). Premenstruel dönemde progesteronun hem β_2 adrenoreseptörler üzerinden hem de katekolaminlerin salınımı ile sağladığı bronkodilatasyon; progesterondaki ani düşüşle ortadan kalkmaktadır. Bu da premenstruel dönemdeki astım semptomlarındaki artışı açıklamaktadır.

Astımlı bayanlarda premenstruel dönemde çeşitli sitokinlerin etkinliği araştırılmış ve Lökotrien C4 (LTC4) düzeyinin anlamlı olarak arttığı bulunmuştur. Yine Leptin eksikliğinin alveoler makrofajlardan sisteinil LT sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir (42). Oğuzülgen ve arkadaşları ise premenstruel dönemde balgamda eozinofili ve FENO düzeylerinde artış saptamışlar ve bu dönemde inflamasyondaki artışı vurgulamışlardır (53). Premenstruel dönemde proinflamatuvar bir adipokin olan leptine bağlı LTC4 gibi sitokinlerin salınımı ile ilerleyen inflamasyon ve bu sitokinlerin progesteron ve östrojen düzeylerine etkilerinin; premenstruel semptomların oluşmasında rol oynadığı düşünülmektedir. Çalışmamızda premenstruel semptomları gelişen hastaların tamamındaki leptin yüksekliği, leptinin bu inflamatuvar süreçte rol oynadığını düşündürmüştür.

Astım, obezite ve atopi ilişkisi araştırıldığında ise, bir çalışmada obezlerde görülen astımda saman nezlesi, allerjik rinit, atopinin rolü olmadığı saptanmıştır (30). 2000-2001 yıllarında 86144 Kanadalı'da kesitsel bir araştırmada astım ve obezite arasında nonallerjik kadınlarda (OR 2,53) allerjik kadınlardan (OR 1,57) daha güçlü bir ilişki saptanmıştır. Sonuç olarak nonallerjik astımın obezite ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Daha önce yapılan bir çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiştir (15). Bu bulgular kadınlarda nonallerjik astımın daha fazla olması ve kadınlarda obezite ve astım arasında daha güçlü bir ilişki olması ile açıklanmıştır (13, 15).

Çalışmamızda ise serum leptin düzeyi atopik olgularda nonatopiklere göre farklı izlenmedi. Ancak çalışmada atopi açısından önemli bir parametre olan T. IgE düzeyinin leptin ile korele olduğunun ($p:0,038$) görülmesi, leptinin VKİ ve obeziteden etkilenmekle birlikte kısmen atopiden de etkilenebileceğini düşündürdü.

Matsuda ve arkadaşlarının çalışmasında obez çocukların T.IgE düzeyi, nonobezlerden ($p<0,01$) belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Plazma leptin düzeyleri ile VKİ ($p<0,001$)

arasında belirgin korelasyon izlenirken; T.IgE düzeyleri ile korelasyon bulunmamıştır. Bu sonuçlarla obez çocuklardaki yüksek T.IgE düzeylerinin preallerjik durumlarla ilişkili olduğu düşünülmüştür. Bu tablonun, obezitenin allerjik hastalıklarla ilişkisini kısmen açıklayabileceği düşünülmüştür. Obez olgularda adipositlerden salınan leptin ve ghrelinin, obezite ve allerjik hastalıklar arasındaki bağlantıyı sağlayabileceği varsayılmaktadır. Leptin ve ghrelin'in in vitro olarak insan lenfositlerinden TNF- α ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımında immünomodülatuvar etkiye sahip olduğu ve bu proinflamatuvar etkileri nedeni ile leptinin insan ve farelerde astımla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (35). Matsuda ve arkadaşlarının leptin ve atopi ile ilgili bulgularının, çocukluk çağında allerjik astımların daha fazla görülmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Matsuda ve arkadaşlarının çalışmasında bulunan leptin ve astım, obezite ilişkisi çalışmamızda da saptanmıştır ancak direk atopi-leptin ilişkisine dair anlamlı sonuç saptanmamıştır.

