

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

**( DOKTORA TEZİ )**

**ASTIMLI VE SAĞLIKLI OLGULARDA OBEZİTE VE  
HİPERKOLESTEROLEMİNİN İNFLAMATUAR  
BELİRTEÇLERLE İLİŞKİSİ**

**İLKAY KESKİNEL**

**DANIŞMAN  
PROF. DR. NURHAYAT YILDIRIM**

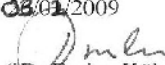
**İMMÜNOLOJİ ANABİLİM DALI**

**İSTANBUL-2009**

## TEZ ONAYI

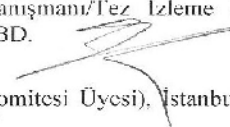
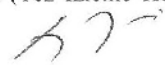
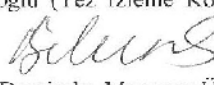
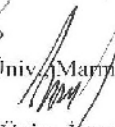
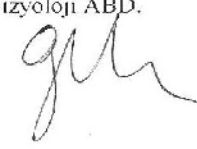
Aşağıda tanıtımı yapılan tez, jüri tarafından başarılı bulunarak Yüksek Lisans / Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

08/01/2009

  
Prof. Dr. Emine Kökoğlu  
Enstitü Müdürü

Kurum : İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Program Adı : İmmünoloji  
Programın seviyesi : Yüksek Lisans ( ) Doktora (x)  
Anabilim Dalı : İmmünoloji  
Tez Sahibi : İlky Keskinel  
Tez Başlığı : Astımlı ve Sağlıklı Olgularda Obezite ve Hiperkolesteroleminin İnflamatuvar Belirteçlerle İlişkisi  
Sınav Yeri : İ.Ü. Deneysel Tıbbi Araştırma Enstitüsü (DETAE)  
Sınav Tarihi : 26/01/09

Tez Sınav Jürisi

1. Prof. Dr. Nurhayat Yıldırım (Tez Danışmanı/Tez İzleme Komitesi Üyesi), İstanbul Üniv., Cerrahpaşa Tıp Fak., Göğüs Hastalıkları ABD. 
2. Prof. Dr. Günnur Deniz (Tez İzleme Komitesi Üyesi), İstanbul Üniv., Deneysel Tıbbi Araştırma Enst., İmmünoloji ABD. 
3. Prof. Dr. Bilun Gemicioğlu (Tez İzleme Komitesi Üyesi), İstanbul Üniv., Cerrahpaşa Tıp Fak., Göğüs Hastalıkları ABD. 
4. Prof. Dr. Emel Ekşioğlu Demiralp, Marmara Üniv., Marmara Tıp Fak., İç Hastalıkları ABD. 
5. Prof. Dr. Güher Saruhan Direskeneli, İstanbul Üniv., İstanbul Tıp Fak., Fizyoloji ABD. 

**BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. İlky Keskinel

*İlky Keskinel*

## İTHAF

Bu tez çalışmasını eşim Engin Keskinel ve kızım Elif Keskinel'e ithaf ediyorum.

## TEŞEKKÜR

Beni tez çalıőmamın en baőından en sonuna dek sabırla destekleyen, eğitimim boyunca engin bilgilerinden yararlanmamı sağlayan Sayın Hocalarım Prof. Dr. Nurhayat Yıldırım, Prof. Dr. Bilun Gemicioğlu ve Prof. Dr. Günnur Deniz'e; İmmünoloji Anabilim Dalı'ndan sevgili çalışma arkadaşlarım Dr. Sema Bilgi Gazioglu ve Dr. Esin Aktaő'a tüm yardımlarından dolayı; tez çalışmam için saęlamıő oldukları destek için Toraks Derneği İstanbul Şubesi'ne teşekkür ederim.

Bu alıőma, Toraks Derneği İstanbul Şubesi tarafından desteklenmiştir.

**İÇİNDEKİLER**

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| TEZ ONAYI .....                       | <b>HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.</b> |
| İTHAF .....                           | İV                                      |
| TEŞEKKÜR.....                         | V                                       |
| İÇİNDEKİLER .....                     | VI                                      |
| TABLolar LİSTESİ .....                | Vii                                     |
| ŞEKİLLER LİSTESİ.....                 | Viii                                    |
| SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ ..... | İX                                      |
| ÖZET .....                            | Xİ                                      |
| ABSTRACT.....                         | Xii                                     |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                | 1                                       |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                | 2                                       |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....               | 16                                      |
| 4. BULGULAR .....                     | 22                                      |
| 5. TARTIŞMA .....                     | 39                                      |
| KAYNAKLAR .....                       | 52                                      |
| ETİK KURUL KARARI.....                | 65                                      |
| ÖZGEÇMİŞ .....                        | 66                                      |

**TABLolar LİSTESİ**

|  |    |
|--|----|
| Tablo 2.1: Mast hücreyi kaynaklı mediyatörler (2).....                               | 4  |
| Tablo 2.2: Astımın şiddetine göre sınıflanması .....                                 | 11 |
| Tablo 2.3: Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar .....                                | 12 |
| Tablo 4.1.Olguların demografik ve antropometrik değerleri.....                       | 22 |
| Tablo 4.2.Astımlı olguların solunum fonksiyon testleri.....                          | 23 |
| Tablo 4.3.Olguların kolesterol profilleri .....                                      | 24 |
| Tablo 4.4.Olguların CRP değerleri .....  | 25 |
| Tablo 4.5.Olguların triptaz değerleri.....   | 26 |
| Tablo 4.6.Olguların ECP değerleri.....   | 27 |
| Tablo 4.7.Olguların total IgE değerleri .....  | 28 |
| Tablo 4.8.Olguların eozinofil değerleri .....  | 29 |
| Tablo 4.9.Olguların periferik kan sitokin değerleri .....                            | 30 |
| Tablo 4.10.Olguların CD4+ T lenfositlerinde ortalama hücre içi sitokin düzeyleri (%) | 32 |
| Tablo 4.11.Olguların leptin değerleri .....  | 37 |

**ŞEKİLLER LİSTESİ**

|   |    |
|---|----|
| Şekil 2. 2.1: Th0 lenfositlerin Th1 ve Th2 yönünde farklılaşması .....                  | 6  |
| Şekil 4.1.Astımlı hastaların solunum fonksiyonları .....                                | 24 |
| Şekil 4.2.Olguların CRP düzeyleri .....   | 25 |
| Şekil 4.3.Olguların triptaz değerleri .....   | 26 |
| Şekil 4.4.Olguların ECP değerleri .....   | 27 |
| Şekil 4.5.Olguların total IgE değerleri .....   | 28 |
| Şekil 4.6.Olguların periferik kandaki eozinofil sayısı .....                            | 29 |
| Şekil 4.7.Olguların periferik kandaki eozinofil yüzdesi .....                           | 30 |
| Şekil 4.8.Olguların periferik kan sitokin değerleri .....                               | 31 |
| Şekil 4.9.Olguların CD4+ T lenfositlerinde ortalama hücre içi sitokin düzeyleri (%) ... | 32 |
| Şekil 4.10.Olguların leptin değerleri .....   | 37 |



## SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| BKİ                            | Beden kitle indeksi                         |
| CD40L                          | CD40 ligandı                                |
| CRP                            | C-reaktif protein                           |
| ECP                            | Eozinofil katyonik protein                  |
| EDTA                           | Etilendiamintetraasetat                     |
| ELISA                          | Enzim-bağlı immünosorbent deneyi            |
| ENT                            | Eozinofil kaynaklı nörotoksin               |
| FALS                           | Forward angle light scatter (önden saçılım) |
| FcεRI                          | Yüksek afiniteli immüngobülin E reseptörü   |
| FEF <sub>%25-75</sub>          | Zorlu ekspirasyon ortası akım hızı          |
| FEIA                           | Fluoro enzim immünoassay                    |
| FEV <sub>1</sub>               | 1. saniye zorlu ekspirasyon volümü          |
| FITC                           | Fluoresein izotiosiyanat                    |
| FVC                            | Zorlu vital kapasite                        |
| GM-CSF                         | Granülosit makrofaj koloni stimülan faktör  |
| HDL                            | Yüksek dansiteli lipoprotein                |
| HMG-CoA                        | 3-hidroksi-3-metil gutaril koenzim A        |
| HRP                            | “Horse radish” peroksidaz                   |
| H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | Sülfürik asit                               |
| ICAM                           | Hücreler arası adhezyon molekülü            |
| IFN                            | İnterferon                                  |
| Ig                             | İmmünglobülin                               |
| IL                             | İnterlökin                                  |
| LDL                            | Düşük dansiteli lipoprotein                 |
| LFA                            | Lökosit fonksiyonuyla ilişkili antijen      |
| LT                             | Lökotrien                                   |
| MAP kinaz                      | Mitojen aktive protein kinaz                |
| MBP                            | Majör bazik protein                         |

|                |  |
|----------------|--|
| MHC            | Majör histokompatibilite kompleksi                         |
| MIP-1 $\alpha$ | Makrofaj inflamatuvar protein-1 $\alpha$                   |
| NO             | Nitrik oksit   |
| PAF            | Platelet aktive edici faktör                               |
| PAİ            | Plazminojen aktivatör inhibitörü                           |
| PBS            | Fosfat tampon solüsyonu                                    |
| PD20           | FEV <sub>1</sub> değerinde %20 azalma yapan metakolin dozu |
| PE             | Fikoeritrin  |
| PEF            | Zirve akım hızı  |
| PG             | Prostaglandin  |
| PMA            | Forbol 12-miristat 13-asetat                               |
| RALS           | Right angle light scatter (yandan saçılım)                 |
| RSV            | Respiratuvar sinsisyal virüs                               |
| TAG            | Triaçil gliserol   |
| TGF            | Transforme edici büyüme faktörü                            |
| Th             | Yardımcı T-lenfositleri                                    |
| TMB            | 3,3',5,5'-tetrametilbenzidin                               |
| TNF            | Tümör nekroz faktör  |
| TX             | Tromboksan   |
| VCAM           | Vasküler hücre adhezyon molekülü                           |
| VEGF           | Vasküler endotelial büyüme faktörü                         |

## ÖZET

Keskinel İ. Astımlı ve Sağlıklı Olgularda Obezite ve Hiperkolesteroleminin İnflamatuvar Belirteçlerle İlişkisi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı. Doktora Tezi. İstanbul. 2008.

Astım gibi, obezite de giderek önem kazanan bir sağlık sorunudur. Çalışmamızda astımlı bireylerde obezite ve hiperkolesteroleminin inflamatuvar belirteçlerle ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir. Ek bir kronik hastalığı olmayan, sigara içmeyen stabil astımlı 46 hasta, obez (Grup Ia) ve obez olmayan (Grup Ib) olarak iki gruba ayrılmıştır. Kontrol olarak çalışmaya 6 obez (Grup IIa) ve 7 obez olmayan sağlıklı birey (Grup IIb) alınmıştır. Hava yolu obstrüksiyonunu gösteren spirometrik değerler, Grup Ia'da Ib'ye göre anlamlı derecede düşüktür. Hasta grubundaki total kolesterol ve LDL, kontrol grubuna göre yüksek, HDL ise düşüktür. Astımlılarda CRP, triptaz, ECP, IgE, eozinofil sayısı ve yüzdesi sağlıklı gruba göre yüksek bulunmuştur. IL-6 kan düzeyi, Grup Ib'de Ia, IIa ve IIb'ye göre yüksektir. TNF-alfa değerleri, Grup Ia'da Ib, IIa ve IIb'ye göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. IFN-gama açısından Grup Ia ve Ib arasında fark yoktur ancak Grup Ia ve Ib'nin değerleri kontrole göre düşüktür. Periferik kan CD4 pozitif T lenfositlerinde IL-6 gruplar arasında farklılık göstermemektedir. Diğer sitokinlerin hücre içi düzeyleri, periferik kan sitokin ELISA düzeyleri ile paralellik göstermektedir. Leptin, Grup Ia'da Grup Ib'ye göre yüksektir, IIa'dan farksızdır. Grup Ia'daki leptin artışının beden-kitle indeksi ve TNF-alfa ile doğrudan bağıntılı, buna karşılık IFN-gama ile ters ilişkili olduğu saptanmıştır. Leptin ile IL-6 ve IgE arasında bir bağıntı görülmezken, CRP, ECP, triptaz, eozinofil sayısı ve yüzdesi arasında doğrudan bağıntı saptanmıştır. Leptin ile solunum fonksiyonları ters bağıntılıdır. Sonuç olarak, astımlı hastalarda, hiperlipideminin ve obezitenin kronik inflamasyona katkısı göz önüne alındığında, astımlı hastaların ideal beden-kitle indeksi aralığında tutulmasının ve obezitenin indüklediği inflamasyonun baskılanmasının mevcut tedavilerine destek sağlayacağı düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler : astım, obezite, beden kitle indeksi, hiperlipidemi, leptin

Bu çalışma, Toraks Derneği İstanbul Şubesi tarafından desteklenmiştir.

## ABSTRACT

Keskinel İ. The Association of Obesity and Hypercholesterolemia with Inflammatory Markers in Asthmatic Patients and Healthy Subjects. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Immunology. İstanbul. 2008.

Like asthma, obesity is an outstanding health issue. Forty-six asthmatic non-smoker patients with no known chronic illnesses were grouped as obese (Group Ia) and non-obese (Group Ib). Six obese and 7 non-obese healthy volunteers were enrolled to form a control group. The spirometric values that are indicative of airway obstruction were lower in Group Ia than Ib. Total cholesterol and LDL levels were higher whereas HDL levels were lower in the asthmatic patients than the healthy subjects. Serum CRP, tryptase, ECP, IgE levels and eosinophil counts were higher in the asthmatics, compared to the controls. IL-6 levels were higher in Group Ib, in comparison with Ia, IIa and IIb. TNF-alpha levels were significantly higher in Group Ia in comparison with Ib, IIa and IIb. Regarding IFN-gamma levels, there was no difference between Groups Ia and Ib, however asthmatics had lower values when compared to the controls. Peripheral blood CD4 positive T lymphocyte intracytoplasmic IL-6 was similar in all groups. Intracytoplasmic levels of other cytokines were parallel to peripheral blood ELISA measured levels. Leptin levels were higher in Group Ia than Ib and were similar between Ia and IIa. Leptin levels directly correlated with body mass index and TNF-alpha, and indirectly with IFN-gamma in Group Ia. There was no correlation between leptin and IL-6 or IgE levels. CRP, ECP, tryptase and eosinophil counts directly correlated with leptin. Lung functions were inversely correlated with leptin levels. As a result, regarding the contribution of obesity and hypercholesterolemia in chronic inflammation, we can conclude that, having an ideal body mass index and suppressing the inflammation which is triggered by obesity, may have beneficial effects in asthmatics.

Key Words: asthma, obesity, body mass index, hyperlipidemia, leptin

The present work was supported by Turkish Thoracic Society.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada 300 milyon kişiyi etkilediği düşünülen astım, ekspiryumda hava akımı kısıtlanmasıyla karakterli, ataklarla seyreden havayolu obstrüksiyonudur (1). Toplumların gelişmesiyle ve sanayileşmesiyle paralel olarak artış gösteren astıma benzer şekilde, obezite de giderek önem kazanan bir sağlık sorunudur. Estetik bir sorun olmanın ötesinde, obezitenin artık tüm sistemleri çeşitli mekanizmalarla etkileyebilen global bir problem olduğu saptanmıştır. Ek olarak, değişen beslenme alışkanlıkları ve özellikle “fast food” tarzı beslenmenin yaygınlaşmasıyla hiperlipidemi de sağlık sorunları arasında ön saflara taşınmıştır.

Hem obezitenin, hem de hiperkolesteroleminin astımla ilişkisinin değerlendirilmesi ve astımın bu iki sağlık sorunuyla ilişkisinin saptanması, önlemler ya da tedavi açısından yeni ufuklar açabilecektir. Bu amaçla, obez ve obez olmayan astımlı hastalar ile sağlıklı bireylerde inflamasyon belirteçlerini ve kolesterol profilini değerlendirmeyi hedefledik.

## 2. GENEL BİLGİLER

Astım, tarihi çok eskilere dayanan bir hastalıktır. Eski Mısır ve Yahudi yazıtlarında dahi astımdan söz edilmektedir (2).

### 2.1.Astım Tanımı

Astım, mast hücreleri, eozinofiller, T-lenfositleri, makrofajlar, nötrofiller ve epitelyal hücreleri de içeren pek çok hücrenin rol aldığı, havayollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Duyarlı kişilerde bu inflamasyon hışıltı atakları, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürüğe neden olur. Ataklar genellikle havayollarında yaygın ve kendiliğinden ya da tedavi ile geri dönüşlü bir obstrüksiyon ile ilişkilidir (1,3).

### 2.2.Astım Epidemiyolojisi

Astım insidansı, ABD’de yapılan çalışmalarda yıllık 2,65-4/1000 olarak bulunmuştur (2). ISAAC çalışmasına göre, İngiltere, Yeni Zelanda, Avustralya ve İrlanda astım prevalansının en yüksek olduğu yerlerdir (2). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, astım prevalansı %1 ile %16,8 arasında bulunmuştur (4-23). Astım, çocuklukta veya erişkin dönemde başlayabilir. Çocukluklukta erkek cinsiyet üstünlüğü varken, erişkin çağda, kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir (2). Irklar arasında da astım sıklığı farklılık göstermektedir. Örneğin ABD’de yaşayan siyah ırkta, beyaz ırka kıyasla astım sıklığı daha yüksektir (24).

### 2.3.Astım Etyopatogenezi

Astım, solunum yollarının kronik inflamasyonu ile karakterli bir hastalıktır (2,3). Astım belirtileri ataklar şeklinde ortaya çıksa da, inflamasyon süreklilik göstermektedir (1). İnflamasyon, bronş ve bronşiyollerin lümeninden başlamakta ve bunu izleyerek epitel ve düz kas tabakasına yayılmaktadır (2). İnflamasyon, astımın tüm klinik formlarında benzer özellik gösterir. Bu inflamasyon, aktive olmuş mast hücreleri, aktif eozinofiller, doğal öldürücü T hücreleri ve Th2 lenfositlerde artış ile

karakterizedir. Havayollarının yapısal hücreleri de salgıladıkları mediyatörlerle inflamasyona katkıda bulunur (1).