Astım patogeneğinde leptin gibi proinflamatuvar özelliği nedeni ile rol oynadığı düşünülen bir diğer madde, iNOS'dir. iNOS inflamasyon ve enfeksiyona yanıtta rol oynar. Astmatik hastalarda iNOS ekspresyonunda artış ve FENO düzeyleri artışı izlenir. Son zamanlarda FENO düzeyleri ölçümü antiinflamatuvar tedavinin izleminde bronşial inflamasyonun değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. İndükte balgamda ve hava yolu biyopsi örneklerinde eozinofili gibi hava yolu inflamasyon belirteçleri, astımlı hastalarda artarlar ve inhaler steroidle tedavi edilmeyen bireylerde FENO düzeyleri veya bronşial duyarlılıkla korele bulunmaktadırlar (31). Bu bulgular FENO düzeylerinin allerjik eozinofilik inflamasyonu destekleyebileceğini düşündürmektedir ve bu ilişki steroid duyarlı astımlılarda güçlü şekilde izlenmektedir. Son yıllarda bu hipotezi destekleyen daha fazla çalışmalar yayınlanmaktadır (59).

Zietkowski ve arkadaşlarının çalışmasında FENO düzeyleri astmatik bireylerde sağlıklı bireylerden daha yüksek bulunmuştur ($p<0,0001$). Ayrıca allerjik astımlılar ($84,0\pm51,4$ p.p.b.)

ile olmayanlar ($45,8 \pm 32,6$ p.p.b.) karşılaştırıldığında allerjik grupta ölçümler daha yüksek izlenmiştir (91). Franklin ve arkadaşları, Jouaville ve arkadaşları, Anna-Carin Olin ve arkadaşları astımlı erişkinlerde atopi ve FENO düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptamışlardır (20, 29, 58). Çalışmamızda ise atopik olgularda FENO değerlerinin normal dağılım varyansı göstermemesi nedeni ile ortanca değerlerine göre yapılan istatistiksel değerlendirmede anlamlı farklılık bulunamamıştır. Ancak hem obez hem nonobez olgularda AKT değerleri azaldıkça FENO değerlerinin artışının FENO'nun astım kontrolünü yansıtabileceğini desteklemektedir.

Karin ve arkadaşlarının 24 sağlıklı sigara içmeyen bireyle yapılan çalışmasında VKİ ile FENO düzeyleri ($p:0,0007$) arasında pozitif ilişki saptanmıştır (17). Başka bir çalışmada obezite, astım, inflamasyon ilişkisi araştırılmıştır. 25 sağlıklı ve 56 stabil astımlı hasta ile yapılan çalışmada sağlıklı bireylerde FENO düzeyleri ($p: 0,0002$) ve VKİ korele iken, astımlılarda ($p:0,2884$) korelasyon saptanmamıştır. Diğer çalışmalarla uyumlu olarak FENO düzeyleri astımlılarda ($p:0,0007$) kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (57, 58). Obezite ve sistemik inflamasyonla ilişkili bir adipokin olan serum leptin düzeylerinin; hem kontrol hem de astım grubunda VKİ ile anlamlı olarak korele olduğu görülmüştür. Sağlıklı bireylerde serum leptin düzeyleri FENO düzeyleri ile korele iken ($p:0,0027$) astımlı grupta ($p:0,4601$) bu ilişki saptanamamıştır (2). Çalışmamızda ise VKİ ile serum leptin düzeyleri arasında korelasyon saptanırken, FENO düzeyleri ile astım ve obezite arasında her hangi bir ilişki bulunamamıştır. Ancak obez olgularda serum leptin düzeyi ve FENO arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.

Komakula ve arkadaşları çalışmalarında VKİ'ndeki değişikliklerin, astımlı ve kontrol olgularda FENO'ya etkilerini ve bu değişikliklere bağlı hava yolundaki oksidatif stres artışının, leptin ve adiponektin düzeylerine etkisini saptamayı hedeflemişlerdir. Sonuçlarda astmatik hastalarda kontrol hastalarda görülmeyen VKİ ve Leptin/adiponektin oranı ile FENO arasında

negatif ilişki saptanmıştır. Bu sonuçlarla VKİ artışının, hava yolu oksidatif stresini artırabileceğini ve bunun da VKİ ile ilişkili FENO azalışını açıklayabileceğini düşünmüşlerdir (37). Çalışmamızda ise bundan farklı olarak FENO düzeyleri ile VKİ, ve atopi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır, tam tersine bizim çalışmamızda leptin düzeyleri ile FENO arasında pozitif ilişki bulunmuştur.

Çalışmamızın kısıtlayıcı noktaları ise; çalışma verilerine bakıldığında FENO düzeyleri açısından atopik olgularda ortalama değerlerine göre obez olgular ($24,25 \pm 11,50$) ve nonobez olgular ($52,70 \pm 74,33$) arasında belirgin farklılık olmasına rağmen normal dağılım varyansı göstermeyen gruplar nedeni ile ortanca değerler kullanılmış ve istatistiksel farklılık saptanamamıştır.

Ayrıca genel olarak hem leptin değerleri hem de FENO düzeyleri açısından bakıldığında; çalışmamızda kilolu olgular ($24,9 < \text{VKİ} < 29,9$) nonobez gruba dahil edilmiştir. Oysa kilolu gruba ait veriler; normal VKİ'ne sahip olgulardan yüksek, obez ($\text{VKİ} \geq 30$) gruptaki değerlere benzerdir. Bu nedenle obez ve nonobez grupların ortanca değerlerinin birbirine yaklaştığı düşünülmüştür.

Sonuç olarak tüm bu bulgular ışığında astım ve obeziteki son yıllardaki artıştan primer olarak ortak inflamatuvar sitokinlerin sorumlu olduğu düşünülmüştür. Leptinin; hem proinflamatuvar özelliği hem de diğer sitokinler aracılığıyla inflamasyon ve atopiyi artırıcı etkisi ile astım, obezite patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda astımlı, bayan olgularda VKİ ile leptin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Obez olgularda ise serum leptin düzeyi ile FENO düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. Astım ve obezite birlikteliğinde her iki belirtinin de korele olarak artış göstermesi patofizyolojik düzeyde de açıklanabilir: Akciğerde daha az miktarda sentezlenen leptinin; T hücreleri ve inflamatuvar hücreler arasında bağlantı sağladığı ve

inflamatuvar sitokinlerin salınması ile inflamasyonun ilerlemesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. $TNF\alpha$, IL_1 $IFN\gamma$ gibi inflamatuvar sitokinlerle uyarılan iNOS artışı ise F_{ENO} düzeylerinde artışa yol açmaktadır. Böylece “leptin ve F_{ENO} ” düzeylerinde artış; astım ve obezite birlikteliğinde görülen kronik inflamasyonda “neden ve sonuç” olarak rol almaktadır.

Leptinin atopi ile de kısmen ilişkili olması; astım ve obezite patogenezindeki rolünü desteklemektedir.

Ayrıca tüm bunlara ek olarak obezitenin, günümüzde astım kontrolünü değerlendirmek amacı ile önerilen AKT skorlarını tüm diğer faktörlerden bağımsız, anlamlı olarak olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Premenstruel dönemde semptom artışından ise bu olguların tamamında görülen leptin artışına bağlı inflamatuvar sitokinlerin salınımının katkısı olabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak astım, obezite ilişkisinde adipositlerden sentezlenen leptin ve diğer adipokinlere bağlı salınan sitokinlerin yarattığı sistemik inflamasyonun hem obezite hemde astımda patogenezde önemli yer aldığı düşünülmüştür. Obez olgularda astım kontrolünün daha kötü olduğu gösterilmiştir. Bu da F_{ENO} düzeyleri ile serum leptin düzeyleri arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır.

GINA rehberine 2006’da ilave edilen astım, obezite ve leptin ilişkisinin; önümüzdeki yıllarda daha geniş serilerle yapılacak çalışmalarla patogenezde daha önemli yer alacağı düşünülmektedir. Patogenezde önemli adipokinler, sitokinler ve bunları azaltmaya yönelik tedavilerin astımlı, obez olgularda gelecekteki terapötik yaklaşımlarda önemli yer alması olasıdır. Bu yaklaşımlarla da astım tedavisindeki temel hedef olan astım kontrolü sağlanabilecektir.