### **2.3.1.Astımda Rol Alan İnflamatuvar Hücreler**

#### **2.3.1.1.Mast Hücreleri**

Mast hücreleri, ani aşırı duyarlılık reaksiyonlarının ana efektör hücreleridir. Kemik iliği, periferik kan ve kordon kanında bulunan CD34+ progenitor (öncül) hücrelerden köken alırlar. Kemik iliğini terk eden öncül mast hücresi, periferik dolaşım yoluyla dokuya taşınır ve olgunlaşır (2).

Mast hücreleri, yüzeylerindeki yüksek afiniteli immünglobülin E (IgE) reseptörü (FcεRI) ile güçlü bir şekilde IgE'yi bağlar. Antijenle bağlandığında mast hücrelerinin granülleri büyür, granüller içindeki kristaller çözünür. Allerjenler ve ozmotik uyarılarla aktive edilen mast hücrelerinden pek çok mediyatör serbestleşir (histamin, kininler, sisteinil lökotrienler (LTC4, LTD4, LTE4), prostaglandin D2 (PGD2), prostaglandin E2 (PGE2), bazı interlökinler (IL-3, IL-4, IL-5) gibi) (2) (Tablo 2.1).

Bu mediyatörlerden histamin, submukoza ve mukozadaki afferent lifleri uyarır; damar düz kaslarındaki H1 reseptörlerine bağlanarak damarlarda geçirgenlik artışı ve ödeme neden olur; bronkokonstriksiyon yapar ve mukus salgılayan bezlerdeki H2 reseptörleri aracılığıyla da mukus sekresyonunu artırır (1,2).

Mast hücresinin uyarımı ile erken dönemde salınan diğer bir mediyatör olan triptaz, epitel hücrelerini uyararak IL-8 salınmasına ve nötrofil göçüne sebep olur ve epitel yüzeyinde hücreler arası adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) serbestleştirir (2).

Mast hücresi kaynaklı diğer bir mediyatör olan PGD2, histamine benzer biçimde bronkospazm, sekresyon artışı ve afferent sinir ucu uyarısı yapar (2).

**Tablo 2.1: Mast hücresi kaynaklı mediyatörler (2)**

| <b>Salgılanan Ürün</b>  | <b>Örnek</b>  | <b>Etki</b>   |
|-------------------------|---|---|
| <i>Toksik mediyatör</i> | Histamin, Heparin   | Vasküler permeabilite artışı<br>Düz kas kasılması<br>Parazit toksisitesi  |
| <i>Enzim</i>            | Triptaz, Kimaz, Katepsin G, Karboksipeptidaz                  | Bağ dokusu matrisi yeniden yapılanması  |
| <i>Sitokin</i>          | IL-4, IL-13<br>IL-3, IL-5, GM-CSF<br>TNF- $\alpha$            | Th2 yanıtının uyarılması<br>Eozinofil aktivasyonu<br>İnflamasyon, endotelin etkinleştirilmesi   |
| <i>Kemokin</i>          | MIP-1 $\alpha$  | Monosit, makrofaj ve nötrofil çağırılması   |
| <i>Lipid mediyatör</i>  | LTC <sub>4</sub> , LTD <sub>4</sub> , LTE <sub>4</sub><br>PAF | Düz kas kasılması<br>Vasküler geçirgenlik artışı<br>Mukus salgısı<br>Lökositlerin bölgeye çekilmesi<br>Lipid mediyatör yapımı<br>Nötrofil, eozinofil ve trombosit etkinleştirilmesi |

### 2.3.1.2.Eozinofiller

Yüzeylerinde IgE için düşük afiniteli reseptör (Fc $\epsilon$ RI) taşıyan eozinofiller, uyarıldıkları zaman endoteldeki ICAM-1 ve integrin ailesindeki adhezyon molekülleri aracılığıyla dokulara göç ederler. Salıverdikleri lökotrienlerle bronkokonstriksiyon ve damar geçirgenliğinde artışa neden olurlar. Majör bazik protein (MBP), eozinofilik katyonik protein (ECP), eozinofil kaynaklı nörotoksin (ENT) gibi mediyatörler de epitel aralıklarının genişlemesine ve epitel hücrelerinin dökülmesine neden olurlar.

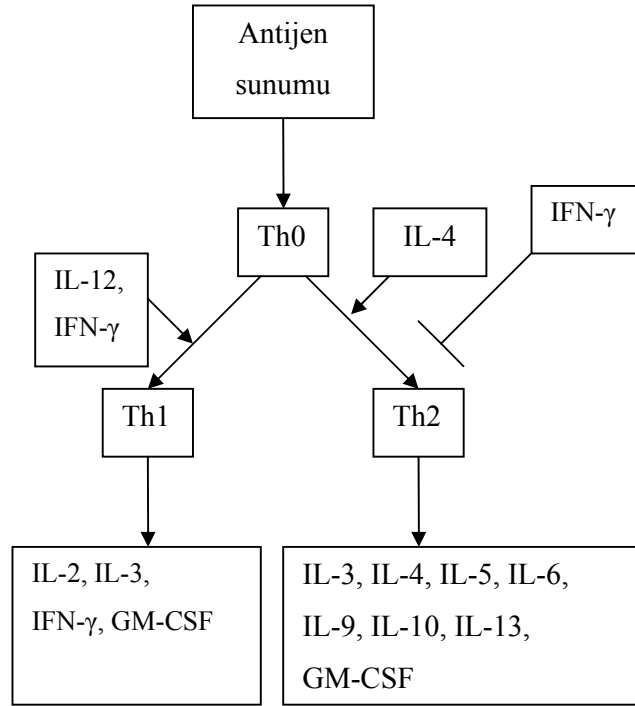


Ayrıca IL-1 , IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-16, granülosit-makrofaj koloni stimülan faktör (GM-CSF), tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) kaynağıdır (2).

### 2.3.1.3.T-lenfositleri

Astımlı hastalarda, havayolundan alınan antijen, antijen sunan hücreler (dendritik hücreler, makrofajlar, B-lenfositleri ve epitel hücreleri) aracılığıyla T-lenfositlerine (Th0) sunulur. Ortamda IL-12 ve interferon-  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) fazla ise, Th0 hücreleri, CD4+ T-lenfositlerinin Th1 alt grubu olarak farklılaşır. Ortamda IL-12 yok ve IL-4 fazlaysa, Th0 hücreler, Th2 yönünde farklılaşır. Th1 hücreler interferon-  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), TNF- $\beta$ , IL-2, IL-12, IL-18 gibi sitokinler salgılayarak gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olurken, Th2 alt grubundan IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IL-16 salgılanır (Şeki 2.1). IL-3 mast hücresi aktivasyonu yapar. IL-5 eozinofil üretimini stimüle eder, eozinofil büyüme ve farklılaşmasını uyarır. IL-5, astımda eozinofil ömrünü arttıran başlıca sitokindir. Eozinofil sürvisindeki bu artışın nedeni, programlı hücre ölümünün önlenmesidir. IL-4, Th2 hücrelerin gelişiminde rol alır. IL-4 ayrıca, B-lenfositleri için gelişme faktörüdür; IgE ve IgG<sub>4</sub> tipi antikoları gelişimini uyarır; makrofajlarda düşük afiniteli IgE reseptörü (CD23) ekspresyonunu indükler; Th1 inhibisyonu yapar; fibroblast kemotaksisine neden olur; ICAM-1 ve vasküler hücre adhezyon molekülü-1 (VCAM-1) ekspresyonunu arttırır. IL-6, IL-4'e bağlı IgE sentezinde önemli bir kofaktördür. T-lenfosit aktivasyonu, büyümesi ve farklılaşmasında rol alır. IL-6 ayrıca, hepatositlerde akut faz proteinlerinin (C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, C3) sentezini de indükler (1,2).

**Şekil 2. 2.1: Th0 lenfositlerin Th1 ve Th2 yönünde farklılaşması**



#### 2.3.1.4.Dendritik Hücreler

Dendritik hücreler, havayollarındaki allerjenleri fagosite ederek bölgesel lenf ganglionlarına taşır ve uyarılmamış T-lenfositlerinin Th2 yönünde farklılaşmasını sağlar (1).

#### 2.3.1.5.Makrofajlar

Düşük afiniteli IgE reseptörleri aracılığıyla allerjenler tarafından aktive edilirler. Uyarılmış makrofajlardan prostaglandinler, lökotrienler, tromboksan A2, trombosit aktive edici faktör (PAF), IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  ve GM-CSF salgırlar (1,2).

#### 2.3.1.6.Nötrofiller

Sigara kullanan astımlıların ve ağır astımlı olguların havayollarında nötrofil sayısı artmıştır. Nötrofiller, allerjen uyarısı sonrası havayolu duvarına ilk geçen ve ilk kaybolan hücrelerdir (1,2).

### **2.3.1.7.Havayolu Epiteli**

Epitel hücreleri, salgıladıkları mediyatörlerle düz kas hücrelerini, sekretuar bezleri ve damar yatağını kontrol eder. Epitelden nötral endopeptidaz, P maddesi, nörokininler ve proteaz inhibitörleri salınır (2).

### **2.3.1.8.Havayolu Düz Kas Hücreleri**

Astımlı hastalarda, epitel ve inflamatuvar hücrelerden köken alan büyüme faktörleri, epidermal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, LTD4 ve triptaz gibi etkenlerle bronş duvarı düz kasında hipertrofi ve hiperplazi görülür. Hem hipertrofik, hem hiperplazik bu kaslar, permeabilitesi artmış olan epitelin aralıklarından geçen iritanlarla kolayca kasılır (*bronş aşırı duyarlılığı*) (2).

### **2.3.1.9.Endotel**

İnflamatuvar hücrelerin dolaşımından havayoluna geçişinde rol oynarlar (1).

### **2.3.1.10.Fibroblastlar ve Miyofibroblastlar**

Havayolu yeniden yapılanmasında rolü olan bağ dokusu elemanlarını (kollajen, proteoglikan) üretirler (2).

Astım patogeneğinde rol oynayan kişisel ve çevresel faktörler aşağıda özetlenmiştir.

## **2.3.2.Kişisel Faktörler**

### **2.3.2.1.Genetik Yatkınlık**

Ailelerde birikim göstermesi ve tek yumurta ikizlerinde daha sık olması, astımın genetik altyapısı olduğuna işaret etmektedir (2). Astım, birden fazla geni içeren kalıtsal faktörlerden etkileniyor görünmektedir (1,2,25). Astım ve astımla ilgili fenotiplerle ilişkili yüzden fazla gen olabileceği bildirilmiştir. Sadece 2006-2007 yıllarında literatürde 53 yeni aday genden söz edilmektedir (26). Farklı etnik gruplarda farklı genlerin astım gelişiminden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (1). Astımla genlerin ilişkisi, başlıca dört başlıkta incelenebilir: allerjene spesifik IgE antikorlarının yapımı (atopi); havayollarının aşırı duyarlılığı; inflamatuvar mediyatörlerin oluşumu (sitokinler,

kemokinler, büyüme faktörleri gibi) ve Th1 ya da Th2 yönünde farklılaşmayı belirleyen faktörler (1).

### **2.3.2.2.Cinsiyet**

14 yaş öncesi erkek çocuklarda astım prevalansı, kız çocukların 2 katıdır (2). Bu, kısmen erkek çocuklardaki artmış atopi prevalansına bağlı olabilir. Bunun yanında, morfometrik çalışmalar, erkek çocukların havayollarının kızlara göre daha dar, dolayısıyla havayolu obstrüksiyonuna karşı daha duyarlı olduğunu göstermektedir (3). Erişkinlerde ise, astım kadınlarda daha sık görülmektedir (2). 40 yaş üstü erişkinlerde kadın hakimiyeti daha da belirgin hale gelmektedir (2,3).

### **2.3.3.Çevresel Risk Faktörleri**

#### **2.3.3.1.Allerjen Maruziyeti**

Hem ev içi, hem de ev dışı allerjenler, astım gelişiminde etkili olabilir. Ev içi allerjenler arasında, ev tozu akarları, hamamböcekleri, küf mantarları (*Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium gibi*), hayvan allerjenleri (kedi, köpek, kuştüyü vb) sayılabilir (3). Yapılan çalışmalarda, ülkemizde hastaların ev içi allerjenler arasında en yüksek oranda ev tozu akarlarına karşı duyarlılıkları olduğu gösterilmiştir (16,21,27,28). Bu duyarlılık, Samsun, İzmir ve Adana gibi kıyı şehirlerimizde daha da sıktır (29).

Ev dışı allerjenler arasında polenler başı çekmektedir. Ülkemizde en sıklıkla çam, servi, meşe, çınar, çayır otu, akkazayağı, ısırgan, ayçiçeği, pelin out ve pıtrak allerjisine rastlanmaktadır (30).

#### **2.3.3.2.Sigara**

Doğum öncesi ve doğum sonrası dönemde sigaraya maruz kalınması, astım riskini arttırmaktadır (1). Sigara, persistan havayolu inflamasyonuna yol açar (31). Bunun yanında sigara, bronş hiperreaktivitesi riskini arttırmakta, solunum fonksiyonlarını bozmakta, total IgE'yi yükseltmekte ve astımlı hastaların ağırlık derecesini arttırarak tedaviye yanıtı azaltmaktadır (2,31). Sigara içen astımlı hastaların balgamlarında IL-8 ve eozinofilik katyonik protein (ECP) düzeyleri artmış bulunmuştur. Aynı çalışmada, sigara içen astımlıların solunum fonksiyonları balgamdaki IL-8 ve nötrofil sayısı ile ters ilişkilidir (32). Sigara içen astımlı ve astımlı olmayan bireylerde

IL-18 düzeyi azalmaktadır. IL-18, Th1 gelişiminde rol aldığından ve Th2 baskılanmasına neden olduğundan IL-18 düşüşü, Th2 yönünde kayma ile beraber gitmektedir (33).

### **2.3.3.3.İnfeksiyonlar**

Çocuklukta geçirilen bazı viral solunum yolu infeksiyonlarının (*RSV*, *Parainfluenza virüsü* gibi), hışıltıya neden olabileceği bilinmektedir (1,2). Bununla beraber, erken çocuklukta infeksiyonlara maruz kalınmasının astım ve diğer allerjik hastalıklar açısından koruyucu olabileceğini düşündüren çalışmalar mevcuttur (“*hijyen hipotezi*”) (1).

### **2.3.3.4.Mesleksel faktörler**

300’den fazla maddenin mesleksel astım ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (1). Fırıncılık, çiftçilik, marangozluk, boyacılık, besin işleme, kauçuk endüstrisi ve plastik üretimi gibi iş kolları, mesleksel astım gelişimi açısından özellikle risk taşımaktadır (1).

## **2.4.Astım Tanısı**

### **2.4.1.Semptomlar**

Astım, ataklarla seyreden nefes darlığı, hışıltı, öksürük ve göğüste sıkışma hissi gibi belirtilerle karakterize bir hastalıktır (1,2). Bu belirtiler tek tek ya da birlikte bulunabilirler. Bazı durumlarda öksürük tek yakınmadır, bu durum “*öksürükle seyreden astım*” olarak adlandırılır (1).

### **2.4.2.Fizik Muayene**

Astım belirtileri değişken olduğu için muayene bulgusu olmayabilir. Astımlı hastalarda hışıltı duyulabilir, ekspiryumun uzamış olduğu saptanabilir. Hiperinflasyon, taşipne, taşikardi bulunabilir. Ciddi obstrüksiyon varlığında ajitasyon, siyanoz, yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve pulsus paradoksus gelişebilir (2).

### **2.4.3.Tanı Testleri**

#### **2.4.3.1.Solunum Fonksiyon Testleri**

Solunum fonksiyon testleri ile, havayolları kısıtlılığının derecesi ve geri dönüşlü olup olmadığı ortaya konabilir. “*Spirometre*” adı verilen cihaz ile, zorlu vital kapasite (FVC), 1. saniyedeki zorlu vital kapasite (FEV<sub>1</sub>) ve zirve ekspirasyon akımı (PEF) ölçümleri, tanı açısından oldukça değerli bilgi verir. 200-400 mcg salbutamol inhalasyonu sonrası FEV<sub>1</sub> ölçümü ile de, geri dönüşlülük (reversibilite) hakkında bilgi edinilebilir (1).

#### **2.4.3.2.Radyoloji**

Direkt göğüs radyografisi ve bilgisayarlı tomografi, ayırıcı tanıda kullanılmanın dışında astım tanısında pek yarar sağlamazlar (3). Astımın temel radyolojik bulguları, hiperinflasyon, bronş duvarlarında kalınlaşma, ana pulmoner arterlerde belirginleşme sonucu hiler genişleme ve alveoler hipoventilasyon sonucu periferik oligemidir (2).

#### **2.4.3.3.Allerji Testleri**

Deri “*prick*” testleri, allerjinin ortaya konmasında kullanılacak basit, hızlı, düşük maliyetli ve duyarlı testlerdir. Serumda spesifik IgE değerlerinin ölçümünden de tanıda yararlanılabilir (1).

## 2.5.Astımın Sınıflanması

Astım, belirtilerin şiddetine göre sınıflara ayrılmaktadır (Tablo2.2) (1).