ÖZET

Astım ve obezite prevalansında son 10 yılda artış bildirilmiştir. Bu artış; araştırmacıları astım, obezite patogenezeine yöneltmiştir. Çalışmamızda astım ve obezite ilişkisinde rol oynayan faktörleri değerlendirmek hedeflenmiştir. Bu nedenle astımlı, obez bayanlarda obez olmayanlara göre serum leptin düzeyleri, Fraksiyone Ekshale Nitrik Oksit (FENO) değerleri ve atopi açısından farklılık olup olmadığı araştırılmıştır. Ayrıca bu parametreler, astım kontrolüne etkileri açısından Astım Kontrol Testi (AKT) skorlarına göre karşılaştırılmıştır. Böylece, obezitenin astım üzerine olan etkisini değerlendirmek, astım-obezite arasındaki ilişkide leptinin yerini belirlemek, leptinin astım kontrolü ve inflamasyon üzerine olan etkilerini göstermek hedeflenmiştir.

Çalışmamıza prospektif olarak 21'i atopik, 20'si nonatopik 41 obez ve 20'si atopik, 20'si nonatopik olmak üzere 40 nonobez; 81 bayan astımlı olgu alınmıştır. Tüm gruplar kendi aralarında serum leptin düzeyi, FENO düzeyi ve AKT düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır.

Obez ve nonobez olgular karşılaştırıldığında, obez olgularda serum leptin düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür [obez ve non obez olgularda ortalama leptin düzeyi sırasıyla 22,60 pg/ml (4,80- 100,00); 16,70 pg/ml (2,32- 92,10), p:0,05]. Yine obez olgularda serum leptin düzeyi ile FENO düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($r= 0,439$, $p:0,004$). AKT'ne göre obez olgular ile nonobez olgular karşılaştırıldığında obez olguların %61'inde, nonobez olguların ise % 38'inde $AKT < 20$ olduğu görülmüştür ($p:0,035$). AKT değeri düştükçe leptinin artmakla birlikte bunun, istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadığı görülmüştür ($r=-0,138$, $p:0,390$). Atopik olgularda Total İmmünglobülin E düzeyinin leptin ile korele olduğunun görülmesi ise leptinin atopiden kısmen etkilendiğini düşündürmüştür ($r=0,329$, $p:0,038$). Olgularda astımla ilişkili komorbiditeler olan allerjik rinit, sinüzit, nazal polip varlığı ile $VKİ > 30$ olmasının astım kontrolüne etkisi beraber değerlendirildiğinde, yalnızca $VKİ > 30$ olmasının astım kontrolünü olumsuz etkilediği görülmüştür. Ayrıca, menstruasyon öncesi astım semptomları artan olgularda leptin düzeyinin artmayan olgulara göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür [menstruasyon öncesi astım semptomları artan ve artmayan olgularda ortalama serum leptin düzeyi sırasıyla 47,61 pg/ml (27,94-53,17); 20,39 pg/ml (2,32- 100), $p:0,005$].

Sonuç olarak astımlı, bayan olgularda serum leptin düzeyinin, astım ve obezite patogenezinde yer aldığı, atopide ise kısmen rolü olabileceği görülürken; obezitenin astım kontrolünü güçleştirici etkisini gösterilmiştir.

SUMMARY

It has been shown that prevalence of asthma and obesity has been increasing in last ten years. Many researchers are recently interested in the pathogenesis of asthma and obesity. In this study we aimed to evaluate the factors involved in the relation between asthma and obesity in adult obese women. Thus, it was aimed to evaluate the influence of obesity on asthma, to determine the role of leptin in the relationship between obesity and asthma and to show the efficacy of leptin in asthma control and inflammation.

Forty one obese (21 atopic, 20 nonatopic), and 40 non-obese (20 atopic, 20 nonatopic) asthmatic women were included in the study. Serum leptine levels, FENO (Fractional Exhaled Nitric Oxide), ACT (Asthma Control Test) and presence atopy were evaluated in these 81 patients. Groups were compared for the relationship of BMI with serum leptine level, FENO and ACT.