**Tablo 2.2: Astımın şiddetine göre sınıflanması**

|                        |  |
|------------------------|--|
| <b>İntermittan</b>     | <i>Semptomlar haftada 1'den az<br/>Kısa alevlenme<br/>Gece semptomları ayda 2'den fazla değil<br/>FEV<sub>1</sub> ya da PEF beklenenin <math>\geq</math>%80'i<br/>FEV<sub>1</sub> ya da PEF değişkenliği &lt;%20</i>   |
| <b>Hafif persistan</b> | <i>Semptomlar haftada 1'den fazla, günde 1'den az<br/>Alevlenmeler aktivite ve uykuyu etkileyebilir<br/>Gece semptomları haftada 2'den fazla<br/>FEV<sub>1</sub> ya da PEF beklenenin <math>\geq</math>%80'i<br/>FEV<sub>1</sub> ya da PEF değişkenliği &lt;%20-30</i> |
| <b>Orta persistan</b>  | <i>Semptomlar her gün<br/>Alevlenmeler aktivite ve uykuyu etkileyebilir<br/>Gece semptomları haftada 1'den fazla<br/>FEV<sub>1</sub> ya da PEF beklenenin %60-80'i<br/>FEV<sub>1</sub> ya da PEF değişkenliği &gt;%30</i>  |
| <b>Ağır persistan</b>  | <i>Semptomlar her gün<br/>Sık alevlenmeler<br/>Sık gece semptomları<br/>FEV<sub>1</sub> ya da PEF beklenenin <math>\leq</math> %60'ı<br/>FEV<sub>1</sub> ya da PEF değişkenliği &gt;%30</i>  |

## 2.6.Astım Tedavisi

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar, kontrol edici ve rahatlatıcı ilaçlar olmak üzere ikiye ayrılırlar. Kontrol edici ilaçlar, antiinflamatuvar etkileri ile uzun süreli tedavide kullanılan ilaçlardır. Rahatlatıcı ilaçlar ise, hızlı etkileri ile bronkokonstriksiyonu düzelten ilaçlardır (Tablo 2.3) (1).

**Tablo 2.3: Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| <b>Kontrol edici ilaçlar</b> | <i>İnhale ve sistemik glikokortikoidler</i><br><i>Lökotrien antagonistleri</i><br><i>İnhale <math>\beta</math>2-agonistler</i><br><i>Yavaş salınan teofilin</i><br><i>Kromonlar</i><br><i>Anti-IgE</i> |
| <b>Rahatlattıcı ilaçlar</b>  | <i>Hızlı etkili inhale <math>\beta</math>2-agonistler</i><br><i>İnhale antikolinerjikler</i><br><i>Kısa etkili teofilin</i><br><i>Hızlı etkili oral <math>\beta</math>2-agonistler</i>                 |

## 2.7. Obezite ve İnflamasyon

Obezite, gelişmekte olan ülkelerde artış gösteren kompleks bir hastalıktır (33). Obezite, beden-kitle indeksinin (BKİ)  $30 \text{ kg/m}^2$  ve üzerinde olması şeklinde tanımlanabilir (34,35). BKİ'nin  $25-29,99 \text{ kg/m}^2$  arasında olması "aşırı kilo" olarak adlandırılırken, "morbid obezite", BKİ'nin  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$  olması olarak tanımlanır(36).

Obezite, kalp hastalıkları, diyabet, kanser, artrit, uyku-apnesi, üreme bozuklukları ve psikolojik bozukluklar gibi sonuçları yüzünden, önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir (37).

Tüm memelilerde, fazla kalorinin lipid (*triacilgliserol-TAG*) olarak depolanmasını sağlayan yağ dokusu bulunur. Enerjinin fazla olarak sağlandığı dönemlerde adipositler yağ asitleri sentezleyip (*lipogenez*) TAG olarak depolarken, kalori yoksunluğu durumunda bu depoları mobilize ederler (*lipoliz*). Hidrofobik olan bu yağ kitlesi, solvent olarak suya gereksinim duymadan vücutta büyük miktarlarda bulunabilir. Enerji rezervi olmasının yanısıra, yağ dokusu termal izolatör görevi de görür. Yağ dokusunu, adipositler, sinir lifleri, vasküler stroma, kollajen, lenf nodları, immün sistem hücreleri, fibroblastlar ve preadipositler oluşturur. Preadipositler,



mezodermal kökenli multipotent embryonik kök hücrelerden gelişen bir hücre grubudur. Adiposit, kondrosit, osteoblast ve myosite farklılaşma kapasitleri vardır (38).

Yağ dokusu, beyaz ve kahverengi yağ dokusu olmak üzere iki çeşittir. Kahverengi yağ dokusu, fetus ve yenidoğanda ısı üretiminden sorumludur (*termogeneze*), erişkinde bulunmaz. Beyaz yağ dokusunun ise, termogeneze katkısı ihmal edilebilir düzeyde olmasına rağmen, fonksiyonel olarak çok aktiftir (38). Son yıllarda yapılan çalışmalar, beyaz yağ dokusunun bir endokrin ve sekretuar organ olarak önemini ortaya koymuştur (38-42). Beyaz yağ dokusu, anatomik olarak iki lokalizasyonda incelenir: derialtı ve viseral yağ dokusu. Derialtı yağ dokusu daha çok abdominal, gluteal ve femoral yerleşim gösterirken, viseral yağ dokusu büyük oranda abdominal kavitede toplanmıştır (mezenterik, omental ve retroperitoneal yağ) (38).

Yağ dokusunun salgıladığı metabolik aktif maddeler, “*adipositokin*” ya da “*adipokin*” olarak adlandırılırlar (38,43). Bunlar arasında bulunan TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- $\beta$ ), adipsin, anjiotensinojen, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), adiponectin, rezistin, visfatin, leptin, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), haptogloblin, serum amiloid A ve sinir büyüme faktörü, pek çok metabolik faaliyete katılır (38-40,43,44). Bu faktörler nedeniyle, obezite kronik sistemik inflamatuvar bir sendrom olarak kabul edilebilir (45-48).

### 2.7.1.Leptin

İlk keşfedilen (1994) adipokin olan leptin, 167 amino asitten (16 KDa) oluşan bir proteindir (38,43). Yağ dokusuna ek olarak plasenta, gastrik fundus mukozası, iskelet kası, hipofiz ve meme bezleri gibi dokular da leptin ekspres eder, ancak dolaşımdaki leptin düzeyi direkt olarak beyaz yağ dokusu ile ilişkilidir. Leptin transkripsiyonunun regülasyonunda rol alan metabolik ve endokrin faktörlerden glikokortikoidler, östrojen, prolaktin, inflamatuvar sitokinler ve akut enfeksiyon leptin düzeyini yükseltirken, düşük ısı (soğuğa maruz kalma), adrenerjik stimülasyon, büyüme hormonu, tiroid hormonları, androjenler, melatonin ve sigara, leptin düzeyini azaltır. Leptin seviyesi sirkadiyen dalgalanma da gösterir, geceleri plazma konsantrasyonları daha yüksek bulunmuştur (38).

Leptin reseptörleri, sınıf I sitokin ailesindedir (38,49). Bu reseptörler hem santral sinir sisteminde, hem de hematopoetik ve immün sistem gibi periferik dokularda

eksprese edilirler (49). Bunlar arasında eozinofillerin hem in vitro, hem de in vivo koşullarda leptin yüzey reseptörü eksprese ettikleri ve in vitro koşullarda leptinin olgun eozinofillerin apoptozunu geciktirdiği gösterilmiştir (50). Leptinin eozinofiller üzerindeki antiapoptotik etkisi konsantrasyona bağlıdır ve anti-leptin reseptör antikoru ile bloke edilebilir (50).

Leptin, enerji dengesinin korunmasında parvosellüler hipotalamik arkuat çekirdek nöronları üzerinden etki eder (38). Leptin reseptörü, insan periferik kan mononükleer hücrelerinde de yer alır. Leptin, kültüre edilmiş monositlerden proinflamatuvar sitokinlerin üretimini uyarmanın yanısıra, stimüle edilmiş lenfositlerden Th1 sitokinlerin üretimini artırır (49). Leptin ayrıca reproduktif aksın matürasyonu için de gereklidir. Sıçanlarda leptinin puberteyi hızlandırdığı ve kemirgenlerde üreme davranışını kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Hem insanlarda, hem de kemirgenlerde leptin eksikliği ya da leptine karşı duyarsızlık, hipotalamik hipogonadizm ile ilişkilidir (38). Tüm bu fonksiyonlarının ötesinde, leptinin anjiojenik etkisi de vardır. İn vitro endotel hücresi kültüründe leptin kapiller oluşumuna neden olur ve bu hücrelerin proliferasyonunu artırır (38).

### **2.7.2.TNF- $\alpha$**

TNF- $\alpha$ , immünomodülatör ve proinflamatuvar bir sitokindir (38). Lipogenezi inhibe eder ve lipolizi stimüle eder. Obezitede TNF- $\alpha$  ekspresyonu ve sekresyonu artmıştır ve BKİ ile pozitif korelasyon göstermektedir. Bu sitokin damar duvarında inflamatuvar değişiklikleri tetikleyerek aterogenez indüksiyonunda da rolü olduğu düşünülmektedir (38). TNF- $\alpha$ 'nın bağlandığı iki reseptör vardır: Tip I TNF reseptörü (TNFR I) ve tip II TNF reseptörü (TNFR II) (2,38).

### **2.7.3.Adiponektin**

Adiponektin, yağ dokusu tarafından en bol miktarda üretilen antiinflamatuvar bir proteindir (38,43). Artmış insülin duyarlılığı, TNF- $\alpha$  inhibisyonu gibi fonksiyonları vardır. Dolaşımdaki adiponektin miktarı ile obezite, insülin rezistansı ve kardiyovasküler hastalıkların riskinde artış arasında ters bir ilişki vardır (38,51).

#### 2.7.4.IL-6

Karbonhidrat ve lipid metabolizmasında proinflamatuvar etkili başka bir sitokin olan IL-6'nın ekspresyonu, yağ dokusundaki  $\beta_2$  ve  $\beta_3$  adrenerjik reseptörler yoluyla katekolaminler tarafından stimüle edilir (38). IL-6'nın diğer kaynakları arasında aktive mononükleer fagositler, endotelyal hücreler, mezanşiyal hücreler ve fibroblastlar bulunur (52). Virüsler, lipopolisakkarit, TNF, IL-1 ve IFN- $\gamma$  ile IL-6 salınımı uyarılır (2). IL-6, hepatositlerde akut faz proteinlerinin sentezini uyarır, B-hücrelerini plazma hücreleri olarak olgunlaşmaları için aktive eder, B-lenfositleri için terminal farklılaşma faktörlerindendir (2,3). IL-1 ve TNF- $\alpha$  üretimini stimüle eder (3). IL-6, IL-1 ve TNF ile sinerjik etki gösterir (2).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1.Hasta Seçimi

Çalışmaya, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Astım Polikliniği'nde izlenen, ek herhangi bir kronik hastalığı olmayan, sistemik kortikosteroid kullanmayan, sigara içmeyen ve stabil dönemde bulunan “Global Initiative for Asthma (GINA)” rehberine (1) göre orta-ağır astımlı 46 hasta (Grup I) alınmıştır. Astımlı hastalar kendi aralarında obez ( $BKİ > 30 \text{ kg/m}^2$ ) (Grup Ia) ve obez olmayan ( $BKİ < 30 \text{ kg/m}^2$ ) (Grup Ib) olarak ikiye ayrılmıştır. Kontrol grubu olarak çalışmaya 13 sağlıklı birey (Grup II) dahil edilmiştir.

Bunlara ek olarak, periferik kan mononükleer hücrelerinde, hücre içi IL-6, TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  düzeyinin saptanması amacıyla Grup Ia'daki hastalardan 9, Grup Ib'deki hastalardan 9 olgu ile sağlıklı obez 4 ve sağlıklı obez olmayan 4 birey değerlendirmeye alınmıştır.

#### 3.2.Veri ve Örnek Toplanması

Orta-ağır astım tanısıyla takip edilen hastaların başvurularında rutin muayeneleri yapılmış, ayrıca boy, ağırlık, bel ve basen çevresi ölçümleri alınmıştır. Hastaların ağırlıkları standart hastane terazisinde, boyları bu teraziye monte edilmiş metal metre ile çıplak ayakla ölçülmüştür. Bel çevresi ölçümü, hastalar ayakta dururken fleksibl metre ile, kostal inferior sınır ve iliak krestin tam ortasından, belin en ince olduğu göbük deliğinin hemen üzerinden, normal bir ekspiryum sonrasında; basen çevresi ölçümü, basenin en geniş bölümünden ölçülmüştür. BKİ, ağırlık (kg)/boy<sup>2</sup> (cm) olarak hesaplanmıştır. Solunum fonksiyon testleri uygulanan hastalardan 12 saatlik açlık sonrası laboratuvar incelemeleri için 2 ml EDTA'lı, 15 ml kuru kan alınmıştır. Hematolojik ve biyokimyasal parametreler Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda aynı gün içinde çalışılmış, IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve leptin değerlendirilmesi için kan örnekleri oda ısısında santrifüjlenerek serum ayrımı yapılmıştır. Serumlar, örnekler çalışılana dek -20°C'de saklanmıştır.

Hücre içi sitokin değerlendirmesi için olgulardan 10 ml heparinli taze kan elde edilmiş ve aynı gün işleme alınmıştır.

### 3.3.Solunum Fonksiyon Testleri

Hastaların spirometrik incelemeleri, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Solunum Laboratuvarı'nda ZAN 100 Flow Handy II (Almanya) cihazı ile yapılmıştır.

Zorlu spirometrik trase, hastalar dinlendikten sonra oturur pozisyonda, burun kapalı vaziyette bireyin spirometre cihazına sakın solunum yaparken, hızlı ve zorlu inspirasyonu takiben yine hızlı ve zorlu ekspirasyon sonrası tekrar hızlı ve zorlu inspirasyon yaptırılarak elde edildi. Eğri en az üç kere çizdirilip, elde edilen üç trase içerisinde en iyi FVC (zorlu vital kapasite), FEV<sub>1</sub> (1. saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm), FEV<sub>1</sub>/FVC (Tiffeneau indeksi), PEF (zirve ekspirasyon akımı), FEF<sub>%25-75</sub> (maksimum orta ekspiratuar orta akım hızı) değerleri alınmıştır.

### 3.4.Serum Phadiatop, ECP ve Triptaz Düzeyi Ölçümleri

Serum phadiatop, ECP ve triptaz ölçümü için hastalardan alınan 3-5 ml venöz kan santrifüj tüpüne konulmuş, 2 saat oda ısısında (20-24°C) tutulduktan sonra 2000 devir/dakikada 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır. Oda ısısında 24 saat, buzdolabında 5 gün veya -20°C de daha uzun süre bekletilebilen örnekler, Pharmacia Unicap 100 cihazında fluoro enzim immunoassay (FEIA) yöntemiyle çalışılarak ölçülmüştür (Pharmacia Diagnostic CAP System, İsveç).

### 3.5.ELISA ile Leptin, IL-6, IFN- $\gamma$ ve TNF- $\alpha$ Tayini

#### 3.5.1.Leptin Tayini

Leptin tayini için, Leptin (Sandwich) ELISA kiti (DRG Instruments GmbH, Almanya) kullanılmıştır. Anti-leptin antikorlu kaplı kuyucuklara 15  $\mu$ l standart, kontrol ve örnek koyulmuş; her kuyucuğa 100  $\mu$ l tampon eklenmiştir. 10 saniye karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında 120 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Kuyucuklar 3 kez dilüe yıkama solüsyonu ile yıkanmıştır (kuyucuk başına 300  $\mu$ l). Her kuyucuğa 100  $\mu$ l leptin antiserumu eklenmiş ve plaklar oda ısısında 30 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Kuyucuklar 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkanmıştır (kuyucuk başına 300  $\mu$ l). Her

kuyucuğa 100 µl enzim kompleksi konarak oda ısısında 30 dakika inkübasyon uygulanmıştır. Dilüe yıkama solüsyonu ile 3 kez daha yıkama yapılmıştır (kuyucuk başına 300 µl). Her kuyucuğa 100 µl substrat solüsyonu konmuş ve oda ısısında 15 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Her kuyucuğa 50 µl durdurucu solüsyon (0,5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) konarak enzimatik reaksiyon durdurulmuştur. Optik dansite (OD), 450 nm’de ELISA okuyucusunda (Bio-tek Instruments EL<sub>x</sub> 800) okunmuştur. Testin ölçebildiği leptin aralığı 0-100 ng/ml’dir.

### 3.5.2.IL-6 Tayini

IL-6 tayini için, Endogen® İnsan IL-6 ELISA kiti kullanılmıştır. Her kuyucuğa 50 µl biotinlenmiş antikor miyarı, 50 µl standart ya da örnek konarak plak oda ısısında (25°C) 2 saat inkübasyona bırakılmıştır. Plak, yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkanmıştır. Her kuyucuğa 100 µl Streptavidin-HRP solüsyonu eklenerek oda ısısında 30 dakika inkübasyon uygulanmıştır. Plak 3 kez daha yıkanmış ve her kuyucuğa 100 µl TMB substrat solüsyonu konmuştur. Plak oda ısısında 30 dakika karanlıkta bırakılmış ve her kuyucuğa 100 µl durdurucu solüsyon eklenerek reaksiyon durdurulmuştur. Optik dansite (OD), 450 nm’de ELISA okuyucusunda (Bio-tek Instruments EL<sub>x</sub> 800) okunmuştur. Testin duyarlılığı <1 pg/ml’dir.

### 3.5.3.IFN-γ Tayini

IFN-γ tayini için, Endogen® İnsan IFN-γ ELISA kiti kullanılmıştır. Her kuyucuğa 50 µl biotinlenmiş antikor, 50 µl standart ya da örnek konarak plak oda ısısında (25°C) 2 saat inkübasyona bırakılmıştır. Plak, yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkanmıştır. Her kuyucuğa 100 µl Streptavidin-HRP solüsyonu eklenerek oda ısısında 30 dakika inkübasyon uygulanmıştır. Plak 3 kez daha yıkanmış ve her kuyucuğa 100 µl TMB substrat solüsyonu konmuştur. Plak oda ısısında 30 dakika karanlıkta bırakılmış ve her kuyucuğa 100 µl durdurucu solüsyon eklenerek reaksiyon durdurulmuştur. Optik dansite (OD), 450 nm’de ELISA okuyucusunda (Bio-tek Instruments EL<sub>x</sub> 800) okunmuştur. Testin duyarlılığı <2 pg/ml’dir.