Serum leptin values were significantly high in obese patients when compared to non-obese patient [median leptin levels in obese and nonobese groups were 22,60 pg/ml (4,80-100,00); 16,70 pg/ml (2,32-92,10) respectively, $p:0,05$]. In obese group serum leptin levels were positively correlated with FENO levels ($r=0,439$, $p:0,004$). 61% of obese patients had $ACT < 20$ where, the ratio was 38% in non-obese patients ($p:0,035$). ACT scores had a negative but weak correlation with leptin leves ($r=0.108$, $p:0.390$). In atopic patients total immunoglobulin E levels were positively correlated with leptine levels ($r=0,329$, $p:0,038$), which can be interpreted as leptin could be partly affected from atopy. When the cases were classified as patients with $ACT < 20$ and $ACT \geq 20$; between the asthma related comorbidities, as allergic rhinitis, sinüsitis, nasal polip existence and $BMI > 30$, BMI was found to be the only significant factor that contributed to bad asthma control. Moreover, patients who complained of premenstrual asthma had significantly higher levels of leptin when compared to patients who did not [median serum leptine levels in patients who complained of premenstrual asthma and who did not were 47,61 pg/ml (27,94-53,17); 20,39 pg/ml (2,32-100) respectively, $p:0,005$].

As a result, we have shown that the serum leptine levels do have a role in the pathogenesis of asthma and obesity, but it has a limited role in atopy. We can conclude that obesity has an important role in uncontrolled asthma.

KAYNAKLAR

1. Akerman MJ, Calacanis CM, Madsen MK. Relationship between asthma severity and obesity. *J Asthma*. 2004;41:521-26.
2. Alexandra K, Janet Y, Stern JS, Albertson TE. No significant relationship between exhaled nitric oxide and body mass index in people with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;122:929-30.
3. Alving K, Jansson C, Nordvall L. Performance of a new hand-held device for exhaled nitric oxide measurement in adults and children. *Respir Res*. 2006;7:67-73.
4. Ashutosh K. Nitric oxide and asthma: a review. *Opin Pulm Med*. 2000;6:21-25.
5. ATS/ERS Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:912-30.
6. Barr RG, Wentowski CC, Grodstein F. Prospective study of postmenopausal hormone use and newly diagnosed asthma and COPD. *Arc Intern Med*. 2004;164:379-86.
7. Bastard JP, Jardel C, Delattre J. Evidence for a link between adipose tissue IL- 6 content and serum C-reactive protein. *J Clin Endokrinol Metab*. 2002;87:2084-89.
8. Beuther D, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:112-9.
9. Camargo CA, Weiss ST, Zhang S. Prospective study of body mass index, weight change, risk of adult onset asthma in women. *Arch Intern Med*. 1999;159:150-5.
10. Cardinale F, Benedictis FM, Muggeo V, Giordano P. Exhaled nitric oxide, total serum IgE and allergic sensitization in childhood asthma and allergic rhinitis. *Pediatr Allergy and Immunol*. 2005;16:236-42.

11. Cassol V, Rizzato TM, Teche SP. Obesity and its relationship with asthma prevalence and severity in adolescents from southern Brazil. *J Asthma*. 2006;42:57-60.
12. Chen Y, Dales R, Krewski D. Increased effect of smoking and obesity on asthma among female Canadians: The National Population Health Survey 1994-1995. *Am J Epidemiol*. 1999;150:255-62.
13. Chen Y, Robert Dales, Mei Tang And Daniel Krewski. Obesity may increase the incidence of asthma in women but not in men: longitudinal observations from the Canadian National Population Health Surveys. *Am J Epidemiol*. 2002;155:191-7.
14. Chen Y, Rennie D, Cornier Y, Dosman J. Sex specificity of asthma associated with objectively measured body mass index and waist circumference. *Chest*. 2005;128:3048-54.
15. Chen Y, Dales R, Jiang Y. The association between obesity and asthma is stronger in nonallergic than allergic adults. *Chest*. 2006;130:890-95.
16. De Marco R, Locatelli F, Sunyer J. European Community Respiratory Health Survey Study Group. Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women. A retrospective analysis of the data of European Respiratory Health Survey. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:68-74.
17. De Winter-de Groot KM, Cornelis K, Ingeborg P, Joyce M. Exhaled nitric oxide: The missing link between asthma and obesity? *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:419-5.
18. Del-Rio-Navarro BE, Fanghanel G, Berber A. The relationship between asthma symptoms and anthropometric markers of overweight in a Hispanic population. *J Investig Allergy Clin Immunol*. 2003;13:118-23.
19. Dockery DW, Ware JH, Ferris BG. Distribution of forced expiratory volume in one second and forced vital capacity in health, white, never-smokers in six U.S. Cities. *Am Rev Respir Dis*. 1985;131:511-20.