### 3.5.4.TNF- $\alpha$ Tayini

TNF- $\alpha$  tayini için, Endogen<sup>®</sup> İnsan TNF- $\alpha$  ELISA kiti kullanılmıştır. Kuyucuklara 50  $\mu$ l seyreltici, 50  $\mu$ l standart ya da örnek koyulmuştur. Plak, oda ısısında 1 saat inkübasyona bırakılmış ve yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkanmıştır. Her bir kuyucuğa 100  $\mu$ l biotinlenmiş antikor miyarı ilavesinden sonra, plak 3 kez daha yıkanmıştır. Kuyucuklara 100  $\mu$ l Streptavidin-HRP ayırıcı konmuştur. Oda ısısında 30 dakikalık inkübasyonun ardından plak 3 kez yıkanmıştır. 100  $\mu$ l TMB substrat solüsyonunu ilavesini takiben, plak oda ısısında 30 dakika daha bekletilmiştir. Her kuyucuğa 100  $\mu$ l durdurucu solüsyon konarak reaksiyon durdurulmuştur. Optik dansite (OD), 450 nm'de ELISA okuyucusunda (Bio-tek Instruments EL<sub>x</sub> 800) okunmuştur. Testin duyarlılığı <2 pg/ml'dir.

### 3.6.Periferik Kan Mononükleer Hücrelerinde IL-6, IFN- $\gamma$ ve TNF- $\alpha$ Tayini

#### 3.6.1.Periferik Kan Mononükleer Hücre İzolasyonu

Periferik kan mononükleer hücreleri, steril şartlarda Ficoll (Sigma Chem.Co., St Louis, MA) yoğunluk gradyan santrifüjü ile ayrılmıştır. Tüm olgulardan 10 ml heparinize kan alınarak 1:1 oranında fosfat tampon solüsyonu (PBS) ile dilüe edilmiş ve 1:2 (Ficoll:kan) Ficoll üzerine yayılarak oda ısısında, 25 dakika 1780 rpm'de santrifüj edilmiştir. Gradyan farkı nedeniyle, plazma en üstte, periferik kan mononükleer hücreleri ortada (interfaz tabakası) ve eritrositler en dipte olacak şekilde ayrılmıştır. İnterfazda toplanan mononükleer hücreler, 2 kez PBS ile 10 dakikada 2000 rpm'de santrifüj edilmiş ve Neubauer hemositometresinde hücre sayımı yapılmıştır.

#### 3.6.2.Akım Sitometrik Analiz

Akım sitometri, sıvı içinde süspansiyon halinde bulunan hücrelerin tek hücre seviyesinde hızlı ve çok parametreliliğini sağlayan bir yöntemdir. Akım sitometrik inceleme için, hücreler fluoresan (fluorescein izotiosiyanat (FITC) ve fikoeritrin (PE) gibi) bağlı monoklonal antikorla işaretlenir. Problar, genellikle yüzey antijenine veya hücre içi elemanlara spesifiktir.

Akım sitometride dört fotodedektörden (Forward Angle Light Scatter (FALS), Right Angle Light Scatter (RALS), yeşil fluoresan ve kırmızı fluoresan) yararlanır. Farklı fotodedektörler aracılığıyla, hücre süspansiyonlarının multiparametrik analizi yapılabilir. FALS, önden saçılımı sağlar ve hücrenin granülaritesini gösterir. FALS/RALS histogramı ile hücre süspansiyonundaki farklı popülasyonlar ayrılabilir. Seçilen popülasyondaki hücrelerin verdiği fluoresan, dedektörler tarafından belirlenir. Her hücre için toplanan bilgiler, bilgisayar yardımıyla analiz edilir.

### 3.6.3.Hücre İçi Sitokin Tayini

Periferik kan mononükleer hücrelerinde hücre içi sitokin düzeylerini saptayabilmek için,  $1 \times 10^6$  hücre/ml hücre 4  $\mu$ l Forbol 12-miristat 13-asetat (PMA)/İonomisin ile 2 saat stimüle edilmiş, stimülasyonu takiben 2  $\mu$ l Brefeldin A eklenerek 4 saat 37°C, %5 CO<sub>2</sub>'li ortamda inkübe edilmiştir. Stimülasyon sonrası kültürden alınan hücreler bir kez PBS ile yıkanarak hücre içi sitokin boyama aşamalarına hazırlanmıştır. Bu aşamada eBioscience (A.B.D.) fiksasyon ve permeabilizasyon kiti (katalog no: 88-8823) kullanılmıştır. 100  $\mu$ l hücre süspansiyonu üzerine 100  $\mu$ l fiksasyon medyumunu eklenerek 15 dakika oda ısısında inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası hücreler bir kez PBS ile yıkanarak üzerine permeabilizasyon medyumunu ve 10  $\mu$ l monoklonal antikor ilave edilmiştir. Kullanılan monoklonal antikorlar, FITC işaretli IL-6 (eBioscience, A.B.D., katalog no: 11-7069), FITC işaretli TNF- $\alpha$  (eBioscience, A.B.D., katalog no: 11-7349) ve FITC işaretli IFN- $\gamma$  (eBioscience, A.B.D., katalog no: 11-7319)'dır. Yüzey boyamada PE işaretli anti-insan CD4 i(eBioscience, A.B.D., katalog no: 12-0049) kullanılmıştır.

### 3.7.Sonuçların Değerlendirilmesinde Kullanılan İstatistiksel Yöntemler

Gruplardan elde edilen sonuçlar, her grubun verilerinin aritmetik ortalaması ve her bir ortalama değerin standart sapması alınarak hesaplanmıştır. Gruplar arasındaki farklar Student-t testi kullanılarak değerlendirilmiş ve 0,05'ten küçük p değerleri ( $p < 0,05$ ) istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



### **3.8.Etik Kurul Onayı**

Tez çalışmamız, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından, 26/07/2007 tarih ve 26176 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Çalışmaya katılan tüm hastalara ve sağlıklı kontrol grubundaki bireylere, çalışmanın içeriği hakkında bilgi verilmiş ve yazılı onayları alınmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Özellikler ve Antropometrik Ölçümler

Obez astımlı hastaların (Grup Ia), obez olmayan astımlıların (Grup Ib) ve obez sağlıklı (Grup IIa) ve obez olmayan sağlıklı (Grup IIb) bireylerin verileri Tablo 4.1’de görülmektedir.

**Tablo 4.1. Olguların demografik ve antropometrik değerleri**

|                               | <b>Grup Ia</b> | <b>Grup Ib</b> | <b>Grup IIa</b> | <b>Grup IIb</b> |
|-------------------------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| <b>Hasta sayısı (n)</b>       | 20             | 26             | 6               | 7               |
| <b>Cinsiyet</b>               | 17K*, 3E**     | 20K, 6E        | 2K, 4E          | 5K, 2E          |
| <b>Yaş (Yıl)</b>              | 50,16±13,84    | 41,12±12,01    | 49±7,50         | 44±9,01         |
| <b>Boy (cm)</b>               | 157,31±7,46    | 159,84±9,43    | 1,62±7,32       | 1,68±8,30       |
| <b>Ağırlık (kg)</b>           | 85,89±8,05     | 66,46±9,20     | 78,20±8,88      | 72,30±8,44      |
| <b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b> | 34,80±3,97     | 25,90±2,64     | 34,05±1,94      | 26,25±3,28      |
| <b>Bel çevresi (cm)</b>       | 103,96±12,51   | 89,80±9,30     | 101,20±10,20    | 92,15±11,30     |
| <b>Basen çevresi (cm)</b>     | 120,33±5,92    | 105,57±4,11    | 116,45±4,28     | 107,18±5,72     |

\* Kadın, \*\*Erkek

Gruplar arasında yaş ve boy açısından anlamlı fark yoktur. Grup Ia’da kilo, bel çevresi ve basen çevresi, Grup Ib’ye göre anlamlı derecede yüksektir (sırasıyla  $p<0,05$  ve  $p<0,01$  ve  $p<0,01$ ). Beden-kitle indeksi verilerine bakıldığında, Grup Ia’nın değerleri, Grup Ib’ye göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Grup IIa’da kilo, bel çevresi ve basen çevresi, Grup IIb’ye göre

anlamli derecede yuaksektir ( $p<0,05$ ). Beden-kitle indeksi verilerine göre, Grup Ila'nın değerleri, Grup I Ib'ye göre anlamli derecede yuaksektir bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

#### 4.2.Astımlı Olguların Solunum Fonksiyon Testleri

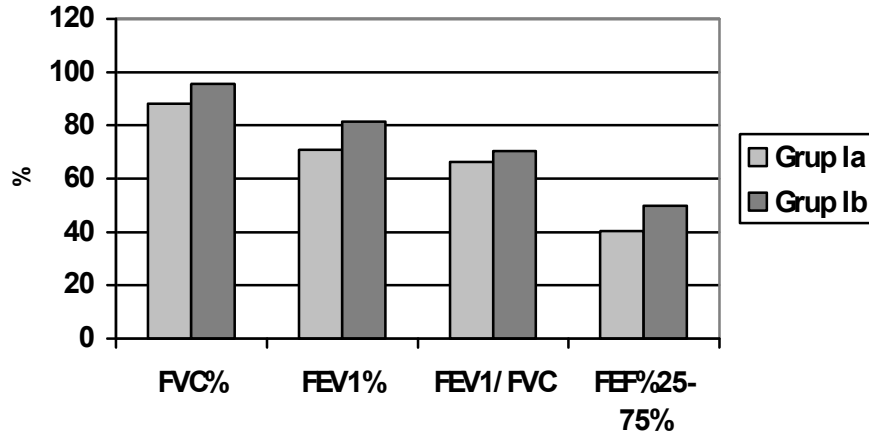
Tablo 4.2.Astımlı olguların solunum fonksiyon testleri

|  | Grup Ia           | Grup Ib        |
|--|-------------------|----------------|
| <b>FVC (l)</b>                         | 2431,174±1335,701 | 3219,2±914,2   |
| <b>% FVC (% pred)*</b>                 | 88,15±23,46       | 95,6±14,73     |
| <b>FEV<sub>1</sub> (l)</b>             | 1787,895±1120,732 | 2246,68±895,93 |
| <b>% FEV<sub>1</sub> (% pred)</b>      | 70,73±25,45       | 81,4±20,17     |
| <b>FEV<sub>1</sub> /FVC (%)</b>        | 66,42±12,90       | 70,468±12,4    |
| <b>FEF<sub>%25-75</sub> (l/sn)</b>     | 1,40±1,73         | 1,92±1,08      |
| <b>% FEF<sub>%25-75</sub> (% pred)</b> | 40,36±36,44       | 49,76±22,87    |

\*Predikte değere göre %

Solunum fonksiyonları değerlendirilmesinde, FVC, %FVC, FEV<sub>1</sub>, %FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, % FEF<sub>%25-75</sub> ve % FEF<sub>%25-75</sub> lmleri Grup Ia'da Grup Ib'ye göre anlamli derecede düşüktür (her bir değer için  $p<0,05$ ).

Şekil 4.1.Astımlı hastaların solunum fonksiyonları



#### 4.3.Kolesterol Profili

Tablo 4.3.Olguların kolesterol profilleri

|                                  | Grup Ia      | Grup Ib      | Grup IIa     | Grup IIb     |
|----------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| <b>Total kolesterol (mg/dl)*</b> | 274,15±42,10 | 203,00±39,60 | 235,01±25,60 | 190,82±22,25 |
| <b>LDL (mg/dl)**</b>             | 168,07±23,18 | 124,16±27,15 | 131,00±17,40 | 109,00±20,40 |
| <b>HDL (mg/dl)***</b>            | 32,13±6,15   | 44,07±7,03   | 41,17±3,18   | 48,80±5,52   |

\*Normal sınırlar: 50-200 mg/dl,

\*\*Normal sınırlar: 0-130 mg/dl,

\*\*\*Normal sınırlar: 28-61 mg/dl

Obez astımlı hastalardaki total kolesterol ve LDL seviyeleri, hem obez olmayan astımlı hastalara ( $p<0,01$ ), hem de obez olan ( $p<0,05$ ) ve olmayan ( $p<0,01$ ) sağlıklı olgulara göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Grup Ib ve Grup IIb'nin total kolesterol ve LDL düzeyleri anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ). HDL düzeyleri değerlendirildiğinde, obez astımlı hastaların HDL değerlerinin obez olmayan

astımlı hastalara göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ). Benzer şekilde, obez sağlıklı bireylerin HDL değerleri, obez olmayan sağlıklı bireylerden daha düşüktür ( $p<0,05$ ).

#### 4.4.CRP Değerleri

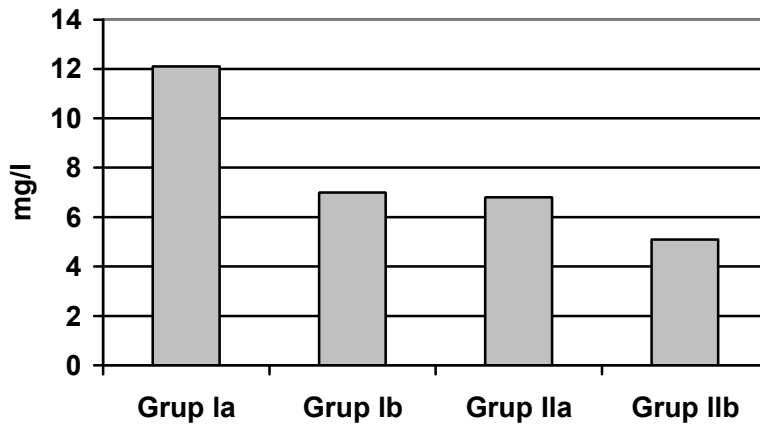
Tablo 4.4.Olguların CRP değerleri

|             | Grup Ia  | Grup Ib | Grup IIa | Grup IIb |
|-------------|----------|---------|----------|----------|
| CRP (mg/l)* | 12,1±3,9 | 7,0±2,4 | 6,8±3,4  | 5,1±2,1  |

\*Normal sınırlar: 0-5 mg/l

Grup Ia'daki CRP seviyesi, Grup Ib, IIa ve IIb'ye göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla,  $p<0,05$ ,  $p>0,05$  ve  $p<0,01$ ).Grup IIa ve IIb arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Şekil 4.2.Olguların CRP düzeyleri



#### 4.5.Triptaz Değerleri

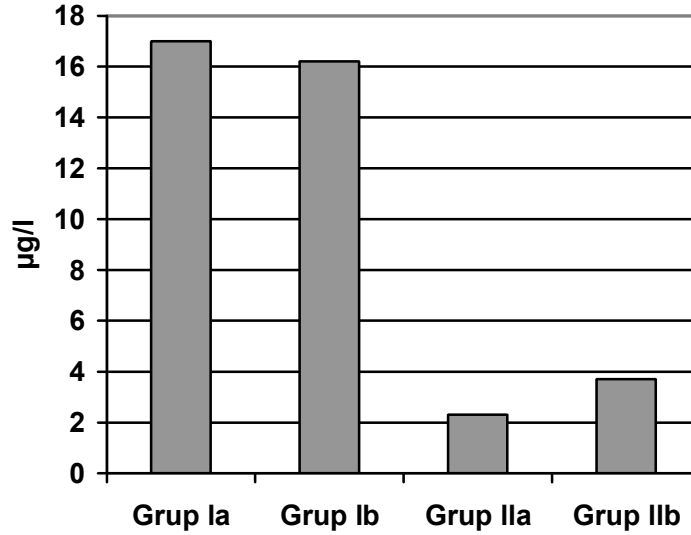
Tablo 4.5.Olguların triptaz değerleri

|  | Grup Ia        | Grup Ib        | Grup IIa      | Grup IIb      |
|--|----------------|----------------|---------------|---------------|
| <b>Triptaz (<math>\mu\text{g/l}</math>)*</b> | 17,0 $\pm$ 2,5 | 16,2 $\pm$ 3,1 | 3,3 $\pm$ 1,0 | 3,7 $\pm$ 1,7 |

\*Normal sınırlar: 0-13,5  $\mu\text{g/l}$

Her iki astımlı hasta grubunda da (Grup Ia ve Grup Ib) triptaz değerleri sağlıklı bireylere kıyasla yüksektir (her biri için  $p < 0,01$ ). Obez olan (Grup Ia) ve olmayan astımlı hastaların (Grup Ib) triptaz düzeyi, birbirinden fark göstermemektedir ( $p > 0,05$ ). Obez olan ve olmayan sağlıklı bireylerin triptaz değerleri arasında da fark yoktur ( $p > 0,05$ ).