20. Franklin PJ, Turner SW, Souef L, Stick SM. Exhaled nitric oxide and asthma: complex interactions between atopy, airway responsiveness, and symptoms in a community population of children. *Thorax*. 2003;58:1048-52.
21. Guler N, Kırerleri E, Önes U, Tamay Z. Leptin: does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:254-9.
22. Global Initiative For Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. National Institute Of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. Revised 2006.
23. Gratziau CK, Lignos M, Dassiou M, Roussos CH. Influence of atopy on exhaled nitric oxide in patients with stable asthma and rhinitis. *Eur Respir J*. 1999;14:897-901.
24. Hamano N, Terada N, Maesako K. Effect of sex hormones on eosinophilic inflammation in nasal mucosa. *Allergy Asthma Proc*. 1998;19:263-9.
25. Ho L, Wood FT, Robson A, Innes JA, Greening AP. Atopy influences exhaled nitric oxide levels in adult asthmatics. *Chest*. 2000;118:1327-31.
26. Holt PG, Sly PD. Prevention of adult asthma by early intervention during childhood: potential value of new generation immunomodulatory drugs. *Thorax*. 2000;55:700-3.
27. Huang SL, Shiao G, Chou P. Association between body mass index and allergy in teenage girls in Taiwan. *Clin Expect Allergy*. 1999;29:323-9.
28. İşbilen B. Yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen ratlarda DHEAS uygulanmasının leptin, lipid profili ve vasküler fonksiyon üzerine etkileri. (Uzmanlık Tezi). Manisa: Celal Bayar Üniversitesi; 2004.
29. Jouaville JF, Annesi-Maesano I, Nguyen LT, Bocage AS, Bedu M. Interrelationships among asthma, atopy, rhinitis and exhaled nitric oxide in a population-based sample of children. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1506-11.

30. Jarvis D, Chinn J, Potts J, Burney P. Association body mass index with respiratory symptoms and atopy: results from The European Community Respiratory Health Survey. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:831-7.
31. Jatakanon A, Kharitonov S, Sim L, Barnes PJ. Effect of differing doses of inhaled budesonide on markers of airway inflammation in patients with mild asthma. *Thorax*. 1999;54:108-14.
32. Johnston RA, Schwartzman IN, Shore SA. Macrophage inflammatory protein- 2 levels are associated with changes in serum leptin concentrations following ozone- induced airway inflammation. *Chest*. 2003;123:369-70.
33. Joung A, Son M, Choi I, Koh Y. High body mass index is associated with wheezing among older adults living in high–altitude in Korea. *J Korean Med Sci*. 2002; 17: 479-82.
34. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest*. 1999;115:1265-70.
35. Kentaro M, Nishi M, Okamatsu M, Kojima M, Matsuishi T. Ghrelin and leptin: a link between obesity and allergy? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006;117: 705-6.
36. Kharitonov SA. Exhaled nitric oxide and carbon monoxide in asthma. *Eur Respir Rev*. 1999;68:212-18.
37. Komakula S, Khatri S, Mermis J, Savill S, Haque S, Rojas M, Brown L, Teague G, Holguin F. Body mass index is associated with reduced exhaled nitric oxide and exhaled 8 isoprostanes in asthmatics. *Respir Res*. 2007;8:32-44.
38. Lavoie KL, Bacon SL, Labrecque M. Higher BMI have higher asthma control questionnaire scores, indicative of worse asthma control, independent of asthma severity. *Respir Med*. 2006;100:648-57.