Şekil 4.3.Olguların triptaz değerleri



#### 4.6.ECP Değerleri

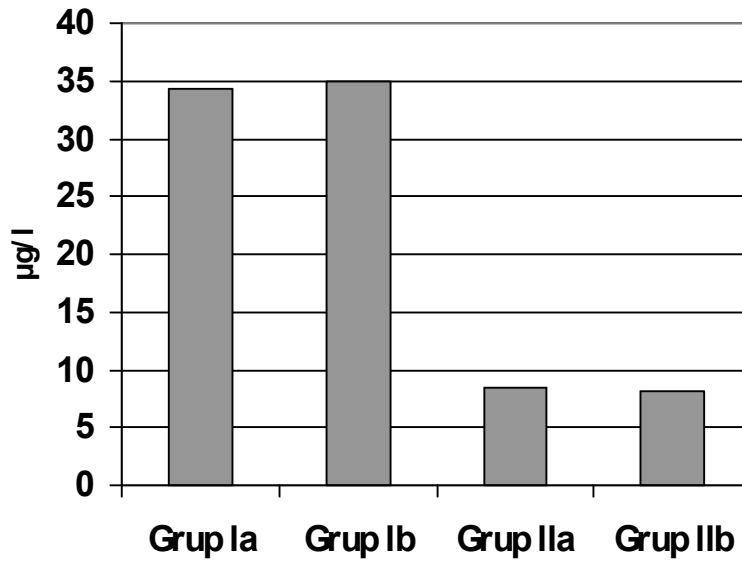
**Tablo 4.6.Olguların ECP değerleri**

|                    | <b>Grup Ia</b> | <b>Grup Ib</b> | <b>Grup IIa</b> | <b>Grup IIb</b> |
|--------------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| <b>ECP (µg/l)*</b> | 34,3±12,2      | 35,0±15,2      | 8,4±3,7         | 8,2±2,9         |

\*Normal sınırlar:0-11,3 µg/l

Grup Ia ve Grup Ib’de ECP düzeyleri, sağlıklı olgulara göre yüksektir (her biri için  $p<0,001$ ). Grup Ia ve Grup Ib’deki astımlı hastaların ECP düzeyleri, birbirinden fark göstermemektedir ( $p>0,05$ ). Grup IIa ve IIb’nin ECP değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p>0,05$ ).

**Şekil 4.4.Olguların ECP değerleri**



#### 4.7.Total IgE Değerleri

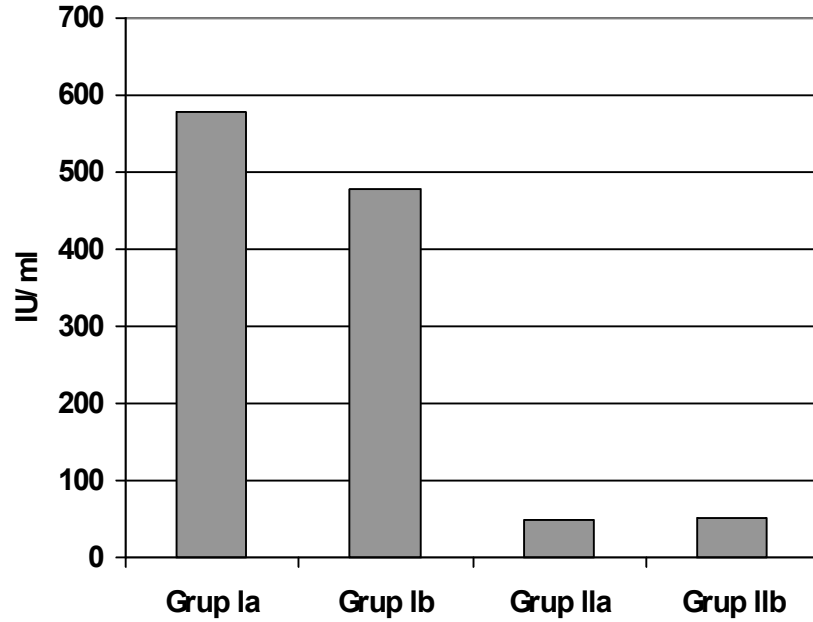
Tablo 4.7.Olguların total IgE değerleri

|                           | Grup Ia     | Grup Ib     | Grup IIa  | Grup IIb  |
|---------------------------|-------------|-------------|-----------|-----------|
| <b>Total IgE (IU/ml)*</b> | 579,0±250,1 | 478,2±289,7 | 48,2±13,7 | 51,7±12,0 |

\*Normal sınırlar<100 IU/ml

Grup Ia ve Grup Ib’de total IgE düzeyleri, sağlıklı bireylerden yüksektir (her biri için  $p<0,001$ ). Grup Ia’da hastaların total IgE düzeyleri, Grup Ib’ye göre daha yüksek olsa da, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0,05$ ). Grup IIa ve IIb’nin total IgE değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p>0,05$ ).

Şekil 4.5.Olguların total IgE değerleri





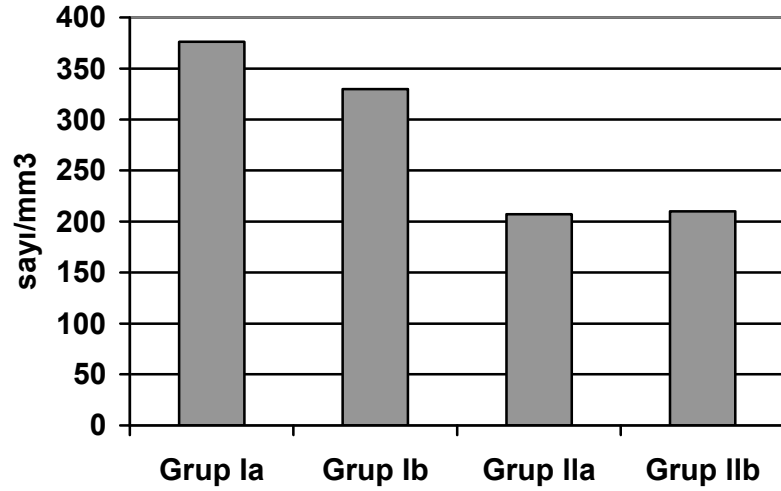
#### 4.8.Eozinofil Değerleri

Tablo 4.8.Olguların eozinofil değerleri

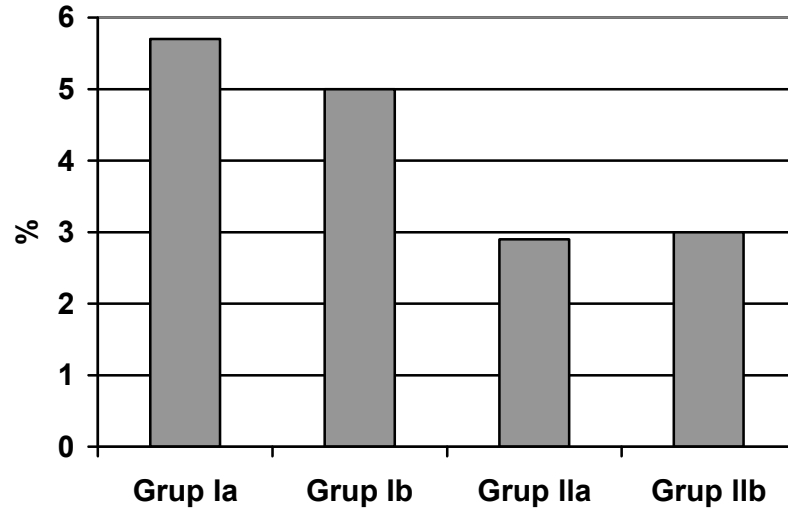
|   | Grup Ia     | Grup Ib     | Grup IIa    | Grup IIb    |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>Eozinofil sayısı/mm<sup>3</sup>*</b> | 376,4±205,2 | 339,9±209,7 | 207,0±167,7 | 210,3±180,2 |
| <b>Eozinofil yüzdesi (%)**</b>          | 5,7±4,2     | 5,0±2,9     | 2,9±2,3     | 3,2±2,8     |

\*Normal sınırlar: 0-500/mm<sup>3</sup>, \*\*Normal sınırlar: %0,9-6

Şekil 4.6.Olguların periferik kandaki eozinofil sayısı



Şekil 4.7.Olguların periferik kandaki eozinofil yüzdesi



Eozinofil sayısı ve yüzdesi, Grup Ia ve Grup Ib arasında farksız iken ( $p < 0,05$ ), hem Grup Ia, hem de Grup Ib'de, Grup IIa ve Grup IIb'ye kıyasla anlamlı düzeyde yüksektir (her biri için  $p < 0,05$ ).

#### 4.9.Sitokin Değerleri

##### 4.9.1.Periferik Kan Sitokin Değerleri

Tablo 4.9.Olguların periferik kan sitokin değerleri

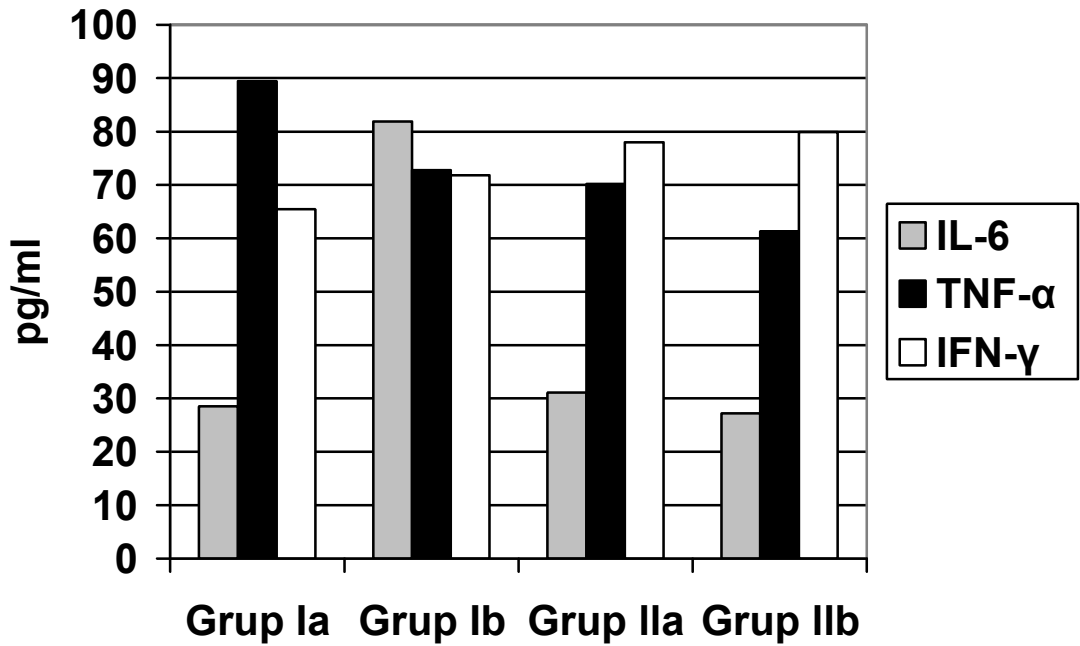
|  | Grup Ia     | Grup Ib     | Grup IIa   | Grup IIb   |
|--|-------------|-------------|------------|------------|
| <b>IL-6 (pg/ml)</b>                    | 28,54±5,01  | 81,88±11,07 | 31,10±4,30 | 27,20±5,81 |
| <b>TNF-<math>\alpha</math> (pg/ml)</b> | 89,47±12,00 | 72,76±10,95 | 65,17±8,15 | 61,30±9,02 |
| <b>IFN-<math>\gamma</math> (pg/ml)</b> | 65,40±12,30 | 71,80±9,20  | 78,03±8,72 | 76,91±9,01 |

IL-6 eğerleri, Grup Ib'de Grup Ia'ya göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Grup Ia, Ila ve Iib arasında IL-6 kan değerleri açısından farklılık yoktur ( $p > 0,05$ ).

TNF- $\alpha$  değerleri, Grup Ia'da Grup Ib, Ila ve Iib'ye göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Grup Ila'daki TNF- $\alpha$  düzeyi Grup Iib'ye kıyasla farklılık göstermemektedir ( $p > 0,05$ ).

IFN- $\gamma$  açısından Grup Ia ve Grup Ib arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Grup Ia ve Grup Ib'nin değerleri kontrole göre anlamlı düşük saptanmıştır (her biri için  $p < 0,05$ ). Grup Ila ve Grup Iib'nin değerleri arasında anlamlı fark yoktur ( $p > 0,05$ ).

Şekil 4.8.Olguların periferik kan sitokin değerleri

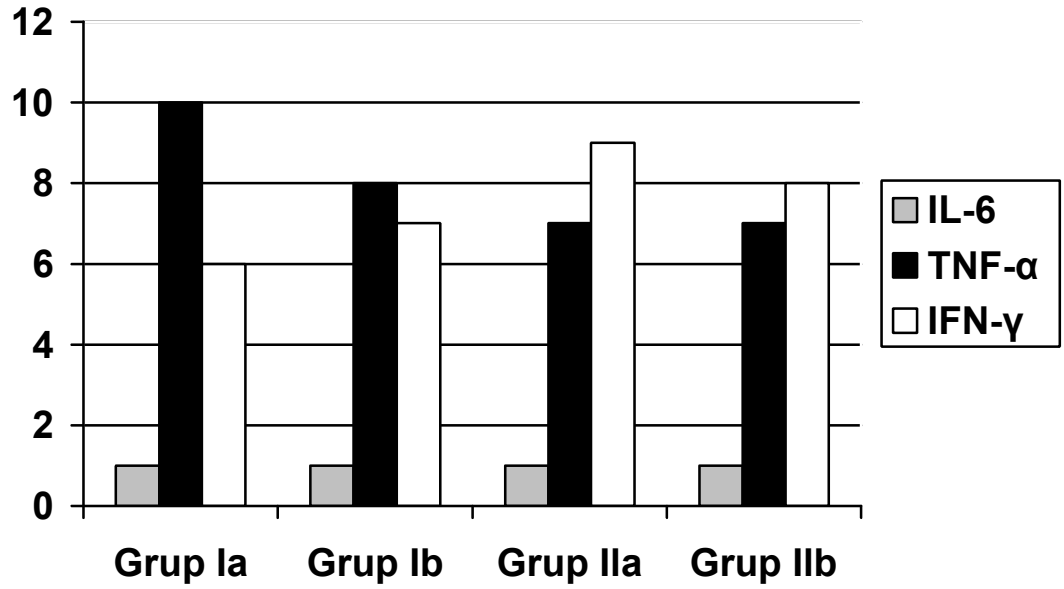


#### 4.9.2.Hücre İçi Sitokin Değerleri

Tablo 4.10.Olguların CD4+ T lenfositlerinde ortalama hücre içi sitokin düzeyleri (%)

|                                | Grup Ia | Grup Ib | Grup IIa | Grup IIb |
|--------------------------------|---------|---------|----------|----------|
| <b>IL-6</b>                    | 1±0,0   | 1±0,0   | 1±0,0    | 1±0,0    |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | 10±2,0  | 8±2,0   | 7±1,5    | 7±2,0    |
| <b>IFN-<math>\gamma</math></b> | 6±1,0   | 7±1,5   | 9±1,0    | 8±2,0    |

Şekil 4.9.Olguların CD4+ T lenfositlerinde ortalama hücre içi sitokin düzeyleri (%)

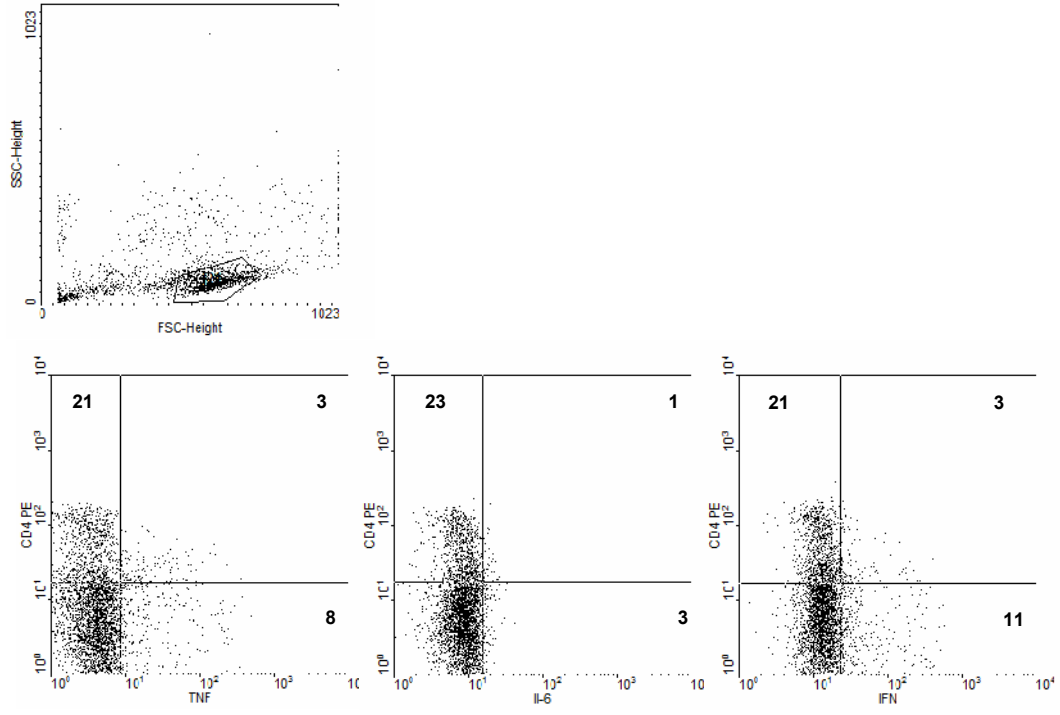


IL-6 açısından değerlendirdiğimizde, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