39. Luder E, Menlik TA, Dimaio M. Association of being overweight with greater asthma symptoms in inner city black and Hispanic children. *J Pediatr.* 1998;132:699-703.
40. Maffei M, Halas J, Ravussin E. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature Med.* 1995;1: 1155-61.
41. Mai X-M, Böttcher MF, Leijon I. Leptin and asthma in overweight children at 12 years of age. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15:523-30.
42. Mancuso P, Gottschalk A, Phare SM, Peters-Golden M, Lukacs NW, Huffnagle GB. Leptin-deficient mice exhibit impaired host defence in gram-negative pneumonia. *J Immunol.* 2002;168:4018-24.
43. Maniscalco M, Zedda A, Faraone S, Cerbone MR, Cristiano S, Giardiello S. Weight loss and asthma control in severely obese asthmatic females. *Respir Med.* 2008;102:102-8.
44. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA dissemination committee report. *Allergy.* 2004;59:469-78.
45. Massaro AF, Gaston B, Kita D, Fanta C, Stamler JS, Drazen JM. Expired nitric oxide levels during treatment of acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:800-803.
46. Mito N, Kitada C, Hosoda T, Sato K. Effect of diet-induced obesity on ovalbumin- specific immune response in a murine asthma model. *Metabolism.* 2002;51:1241-6.
47. Morahan G, Huang D, Wu M, Holt BJ, White GP, Kendall GE. Association of IL-12b promoter polymorphism with severity of atopic and non-atopic asthma in children. *Lancet.* 2002;360:455-9.
48. Mungan D. Astım tanı ve tedavisi. Türk Toraks Derneği birinci mesleki gelişim kursu program ve özet kitabı. 2004;43-52.
49. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:59-65.

50. Nystad W, Meyer HE, Nafsted P, Tverdal A, Engeland A. BMI in relation to adult asthma among 135.000 Norwegian men and women. *Am J Epidemiol.* 2004;160:969-76.
51. O'connor BJ. Premenstrual asthma: still poorly understood. *Thorax.* 1997;52:591-2.
52. O'donnel CP, Schaub CD, Haines AS, Berkowitz DE, Tankersley CG, Schwartz AR. Leptin prevents respiratory depression in obesity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159:1477-84.
53. Oguzulgen IK, Turktaş H, Erbas D. Airway inflammation in premenstrual asthma. *J Asthma.* 2000;39:517-22.
54. Oğuzülgen İK, Türktaş H, Levent E, Erbaş D. Akut astma atağındaki hastalarda ekshale nitrik oksit ölçümü. *Tuberküloz ve Toraks Dergisi.* 1999;47:259-64.
55. Oğuzülgen İK. Hava yolu hastalıklarında ekspirasyon havasındaki inflamasyon göstergeleri. *Toraks Dergisi.* 2000;1:65-70.
56. Oğuzülgen İK, Türktaş H, Erbaş D. Stabil astımda ekspirasyon havasındaki nitrik oksit düzeyini etkileyen faktörler. *Toraks Dergisi.* 2002;3:232-5.
57. Olin AC, Alving K, Toren L. Exhaled nitric oxide: relation to sensitization and respiratory symptoms. *Clin Esp Allergy.* 2004;34:221-6.
58. Olin AC, Rosengren A, Thelle DS. Height, age and atopy are associated with fraction of exhaled nitric oxide in a large adult general population. *Chest.* 2006;130:1319-25.
59. Payne D. Nitric oxide in allergic airway inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2003;3:133-7.
60. Poulain M, Doucet M, Major GC, Drapeau V, Frederic Series, Louis-Phillippe Boulet, Angelo Tremblay, François Maltais. The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. *CMAJ.* 2006;112:174-9.

61. Raso GM, Pacilio M, Esposito E, Coppola A, Carlo R, Meli R. Leptin potentiates IFN- γ induced expression of nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in murine macrophage J7774A.1. *Br J Pharmacol.* 2002;137: 799-804.
62. Saint-Pierre P, Bourdin A, Chanez P. Are overweight asthmatics more difficult to control? *Allergy.* 2006;61:79-84.
63. Salem ML, Matsuzaki G, Kishihara K. β -Estradiol suppresses T cell-mediated delayed-type hypersensitivity through suppression of antigen-presenting cell function and Th1 induction. *Int Arch Allergy Immunol.* 2000;121:161-9.
64. Sandford AJ, Weir TD, Pare PD. The genetics of asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;13:1749-65.
65. Santillan AA, Camargo CA. Body mass index and asthma among Mexican adults: The effect of using self-reported vs measured weight and height. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27:1430-3.
66. Schachter LM, Salome CM, Peat JK, Woodcock AJ. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax.* 2001;56:4-8.
67. Seidell JC, De Groot LC, Van Sonsbeek JL. Associations of moderate and severe overweight with self reported illness and medical care Dutch adults. *Am J Public Health.* 1986;76:264-9.
68. Shaheen SO, Sterne JA, Montgomery SM. Birth weight, body mass index and asthma in young adults. *Thorax.* 1999;54:396-402.
69. Shore SA, Rivera-Sanchez YM, Schwartzman IN, Johnston RA. Responses to ozone are increased in obese mice. *J Appl Physiol.* 2003;95:938-45.
70. Shore SA, Schwartzman IN, Mallema MS, Flynt L. Effect of leptin on allergic airway responses in mice. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:103-9.