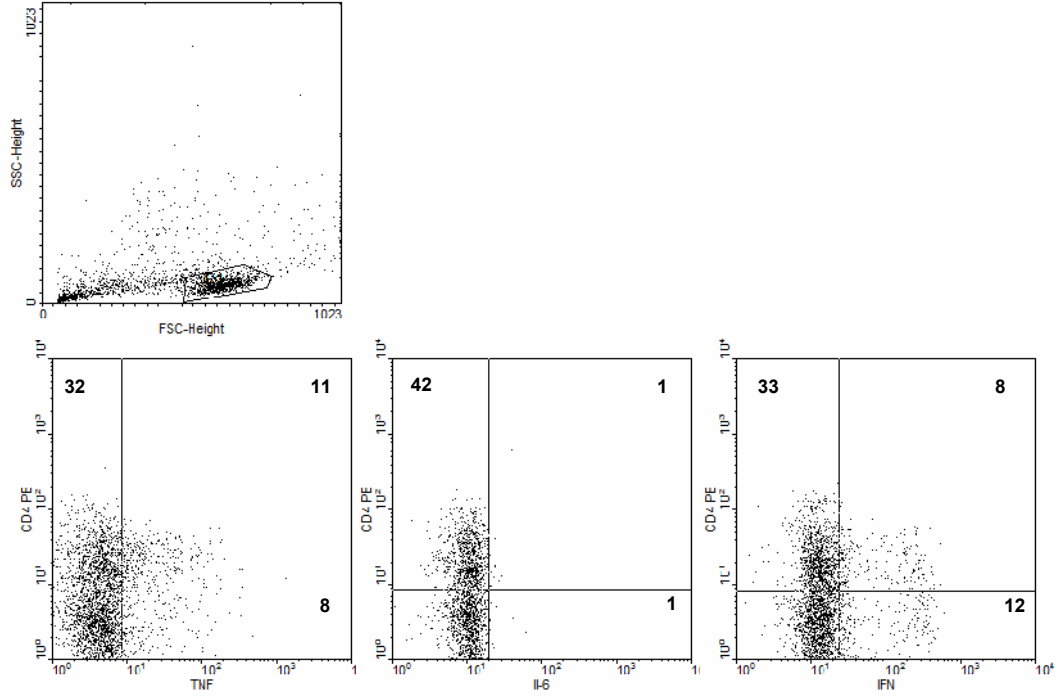
TNF- $\alpha$  açısından değerlendirdiğimizde, Grup Ia'da, hem Grup Ib'ye hem de kontrole göre anlamlı yükseklik saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Ancak Grup Ib ve kontrol arasında bir fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

IFN- $\gamma$  açısından değerlendirdiğimizde, Grup Ib ve kontrol grupları (Grup IIa ve Grup IIb) arasında farka rastlanmazken ( $p>0,05$ ), astımlı obez grupta (Grup Ia) diğer her üç gruba göre anlamlı düşüklük saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

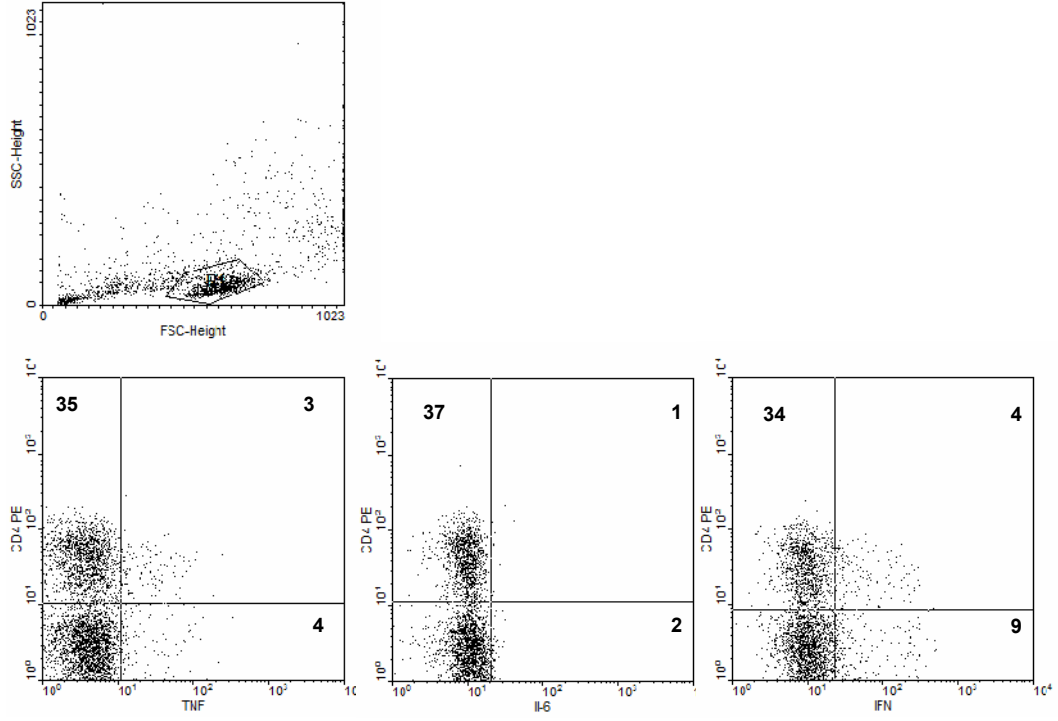
IL-6 hariç bu bulgular, periferik kan sitokin ELISA düzeyleri ile paralellik göstermektedir.



Şekil 4.10. Grup Ia'ya ait CD4+ T hücre içi sitokin düzeyi (%) örneği



Şekil 4.11. Grup Ib'ye ait CD4+ T hücre içi sitokin düzeyi (%) örneği



Şekil 4.12. Grup II'ye ait CD4+ T hücre içi sitokin düzeyi (%) örneği



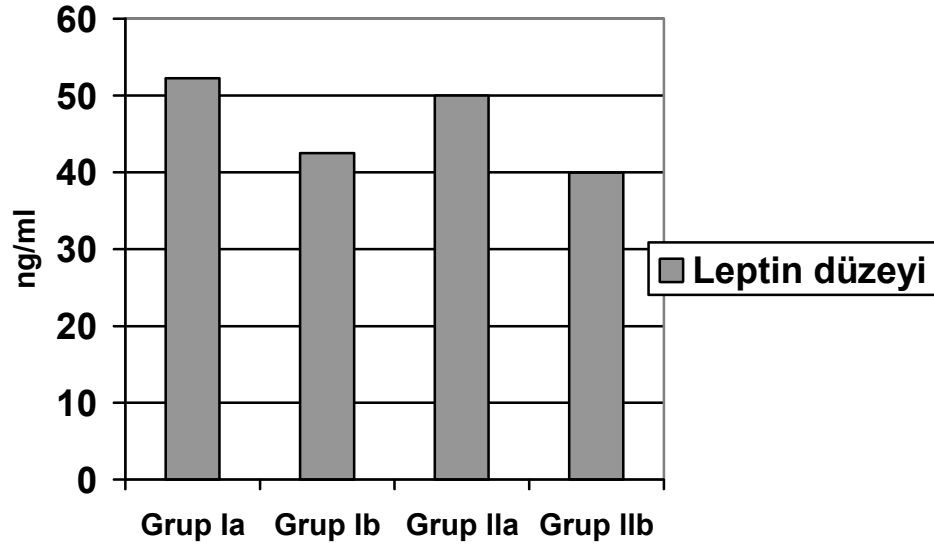
#### 4.10.Leptin Değerleri

Tablo 4.11.Olguların leptin değerleri

|                       | Grup Ia     | Grup Ib     | Grup IIa    | Grup IIb    |
|-----------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>Leptin (ng/ml)</b> | 52,25±15,22 | 42,53±19,99 | 48,38±17,42 | 39,98±22,05 |

Leptin değerleri Grup Ia'da Grup Ib'ye göre anlamlı derecede yüksektir ( $p<0,05$ ). Grup IIa'da ölçülen leptin değerleri de, Grup IIb'ye göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p>0,05$ ). Grup Ia ve Grup IIa arasında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Şekil 4.13.Olguların leptin değerleri



Leptin seviyesindeki değişikliğin beden-kitle indeksi, sitokinler, eozinofiller, CRP ve solunum fonksiyon testleri ile arasındaki bağıntıya baktığımızda,

Grup Ia'daki leptin artışının beden-kitle indeksi ve TNF- $\alpha$  ile doğrudan bağıntılı (sırasıyla  $r=0,78$  ve  $r=0,81$ ), buna karşılık IFN- $\gamma$  ile ters ilişkili olduğu saptanmıştır ( $r=-0,69$ ).

Leptin artışı ile IL-6 arasında bir bağıntı görülmemiştir ( $r=0,19$ ).

Leptin artışı ile CRP arasında doğrudan bağıntı saptanmıştır ( $r=0,81$ ).

Leptin ile IgE düzeyi arasında bir bağıntı görülmezken ( $r=0,18$ ), ECP, triptaz, eozinofil sayısı ve yüzdesi arasında doğrudan bağıntı saptanmıştır (sırasıyla  $r=0,53$ ,  $r=0,68$ ,  $r=0,65$  ve  $r=0,69$ ).

Solunum fonksiyonları açısından baktığımızda, leptin düzeyleri ile solunum fonksiyonları arasında ters bir bağıntı saptanmıştır (FVC, %FVC, FEV<sub>1</sub>, %FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, % FEF<sub>%25-75</sub> ve % FEF<sub>%25-75</sub> ölçümleri için sırasıyla  $r=-0,81$ ,  $r=-0,75$ ,  $r=-0,76$ ,  $r=-0,73$ ,  $r=-0,65$ ,  $r=-0,71$  ve  $r=-0,71$ ). Grup Ia'da artmış CRP ile FVC, FVC%, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>%, FEV<sub>1</sub>/FVC arasında ters bir bağıntı saptanmıştır (sırasıyla  $r=-0,55$ ,  $r=-0,51$ ,  $r=-0,61$ ,  $r=-0,68$ ,  $r=-0,53$ ).

Cinsiyete göre astımlı hastaların leptin değerleri incelendiğinde, kadın hastalardaki leptin düzeyleri  $51,86\pm 20,44$  ng/ml; erkek hastalardaki leptin düzeyi  $35,72\pm 14,04$  ng/ml olarak bulunmuştur.

## 5. TARTIŞMA

Günümüzde gelişmiş toplumlarda obezite, neredeyse sigaradan bile daha önemli bir sağlık risk faktörü haline gelmiştir (36,37). Obezitenin neden olduğu ya da prognozunu kötüleştirdiği hastalıklar arasında olan diyabet, kanser, kalp hastalıkları, uyku-apne sendromu, artrit, üreme bozuklukları ve psikolojik bozukluklar, dünya üzerinde giderek daha çok insanı etkilemektedir (37). Amerika Birleşik Devletleri'nde, 1990 yılında nüfusun yalnızca %10-12'sinin beden-kitle indeksi  $30 \text{ kg/m}^2$ 'nin üzerinde iken, 1995'de bu sayı %14-16'ya, 2000 yılında %18-20'ye ve 2005'de %25'e çıkmıştır (43). Avrupa ülkelerinde obezite sıklığı, %10 ile %40 arasında değişmektedir (43). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, yetişkinlerde 1990'daki obezite prevalansı %18,6 iken, 2000 yılında %21,9 bulunmuştur (53). Hatemi ve arkadaşlarının 11 Anadolu şehrinde 20.119 kişide yürüttükleri başka bir araştırmada 1999 ve 2000 yıllarında aşırı kilo prevalansı %25 ve obezite prevalansı %19,4 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada popülasyonun ortalama beden-kitle indeksi  $27,59 \pm 4,61 \text{ kg/m}^2$ 'dir (54). Bizim çalışmamızda astımlı hastalarda ortalama beden-kitle indeksi  $29,70 \pm 5,52 \text{ kg/m}^2$  iken, sağlıklı kontrol grubunda  $27,00 \pm 3,60 \text{ kg/m}^2$ 'dir. Kontrol grubumuzun beden-kitle indeksi değeri Türk toplumu ortalaması ile uyumludur. Edirne'de yaşayan 12-17 yaşlarındaki adolesanlarda aşırı kilo prevalansı kızlarda %10,6, erkeklerde %11,3, obezite prevalansı kızlarda %2,1, erkeklerde %1,6 bulunmuştur (55). Yine Türkiye verilerine bakıldığında, Batı Karadeniz Bölgesi'nde 6-17 yaş arası okul çocuklarında aşırı kilo prevalansı %10,3, obezite prevalansı %6,1 (56); Antalya'da sırasıyla %14,3 ve %3,6 (57) olarak saptanmıştır. Bu veriler göz önüne alındığında, çocuklarda ve adolesanlardaki obezite prevalansı, ülkemizde Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'ne göre anlamlı derecede düşüktür (57).

Obezitenin atopi ve astımla ilişkili olabileceğine dair giderek artan sayıda çalışma yayımlanmaktadır (34,35,58-80). Bu ilişkinin kısmen de olsa, yağ dokusu kaynaklı leptin, adiponektin, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi adipokin ve sitokinlerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Artmış vücut ağırlığının, dolaşımdaki IL-6, leptin ve TNF- $\alpha$  düzeyleri artışı ile ilişkili olduğu bilinmektedir (62).

Obezite, artmış yağ kitlesini ifade eder. Beden-kitle indeksi, vücut yağının indirekt olarak ölçümünde kullanılır. Bu ölçümden özellikle büyük ölçekli

epidemiyolojik çalışmalarda yararlanılır (34). Beden-kitle indeksinden başka, bel çevresi ve bel çevresi/basen çevresi oranı da obezite indeksleridir (81), ancak bel çevresi/basen çevresi oranı ile kıyaslandığında bel çevresi ölçümünün cinsiyet ya da obezite derecesinden etkilenmemesi sebebiyle, viseral yağ dokusunun daha iyi bir göstergesi olduğu saptanmıştır (34). Ayrıca, viseral ve subkutan adipositlerin fonksiyonel farkları olabileceği öne sürülmektedir. Viseral yağ dokusunun ve yağ dokusu yerleşimli makrofajların IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinleri daha çok, anti-inflamatuvar özellikli bir adipokin olan adiponektini daha az salgıladığı bilinmektedir (82,83). Biz çalışmamızda bu nedenlerle, obezite indeksleri olarak beden-kitle indeksi ve bel çevresi ölçümlerinden yararlandık.

Çalışmamızda, obez astımlı, obez olmayan astımlı ve sağlıklı bireyler arasında yaş ve boy açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Obez olan astımlı hastaların ağırlıkları, bel ve basen çevresi değerleri, obez olmayan astımlı ve sağlıklı bireylerden anlamlı derecede yüksektir.

Solunum fonksiyon testleri değerlendirmesinde, FVC, %FVC, FEV<sub>1</sub>, %FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, FEF<sub>%25-75</sub> ve % FEF<sub>%25-75</sub> ölçümlerinin obez astımlı hastalarda, obez olmayan astımlı hastalara göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür.

Literatürde, astımlı hastalarda solunum fonksiyonlarını obezite ile ilişkilendiren çok kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. EPIC-Norfolk kohort çalışmasında, daha önceden bilinen inme, kanser ve kalp hastalığı olmayan 45-79 yaş arası bireylerde, solunum fonksiyonları ile abdominal obezite arasında ters bir ilişki saptanmıştır (84). Bu geniş kapsamlı çalışmada en yüksek bel çevresi/basen çevresi oranına sahip olgularda hem FEV<sub>1</sub>, hem de FVC değerlerinin en düşük olduğu görülmüştür. Yaş, boy, beden-kitle indeksi, sigara içme, fiziksel aktivite, sosyal sınıf, bronşit, amfizem ve astıma göre düzeltme uygulandıktan sonra da, bu ilişki anlamlılığını korumuştur. Aynı çalışmada, astımlı hastaların en yüksek bel çevresi/basen çevresi oranına sahip grupta olduğu görülmüştür. Bel çevresi de, aynı bel çevresi/basen çevresi oranı gibi, solunum fonksiyonları ile ters ilişkili bulunmuştur (84).

Ülger ve ark., beden-kitle indeksi, deri kıvrımı kalınlığı ve bel/basen oranı ile FVC, FEV<sub>1</sub> ve PEF değerleri arasında güçlü negatif korelasyon saptamışlardır (70).

Bu bulgularla çelişecek şekilde, van Veen ve arkadaşları, tedaviye dirençli astımlı hastalar arasında obez olanların obez olmayanlara göre daha yüksek bir FEV<sub>1</sub>

yüzdesine sahip olduklarını saptamıştır (85). Ancak bu fark, çok küçük hasta sayısından kaynaklanıyor olabilir.

Obezite, solunum fonksiyonlarını pek çok mekanizmayla etkiliyor olabilir. Yağ kitlesi diyafram hareketlerini engeller. Kostalar ve kaslar arasındaki yağ dokusu, göğüs duvarı kompliyansını azaltabilir. Bundan başka, obez bireylerin sigaradan bağımsız bir biçimde periferik havayolu obstrüksiyonu olduğu da gösterilmiştir (84). Ek olarak, obezitede kronik sistemik bir inflamasyon söz konusudur (39-41). Havayollarındaki yerel inflamasyondan farkla, sistemik inflamasyonun akciğer fonksiyonları ile ilişkisini araştırmak üzere Sunyer ve arkadaşları, myokard infarktüsü sonrası hastalarda inflamatuvar belirteçleri ve solunum fonksiyon testlerini incelemişlerdir. Bu çalışmada, serum CRP ve IL-6 düzeylerinin FVC, FEV<sub>1</sub> ve FEF<sub>%25-75</sub> ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir (86).

Kolesterol açısından bakıldığında, astmatik hastaların total kolesterol ve LDL değerleri sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek, HDL değerleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Hiperkolesterolemi ile astmatik hava yolu inflamasyonunun ilişkisini gösteren hem hayvan, hem de insan çalışmaları mevcuttur. Yeh ve arkadaşları, ovalbümin ile duyarlanmış farelerin 1 ay boyunca kolesterolden zengin diyetle beslendiklerinde, bronkoalveoler lavaj sıvılarında lökosit sayılarının (özellikle eozinofillerin) 3 ile 5 kat arttığını ve diyetteki kolesterolün pulmoner allerjik inflamasyonu arttırdığını göstermişlerdir (87). Aynı araştırmacıların farelerde yaptığı bir başka çalışmada, yüksek kolesterol içeren diyetle beslenme sonucunda bronkoalveoler lavaj sıvısında, yüksek kolesterollü diyetle beslenmeyen farelere göre daha yüksek eozinofil sayısı ve IL-5 ile PGE<sub>2</sub> bulunmuştur. Bu çalışmada, akciğer kaynaklı lenfositlerin daha çok IL-4 ve IFN- $\gamma$  ürettikleri görülmüştür. Bu inflamatuvar belirteçler, serum kolesterol düzeyleri ile anlamlı derecede koreledir. Farelerin içme suyuna bir anti-lipemik drog olan pravastatin eklenmesiyle bronkoalveoler lavaj sıvısındaki eozinofil infiltrasyonu, IL-5 ve PGE<sub>2</sub> düzeyi, anlamlı derecede azalmıştır. Diyetteki kolesterol akciğerdeki bazal IL-12 düzeyini değiştirmese de, kolesterol alan farelerde IL-12 düzeyleri azalmış ve pravastatin kullanımı ile anlamlı düzeyde artmıştır. Tüm bu bulgular, diyetteki kolesterolün hem nonspesifik inflamatuvar süreçler yoluyla, hem de lenfosit aktivitesi üzerinden pulmoner allerjik inflamasyonu arttırabildiğini göstermektedir (88).