71. Shore SA, Fredberg JJ. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:925-7.
72. Shore SA. Obesity And Asthma: Implications For Treatment. *Curr Opin Pulm Med.* 2007;13:56-62.
73. Sinn DD, Jones RL, Potts J. Obesity risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction. *Arch Intern Med.* 2002;162:1477-81.
74. Sood A, Ford ES, Camargo CA. Association between leptin and asthma in adults. *Thorax.* 2006;61:300-305.
75. Tan KS, McFarlane LC, Coutie WJ, Lipworth BJ. Effects of exogenous sex-steroid hormones on lymphocyte β_2 -adrenoceptors in normal females. *Br J Clin Pharmacol.* 1996;41:414-6.
76. Tanitisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: Obesity and asthma. *Thorax.* 2001;56:64-74.
77. Troisi RJ, Speizer FE, Willet WC. Menopause, postmenopausal estrogen preparations and the risk of adult-onset asthma a prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1183-8.
78. Turktas H, Levent E, Oguzulgen IK, Erbas D. Effects of inhaled budesonide and nedocromil sodium on exhaled nitric oxide levels in mild asthmatic patients. *Gazi Med J.* 1998;4:167-71.
79. Turktas H, Oguzulgen IK, Kokturk N, Memis L, Erbas D. Correlation of exhaled nitric oxide levels and airway inflammation markers in stable asthmatic patients. *J Asthma.* 2003;40:425-30.
80. Türктаş H (editör). Astım patogenezi. 2. Baskı. Bozkır Matbacılık; Ankara, 1996.

81. Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi (Koordinatör Toraks Derneği), Toraks Dergisi 2000;1: 4-7.
82. Unger RH. Leptin physiology; a second look. Regul Peptides. 2000;92:87-95.
83. Van Den Toorn LM, Prins JB, Overbeck SE, Hoogsteden HC, De Jongte JC. Adolescents in clinical remission of atopic asthma have elevated exhaled nitric oxide levels and bronchial hyperresponsiveness. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:953-57.
84. Varraso R, Siroux V, Maccario J. Asthma severity is associated with body mass index and early menarch in women. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171:334-39.
85. Vieira V, Ronana AM, Windt MR, Tagliaferro AR. Elevated atopy in healthy obese women. Am J Clin Nutr. 2005;82:504-9.
86. Vollmer WM, Markson LE, O'Connor E, Sanocki LL, Fitterman L, Berger M. Association of asthma control with health care utilization and quality of life. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160:5:1647-52.
87. Von Mutius E, Schwartz J, Neas LM, Dockery D, Weiss ST. Relation of body mass index to asthma and atopy in children: The National Health and Nutrition Examination Study 3. Thorax. 2001;56:835-8.
88. Wahrenberg H, Reynisdottir S. Divergent effects of weight reduction and oral anticonception treatment on adrenergic lipolysis regulation in obese women with the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:2182-7.
89. Weiss ST, Shore SA. Obesity and asthma: direction for research. Am J Respir Crit Care Med. 2004;169:963-8.
90. Yan DC, Ou LS, Tsai TL, Wu WF, Huang JL. Prevalence and severity of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in 13- to 14-year-old children in Taipei, Taiwan. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005;95:579-85.

91. Zietkowski Z, Bodzenta-Lukaszyk A, Tomasiak MM, Skiepmo R, Szmitkowski M. Comparison of exhaled nitric oxide measurement with conventional tests in steroid-naive asthma patients. *J Invest Allergol Clinic Immunol*. 2006;112:1796-1808.