Okside LDL'nin ateroskleroz patogenezinde majör rolü olduğu bilinmektedir (89). Sedgwick ve arkadaşları, okside LDL'nin kemotaktik etkisini araştırmak amacıyla izole insan periferik granüositlerini kullanarak yaptıkları çalışmada, LDL'nin bronşiyal inflamasyonun başlatılmasında rolü olabileceğini saptamışlardır (89).

İnsanlarda yapılan çalışmalar da, lipidlerin atopik duyarlanma ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. McKeever ve arkadaşları, erişkinlerde HDL kolesterolün allerjik deri duyarlılığı riskini azaltabildiğini bulmuşlardır (90).

Misso ve arkadaşları, ağır astımda diyet kökenli ve diyet kökenli olmayan antioksidanların plazma konsantrasyonlarını inceledikleri çalışmalarında, bir yan bulgu olarak plazma kolesterol seviyesinin akciğer fonksiyonları ile negatif korelasyon içinde olduğunu ve ağır astımlılarda kolesterol seviyesinin daha da yüksek olduğunu bulmuşlardır (91).

Hiperlipideminin pro-inflamatuar rolünü ortaya koymayı hedefleyen başka bir çalışmada, 4-20 yaş arasındaki astımlı hastalarda total serum kolesterol düzeyi, astımlı olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada astmatiklerin %42'sinin, kontrol grubunun ise %22'sinin obez olduğu görülmüştür. Bu çalışmanın sonucunda, hiperkolesteroleminin astım için obeziteden bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur (91).

Bizim çalışmamızda da, astımlı hastaların sağlıklı bireylere göre daha yüksek total ve LDL kolesterol ile daha düşük HDL kolesterol düzeylerine sahip olmaları, literatüre uygunluk göstermektedir.

Diyetteki kolesterolden başka yağ asitleri ile atopinin ilişkisini araştıran çalışmalar da mevcuttur. Kompauer ve arkadaşları, diyetle alınan bazı yağ asitlerinin saman nezlesi ve astım gelişimine katkıda bulunabileceği bilgisine dayanarak, 20-64 yaş arası erişkinlerde yaptıkları kesitsel çalışmalarında saman nezlesi ile serum araşidonik asit ve allerjik duyarlanma ile serum oleik asit düzeyleri arasında pozitif ilişki saptamışlardır. Artmış total IgE düzeyi, yağ asitleri ile ilişkili bulunmamıştır. Serum fosfolipidleri içinde uzun zincirli n-3 yağ asitleri, trans yağ asitleri ve doymuş yağ asitleri konsantrasyonları, erişkinlerdeki allerjik hastalıklarla ilişkili bulunmamıştır (92). Bu bilgiler ışığında, bu konuda daha çok araştırma gereksinimi olmasına rağmen, diyetteki yağ asitlerinin modifikasyonunun atopik hastalıklardan korunmada etkili olabileceği düşünülebilir.

Hiperkolesteroleminin inflamatuvar etkileri dikkate alındığında, anti-hiperkolesterolemik ilaçların anti-inflamatuvar etkilerinden faydalanılabileceği ortaya çıkar. Statinler, kolesterol biyosentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzimA (HMG-CoA) redüktazın inhibitörüdür. Koroner arter hastalıklarından kaynaklanan mortalite ve morbiditenin azaltılması hedefiyle, klinikte yaygın kullanımları vardır. Lipid düşürücü etkilerinden bağımsız anti-inflamatuvar özellikleri olduğu düşünülmektedir. Henüz tam anlamıyla ortaya konamamış olsa da, statinlerin immünomodülatör etkilerini gerçekleştirdikleri pek çok moleküler mekanizma olabilir. Statin tedavisi ile sellüler adhezyon moleküllerinden LFA-1 ve ICAM-1 etkileşimi inhibe olmakta; antijen sunan hücrelerde MHC-II'nin IFN- $\gamma$  ile indüklenen ekspresyonu azalmaktadır. Statinler ayrıca, L-mevalonik asit ve metabolitlerinin üretimini inhibe ederek lenfosit aktivasyonunda rol alan Ras ve Rho gibi sinyal moleküllerinin izoprenilasyonunu önlemektedir. Tüm bu sebeplerle statinler pek çok inflamatuvar hastalıkta faydalı rol oynayabilirler (93).

Statinlerin antinflamatuvar ve immünomodülatör özelliklerinden atopik ve/veya astımlı hastalarda yararlanılabileceği konusunda birbiriyle çelişen bir kaç yayın mevcuttur. Kim ve arkadaşları farelerde ovalbümin ile oluşturdukları astım modelinde, statin grubu bir anti-hiperlipidemik ajan olan simvastatin ile akciğer dokusu ve bronkoalveoler lavaj sıvısı total inflamatuvar hücre, makrofaj, nötrofil ve eozinofil sayısı; CD40 ve CD40L; VCAM-1; IL-4, IL-13 ve TNF- $\alpha$  mRNA ve protein düzeyi; goblet hücre sayısı; matriks metalloproteinaz aktivitesi; MAP kinazlar; NF-kappaB aktivitesi ve ovalbümin spesifik IgE düzeyinin düştüğünü göstermişlerdir (94).

Statinlerin eozinofil infiltrasyonunda inhibitör etki yapabileceğini ilk olarak 2004 yılında McKay ve arkadaşları göstermiştir. İntraperitoneal olarak simvastatin uygulanan farelerin torasik lenf nodu kültüründe IL-4 ve IL-5 sekresyonunun; bronkoalveoler lavaj sıvısında da IL-4 ve IL-5 düzeylerinin azaldığı saptanmıştır. Torasik lenf nodu kültürlerinde Th2 sitokin üretiminin azalmasına bir Th1 sitokini olan IFN- $\gamma$  sekresyonunda artış eşlik etmemektedir, hatta bu kültürlerde IFN- $\gamma$  üretimi azalmıştır. Sonuç olarak, Th1 hücrelerin ve dolayısıyla IFN- $\gamma$  düzeylerinin de baskılanması, inflamasyonun azalmasına katkıda bulunuyor olabilir. Aynı çalışmada, simvastatin tedavisinin bronkoalveoler lavaj sıvısındaki eozinofil ve makrofaj sayılarını da azalttığı gösterilmiştir. Bu, Th2 lenfosit yanıtında azalmayı yansıtıyor olabileceği

gibi, eozinofil ve makrofajlar üzerinde simvastatinin doğrudan baskılayıcı etkisi olma olasılığı ekarte edilemez. Hava yollarına kandan inflamatuvar hücrelerin göçü, spesifik adhezyon molekülleri aracılığıyla ve kemokinlerin etkisiyle olur. Hem eozinofiller, hem de makrofajlar LFA-1 eksprese etmektedirler, bu nedenle simvastatinin bu hücrelerin havayoluna göçü üzerine direkt bir etkisi olabilir. IL-5 yoluyla Ras aktivasyonu, eozinofil sürvisi açısından önem taşımaktadır. Diğer etkilerinin yanı sıra, simvastatin, bu sinyal molekülünün aktivitesini inhibe ediyor olabilir. Hepsine ek olarak, statinlerin makrofajlarda IL-8 ve makrofaj kemotaktik protein-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını modifiye ettiği gösterilmiştir (93).

Simvastatin ile yapılan bir diğer çalışmada, plaseboya kıyasla 1 aylık simvastatin tedavisinin astımlı hastalarda ekshale edilen nitrik oksit (NO) düzeyini ve metakolin hiperreaktivitesini azalttığı; ancak diğer inflamatuvar belirteçlerde, akciğer volümlerinde ve hava yolu rezistansı üzerinde bir etki yapmadığı görülmüştür. Araştırmacılar simvastatinin astımlı hastalarda anti-inflamatuvar bir etkisi olmadığı sonucuna varsalar da, bu sonuç simvastatin tedavisinin yeterince uzun süre uygulanmamış olmasından kaynaklanıyor olabilir (95).

Tüm bu veriler ışığında, astımlı hastalarda, özellikle hiperkolesterolemi saptanmışsa, statin tedavisinin astım tedavisine ek katkıda bulunabileceği düşünülebilir.

Beklendiği gibi, çalışmamızda astmatik grupta total IgE, ECP, eozinofil sayısı ve yüzdesi ile triptaz düzeyleri, sağlıklı bireylerden yüksektir.

Sitokinler açısından değerlendirildiğinde, IL-6 düzeyinin obez olmayan astımlı hastalarda, hem obez astımlı hastalara, hem de obez olan ve olmayan sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Obez astmatikler ve sağlıklı bireyler arasında IL-6 değerleri açısından fark görülmemiştir.

Obezlerde IL-6 düzeyinin arttığını gösteren pek çok yayın mevcuttur. Rexrode ve arkadaşları, beden-kitle indeksi, bel çevresi ve bel çevresi/basen çevresi oranını IL-6 düzeyleri ile pozitif ilişkili bulmuştur (96). Park ve arkadaşları, IL-6 düzeyinin obezitenin tüm indeksleri (kilo, beden-kitle indeksi, bel ve basen çevresi, bel çevresi/basen çevresi oranı) ile korele olduğunu saptamışlardır (97). Cartier ve arkadaşları da, IL-6'nın visceral adiposite ile ilişkisini göstermişlerdir (98). Benzer şekilde, Herder ve arkadaşları da, beden-kitle indeksi ve bel çevresi ölçümlerini IL-6 ile ilişkili bulmuşlardır (99). Bougoulia ve arkadaşları, düşük kalorili diyetle kilo verdirilen



obez kadınların IL-6 düzeylerinin düştüğünü ortaya koymuşlardır (100). Literatürde obez astımlı hastalarda IL-6 düzeyini inceleyen bir yayına rastlanmamıştır. Bizim verilerimizde saptadığımız obez olmayan astımlı hastalardaki IL-6 yüksekliği, obezite dışı faktörlere bağlı olabilir. Obez ve obez olmayan astımlı hastalarımız arasındaki IL-6 farkı, her ne kadar astım ağırlık düzeyleri benzer olsa da, bu hasta gruplarındaki farklı düzeyde Th2 lenfosit aktivasyonundan kaynaklanıyor olabilir.

IL-6'nın kasılan iskelet kası kaynaklı olabileceğini gösteren yayınlar da mevcuttur (101,102). IL-6, adipokin olmanın yanı sıra, "myokin" olarak da isimlendirilmektedir (101,103,104). Fiziksel egzersiz sırasında dolaşımdaki IL-6 düzeyinin 100 kata dek artabileceği gösterilmiştir (103). Egzersizle indüklenen IL-6 yanıtı, egzersizin tipinden çok, yoğunluğuna ve süresine bağlıdır (105). Bizim obez olmayan hastalarımızdaki IL-6 yüksekliği, bu hastaların farklı kas kitleleri ile değişik orandaki fiziksel egzersiz düzeylerine bağlı olabilir.

Diyetteki kalsiyumun da  $1\alpha,25$ -dihidroksi D3 vitamini supresyonu yaparak IL-6 düzeyini azaltabileceği, adiposit kültürlerinde gösterilmiştir (106). Obez astımlı hastalarımızın diyetle kalsiyum alımlarının fazla olması nedeniyle, in vivo olarak da IL-6 düzeylerinin baskılanıyor olması mümkündür. Willheim ve arkadaşları da,  $1\alpha,25$ -dihidroksi D3 vitamininin aktive  $CD4^+$  ve  $CD8^+$  T lenfositleri üzerinde IL-6 üretimini arttırdığını göstermişlerdir (107). Zhao ve arkadaşları, diyetle alınan alfa-linolenik asidin de, kültürdeki periferik kan mononükleer hücrelerinden IL-6 üretimini inhibe ettiğini saptamışlardır (108). Benzer şekilde, yüksek düzeyde alfa-linolenik asit ile beslenmenin de, obez astımlı hastalarımızda saptadığımız düşük serum IL-6 düzeyi ile ilişkili olması mümkündür.

TNF- $\alpha$  değerleri, obez astımlı hastalarda, obez olmayan astımlı hastalara ve sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksektir. Obez olan ve olmayan sağlıklı olgularda TNF- $\alpha$  düzeyleri birbirinden farksızdır.

Artık majör bir endokrin ve sekretuar organ olarak kabul edilen yağ dokusunun TNF- $\alpha$  salgıladığını gösteren artan sayıda yayın vardır (38-44,46,48). Astımda TNF- $\alpha$ 'nın yeri ortaya konmuştur. Halasz ve arkadaşlarının çalışmasında, bronş hiperreaktivitesi olan erişkinlerde ve çocuklarda, FEV<sub>1</sub> değerinde %20 azalma yapan metakolin dozu (PD20), serum TNF- $\alpha$  ve solubl TNF- $\alpha$  reseptörleri ile anlamlı negatif lineer korelasyon göstermektedir (109).

Refrakter astımlılarda, hafif ya da orta derecedeki astımlılara kıyasla inflamatuvar yanıt daha heterojendir. Bu tür hastalarda nötrofiller daha ön plana çıkar ve hava yolu yeniden yapılanması daha belirgindir (110). Berry ve arkadaşları, refrakter astımda TNF- $\alpha$  aksını incelemişlerdir ve bu hasta grubunda periferik kan monositlerinde membrana bağlı TNF- $\alpha$ , TNF reseptör 1 ve TNF- $\alpha$ -konverting enzimin arttığını bulmuşlardır. Etanersept (IgG1-TNFp75 reseptör füzyon proteini) tedavisi ile, TNF- $\alpha$ 'nın 10 hafta boyunca antagonize edilmesi, membrana bağlı TNF- $\alpha$  ekspresyonunu anlamlı düzeyde azaltmıştır. Buna ek olarak etanersept alan hastalarda PD20 değerleri, FEV<sub>1</sub>, yaşam kalitesi ve semptom skorları, plasebo alan hastalara göre düzelme göstermiştir (110). Benzer şekilde, Howarth ve arkadaşları da, ağır kortikosteroid dependan astımlılarda bronkoalveoler lavaj sıvısında TNF- $\alpha$  düzeyini yüksek bulmuşlardır. Bu hasta grubunda da etanersept tedavisi ile astım semptomları, akciğer fonksiyonları ve bronşiyal hiperreaktivite düzelme göstermiştir (111). Buna karşılık, etanersept tedavisi hafif ya da orta derecede astımlı hastalarda eozinofilik hava yolu inflamasyonunu engellemede etkili bulunmamıştır (112). Bu veriler ışığında, TNF- $\alpha$ 'nın refrakter astım patogenezinde katkıda bulunduğu söylenebilir.

TNF- $\alpha$  ile astımlı hastaların beden-kitle indeksi değerlerini kıyaslayan bizim çalışmamız dışında yalnız bir çalışma mevcuttur. Başyigit ve arkadaşları, orta persistan astım tanısı almış hastalarda indüklenmiş balgam ve serumdaki TNF- $\alpha$  düzeylerinin kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan olgulara göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada, astımlı hastaların %40'ının obez ve %36'sının aşırı kilolu olduğunu bulmuşlardır. Ne astımlı, ne de kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan bireylerde balgam ve serum TNF- $\alpha$  düzeyleri ile beden-kitle indeksi arasında ilişki gösterilememiştir (113). Bizim çalışmamızda, obez astımlı hastaların serum TNF- $\alpha$  düzeyleri, obez olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Multipotent proinflamatuvar bir mediyatör olan TNF- $\alpha$ 'nın bronkopulmoner inflamasyona ve hava yolu hiperreaktivitesine katkıda bulunması nedeniyle, astımda TNF- $\alpha$  aktivitesinin bloke edilmesinin romatoid artrit, Crohn Hastalığı ve psoriasis gibi diğer kronik inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi, etkili olacağı sonucu çıkarılabilir (114-117). Obez astımlı hastaların TNF- $\alpha$  düzeylerinin obez olmayan astımlı hastalardan anlamlı düzeyde yüksek olduğu göz önüne alındığında, özellikle obez ve tedaviye dirençli astmatiklerde TNF- $\alpha$  blokajı, potansiyel yarar taşıyor olabilir.

Obez olan ve obez olmayan astımlı hastaların IFN- $\gamma$  düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamış, ancak astımlı her iki grubun değerleri de sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Obez olan ve olmayan sağlıklı bireylerin düzeyleri arasında fark yoktur.

Obezitede artış gösteren leptin, Th hücreleri Th1 fenotipi yönünde farklılaştırır ve IFN- $\gamma$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını tetikler (118). Hem obez astımlı, hem de obez olmayan astımlı hastalarımızda IFN- $\gamma$  düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olması, olasılıkla astımlı hastalarımızda Th2 fenotipinin baskınlığına bağlıdır.

Periferik kanda ölçtüğümüz sitokin düzeylerine periferik kan mononükleer hücrelerinin katkısını incelemek amacıyla, CD4<sup>+</sup> T hücrelerinde intrasitoplazmik sitokin analizi yaptık. Çalışmamızda, IL-6 açısından gruplar arasında herhangi bir fark saptanmamıştır. Bu bulgu, periferik kanda ölçülmüş olan IL-6 düzeyinin obez olmayan astımlı hastalarda diğer gruplara göre yüksek olması bulgusu ile çelişmektedir.

Diğer sitokinlerin periferik kan düzeyleri ve periferik kan mononükleer hücre içi seviyeleri paralellik göstermektedir. Bulgularımız, bu sitokinlerin CD4<sup>+</sup> T kaynaklı olabileceği görüşünü desteklemektedir.

Çalışmamızdaki leptin değerlerine bakıldığında, obez astımlı hastaların leptin düzeylerinin, obez olmayan astımlı hastalar ve sağlıklı bireylerden anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Leptinin obezite, astım ve atopi ile ilişkisini araştıran pek çok yayın mevcuttur.

Leptinin kanda serbest ve proteine bağlı olmak üzere iki formu bulunur. Leptin aktivitesinden serbest formu sorumlu olduğundan ve obez bireylerde serbest leptinin arttığı gösterildiğinden, obezite gelişiminde asıl sorunun leptin eksikliği değil, leptin rezistansı olduğu düşünülmektedir (119). Vücut yağ kitlesi ile orantılı olarak dolaşımda bulunan leptin, iştah arttırıcı etkisi olan nöropeptid-Y'nin arkuat nükleustan salınımını inhibe eder. Beyinde kilo artışına neden olan anabolik sinyal iletimini inhibe, enerji harcanmasını arttıran katabolik sinyal iletimini aktive eder ve böylece kilo alımına engel olur. Leptin aynı zamanda vagusla taşınan hormonal doygunluk sinyallerinden kolesistokinine duyarlılığı arttırır. Sonuçta, öğün hacmi azalır (119).

NHANES 3 verilerine dayanan bir çalışmada, normal vücut ağırlığına sahip bireylerde, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak FEV<sub>1</sub>'in dolaşımdaki leptin düzeyi ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir (120). Solunum fonksiyonları açısından baktığımızda, bizim çalışmamızda da, leptin düzeyleri ile solunum fonksiyonları arasında ters bir bağıntı saptanmıştır. Kırkıl ve arkadaşları ise, serum leptin seviyeleri ile spirometrik parametreler arasında anlamlı ilişki bulamamıştır (121).

Shore ve arkadaşları, farelerde havayolu allerjik reaksiyonları esnasında serum leptin düzeyinin arttığını saptamışlardır (122). Başka bir çalışmada, çocuklarda yüksek leptin düzeyleri, hayat boyu astım prevalansı ile ilişkili bulunmuştur. Bu ilişki, özellikle atopik olmayan astımda belirgindir. Aynı çalışmada, plazma leptin düzeyleri ve saman nezlesi ile rinokonjonktivit arasında ilişki kurulamamıştır. Kızlarda ve non-atopik çocuklarda, erkeklere ve atopik çocuklara göre leptin-astım ilişkisi daha güçlüdür (123). Diğer bir çocuk çalışmasında, atopik astımlı hastalarda aynı beden-kitle indeksine sahip atopik olmayan astımlılara göre leptin düzeyleri anlamlı derecede yüksektir. Güler ve arkadaşlarının bu araştırmasında, tüm astımlı grup ele alındığında leptin düzeyleri ile IgE arasında zayıf da olsa anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Ancak bu korelasyon tamamen erkeklere mahsustur. Astmatik erkek çocuklarındaki yüksek leptin düzeyleri, çocukluk astımının erkek cinsiyette daha sık görülmesini kısmen de olsa açıklayabilir (124). Cinsiyetle leptin ilişkisi, Peltz ve arkadaşlarıncı da ortaya konmuştur. Bioelektrik empedans analizi ile aynı yağ oranına sahip kadınlarda leptin düzeyleri erkeklere göre daha yüksektir. Bu çalışmada, erkeklerde yalnızca yağ yüzdesi; kadınlarda ise yağ yüzdesi, bel ve basen çevresi değerleri serum leptin konsantrasyonunun göstergesidir (125). Sood ve arkadaşları da, astımı olan bireylerde leptin düzeyini yüksek; ayrıca kadınlarda leptin-astım ilişkisini, erkeklerdeki leptin-astım ilişkisine göre daha belirgin bulmuşlardır. Ek olarak, premenopozal kadınlarda leptin ile astım arasında, postmenopozal kadınlara göre daha güçlü bir ilişki vardır (126). Cinsiyet değerlendirmesi yapıldığında, bizim sonuçlarımız da literatüre uygunluk sağlamaktadır. Beklendiği gibi, grup I'deki kadın hastaların leptin düzeyleri, erkek hastaların leptin düzeylerinden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Mai ve arkadaşları, çok düşük doğum tartısı ile doğan 12 yaşındaki çocuklarda, leptin ve diğer sitokinlerin aşırı kilo ile ilişkili astımda rolü olup olmadığını araştırdıkları çalışmalarında, aşırı kilolu çocukların leptin düzeylerinin normal

ağırlıktaki çocuklara göre yüksek olduğunu göstermişlerdir. Aşırı kilolu çocuklar arasında astımlılarda, astımı olmayan çocuklara göre leptin düzeyi iki kat fazla bulunmuştur (127).

Obez astımlı hastalardaki leptin artışının beden-kitle indeksi ve TNF- $\alpha$  ile doğrudan bağıntılı (sırasıyla  $r=0,78$  ve  $r=0,81$ ), IFN- $\gamma$  ile ters ilişkili olduğu saptanmıştır ( $r=-0,69$ ). Kırkıl ve arkadaşları da, leptin düzeyi ile obezite arasında güçlü pozitif korelasyon saptamışlardır (121). Benzer şekilde, Erel ve arkadaşları, allerjik rinit ve hafif astımlı hastalarda beden-kitle indeksi ile serum leptini arasında doğrudan ilişki bulmuşlardır (128). Yukarıdaki verilere bakarak çalışmamızdaki beden-kitle indeksi-leptin ilişkisinin literatürle uyumlu olduğu söylenebilir.

Leptinin yağ dokusundan IL-6 salınımını arttırdığı bilinse de (121,129), çalışmamızda leptin ile IL-6 arasında bir bağıntı yoktur ( $r=0,19$ ).

Çalışmamızda leptin ile CRP arasında doğrudan bağıntı saptanmıştır ( $r=0,81$ ). Sin ve arkadaşları da, leptin ve CRP arasında benzer bir ilişki bulmuşlardır (112). Dube ve arkadaşları, farelerde obezitedeki hiperleptineminin CRP ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (129). Finlandiya’da yapılan bir çalışmada, leptinin özellikle erkeklerde CRP determinantı olduğu ve leptin-CRP ilişkisinin obezite ve kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olduğu sonucu çıkmıştır (130).

Bir sistemik inflamasyon belirteci olarak CRP’nin pulmoner fonksiyonlarla ilişkisini gösteren çeşitli yayınlar vardır. Aronson ve arkadaşları, akciğer hastalığı olmayan ve sigara içmeyen bireylerde serum CRP konsantrasyonu ile pulmoner fonksiyon arasında lineer ters bir ilişki bulmuşlardır (131). Benzer şekilde, Hancox ve arkadaşları da, CRP ve FVC ile FEV<sub>1</sub> arasında, sigara, astım ve beden-kitle indeksinden bağımsız ters ilişki saptamışlardır (132). Başka bir çalışmada, CRP hem FEV<sub>1</sub> değerleri, hem de metakolin ile indüklenen bronş hiperreaktivitesi, güçlü bir biçimde ilişkilidir (133). Astımlı çocuklarda yürütülen bir çalışmada, artmış CRP düzeylerinin, FEV<sub>1</sub> ile anlamlı derecede ilişkili olduğu bulunmuştur (134). Butland ve arkadaşları, İngiliz 1958 doğumlular kohortunda, CRP’nin beden-kitle indeksi ile pozitif korelasyon gösterdiğini ve kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada, CRP ve astım prevalansı ilişkisi, sadece atopik olmayan bireylerle sınırlıdır (135). Prospektif bir araştırmada, toplumda 1991 ve 2000 yıllarında kesitsel olarak CRP ve solunum fonksiyonları değerlendirilmiş, ve CRP ile FVC ve FEV<sub>1</sub> değerlerinin ters

orantılı olduğu görülmüştür. Ancak 9 yıllık süreç dikkate alındığında, akciğer fonksiyonlarındaki azalma ile bazal CRP değerleri arasında ilişki yoktur (136). Akciğer fonksiyonları ile CRP ilişkisi konusunda yukarıdaki bulgularla çelişen sadece bir kaç yayın vardır. Büyüköztürk ve arkadaşlarının çalışmasında, astımlı ve allerjik rinitli hastalarda CRP düzeyleri, kontrol grubundan farksız bulunmuştur. Bu çalışmada FEV<sub>1</sub> değerleri de CRP düzeyleri ile ilişkisizdir (137). Bizim çalışmamızda, obez astımlı hastalarda, artmış CRP düzeyleri ile FVC, FVC%, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>%, FEV<sub>1</sub>/FVC arasında ters bir bağıntı saptanmıştır (sırasıyla  $r=-0.55$ ,  $r=-0.51$ ,  $r=-0.61$ ,  $r=-0.68$ ,  $r=-0.53$ ).

Çalışmamızda leptin ile IgE düzeyi arasında bir bağıntı bulunamamış ( $r=0.18$ ), ECP, triptaz, eozinofil sayısı ve yüzdesi arasında doğrudan bağıntı saptanmıştır (sırasıyla  $r=0.53$ ,  $r=0.68$ ,  $r=0.65$  ve  $r=0.69$ ).

Obezite ve astım arasındaki ilişkiyi gösteren epidemiyolojik veriler ilk kez bildirildiğinde, bu ilişkinin bir epifenomen olabileceği; asıl ilişkinin egzersiz ve astım ya da diyet ve astım arasında olduğu düşünülmüştür (61). Ancak, bu ilişkiyi açıklayabilecek farklı mekanizmalar söz konusudur. Ortak genetik predispozisyon ya da “in utero” faktörler gibi ortak bir etyoloji var olabilir (138-141). Obezite komorbiditesi olarak gastroözofageal reflü ya da uykuda solunum bozukluğu astımı etkileyebilir. Obeziteye bağlı mekanik faktörler de hava yolu obstrüksiyonunu ağırlaştırma potansiyeline sahiptir. Solunum işi, hava yolu düz kasını gerer ve bronkodilatasyona neden olacak şekilde aktin-myozin köprüleri ayırır. Obez bireyler normalden daha küçük tidal volüm ile soluk alıp verirler. Obezitede artmış abdominal ve torakal kitle nedeniyle fonksiyonel rezidüel kapasite de azalmıştır. Daha düşük fonksiyonel rezidüel kapasite, aktive olduğunda hava yolu düz kasının aşırı derecede kısılmasına neden olur. Hepsinin ötesinde, inflamatuvar herhangi bir stimulus yokluğunda, obezitenin pek çok sitokin, kemokin ve solubl sitokin reseptörlerinin serum düzeylerinde artışla karakterize olduğu ve kilo kaybıyla bu düzeylerin azaldığı bilinmektedir. Yağ dokusu kaynaklı bu adipokinlerin çoğu, astımla ilişkilendirilmiştir. Obezite durumunda bunların ekspresyonlarının artışı ile astımlılarda hava yolu inflamasyonu ve obstrüksiyonu artış gösterebilir (61). Buna dayanarak, özellikle obez ve refrakter astımlılarda, etanersept gibi solubl sitokin reseptörlerinin potansiyel yararından bahsedilebilir.

Tüm bu veriler ışığında, özellikle yeni astım tanısı almış hastalarda, özelleşmiş obezite prevansiyon programları yararlı olabilir (142).

Sonuç olarak, diğer tüm metabolik olumsuz etkilerinin yanında, astımlı hastalarda, hiperlipideminin ve obezitenin kronik inflamasyona katkısı göz önüne alındığında, astımlı hastaların ideal beden-kitle indeksi aralığında tutulmasının ve obezitenin indüklediği inflamasyonun baskılanmasının mevcut tedavilerine destek sağlayacağı düşünülebilir.

### KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Asthma: *Küresel Astım Önleme ve Tedavi Girişimi* (Gözden geçirilmiş baskı) 2006.
2. Gemicioğlu B. *Tanımdan Tedaviye Astım*. İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Ticaret AŞ; 2004.
3. Musani AI, Pascual RM, Peters SP. Asthma. Adelman DC, Casale TB, Corren J, editörler. *Manual of Allergy and Immunology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 2002.
4. Sakar A, Yorgancıoğlu A, Dinç G, Yüksel H, Çelik P, Dağyıldızı L ve ark. The prevalence of asthma and allergic symptoms in Manisa, Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2006 Mar; **24(1)**: 17-25.
5. Akcay A, Tamay Z, Dağdeviren E, Güler N, Öneş U, Kara CO ve ark. Childhood asthma and its relationship with tonsillar tissue. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2006 Jun-Sep; **24(2-3)**: 129-34.
6. Türктаş İ, Selçuk ZT, Kalyoncu AF. Prevalence of asthma-associated symptoms in Turkish children. *Turk J Pediatr* 2001 Jan-Mar; **43(1)**: 1-11.
7. Öneş Ü, Akçay A, Tamay Z, Güler N, Zencir M. Rising trend of asthma prevalence among Turkish schoolchildren (ISAAC phases I and III). *Allergy* 2006 Dec; **61(12)**: 1448-53.
8. Zeyrek CD, Zeyrek F, Sevinç E, Demir E. Prevalence of asthma and allergic diseases in Şanlıurfa, Turkey, and the relation to environmental and socioeconomic factors: is the hygiene hypothesis enough? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; **16(5)**: 290-5.
9. Öneş Ü, Sapan N, Somer A, Dişçi R, Salman N, Güler N ve ark. Prevalence of childhood asthma in İstanbul, Turkey. *Allergy* 1997 May; **52(5)**: 570-5.
10. Küçüködük S, Aydın M, Çetinkaya F, Dinç H, Gürses N, Saraçlar Y. The prevalence of asthma and other allergic diseases in a province of Turkey. *Turk J Pediatr* 1996 Apr-Jun; **38(2)**: 149-53.
11. Ece A, Ceylan A, Saraçlar Y, Saka G, Gürkan F, Haspolat K. Prevalence of asthma and other allergic disorders among schoolchildren in Diyarbakır, Turkey. *Turk J Pediatr* 2001 Oct-Dec; **43(4)**: 286-92.



12. Kalyoncu AF, Demir AU, Özçakar B, Bozkurt B, Artvinli M. Asthma and allergy in Turkish university students: two cross-sectional surveys 5 years apart. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001 Nov-Dec; **29(6)**: 264-71.
13. Akkurt I, Sümer H, Özşahin SL, Gönlügür U, Özdemir L, Doğan O ve ark. Prevalence of asthma and related symptoms in Sivas, Central Anatolia. *J Asthma* 2003; **40(5)**: 551-6.
14. Bayram I, Güneser-Kendirli S, Yılmaz M, Altıntaş DU, Alparslan N, Bingöl-Karakoç G. The prevalence of asthma and allergic diseases in children of school age in Adana in southern Turkey. *Turk J Pediatr* 2004 Jul-Sep; **46(3)**: 221-5.
15. Emri S, Turnagöl H, Başoğlu S, Bacanlı S, Güven GS, Aslan D. Asthma-like symptoms prevalence in five Turkish urban centers. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005 Sep-Oct; **33(5)**: 270-6.
16. Dinmezel S, Oğus C, Erengin H, Çilli A, Özbudak O, Özdemir T. The prevalence of asthma, allergic rhinitis and atopy in Antalya, Turkey. *Allergy Asthma Proc* 2005 Sep-Oct; **26(5)**: 403-9.
17. Hamzaçebi H, Ünsal M, Kayhan S, Bilgin S, Ercan S. Prevalence of asthma and respiratory symptoms by age, gender and smoking behaviour in Samsun, North Anatolia, Turkey. *Tuberk Toraks* 2006; **54(4)**: 322-9.
18. Anlar FY, Sancak R, Öztürk F. Childhood allergic disorders in Samsun, Turkey: discrepancy between reported and diagnosed. *Pediatr Allergy Immunol* 2006 Dec; **17(8)**: 635-8.
19. Saraçlar Y, Şekerel BE, Kalaycı O, Çetinkaya F, Adalıoğlu G, Tuncer A ve ark. Prevalence of asthma symptoms in school children in Ankara, Turkey. *Respir Med* 1998 Feb; **92(2)**: 203-7.
20. Yolsal GE, Yazıcıoğlu M, Türe M, Kurt I. Prevalance of asthma among preschool children in Edirne, Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2007 Jun-Sep; **25(2-3)**: 111-9.
21. Karaman O, Turgut CS, Uzun N, Ölmez D, Babayiğit A, Köse S ve ark. The determination of asthma, rhinitis, eczema and atopy prevalence in 9 to 11-year-old children in the city of İzmir. *Allergy Asthma Proc* 2006 Jul-Aug; **27(4)**: 319-24.

22. Tomaç N, Demirel F, Acun C, Ayoğlu F. Prevalence and risk factors for childhood asthma in Zonguldak, Turkey. *Allergy Asthma Proc* 2005 Sep-Oct; **26(5)**: 397-402.
23. Kalyoncu AF, Selçuk ZT, Enünlü T, Demir AU, Çöplü L, Şahin AA ve ark. Prevalance of asthma and allergic diseases in primary school children in Ankara, Turkey: two cross-sectional studies, five years apart. *Pediatr Allergy Immunol* 1999 Nov; **10(4)**: 261-5.
24. Gupta RS, Zhang X, Sharp LK, Shannon JJ, Weiss KB. Geographic variability in childhood asthma prevalence in Chicago. *J Allergy Clin Immunol* 2008 Mar; **121(3)**: 639-45.
25. Steinke JW, Rich SS, Borish L. Genetics of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008 Feb; **121(2 Suppl)**: S384-7.
26. Zhang J, Pare PD, Sandford AJ. Recent advances in asthma genetics. *Respir Res* 2008 Jan 15; **9**:4.
27. Emin O, Güler N, Öneş O, Gökçay G. Skin sensitization to common allergens in Turkish wheezy children less than 3 years of age. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2004 Jun-Sep; **22(2-3)**: 97-101.
28. Dibek Mısırlıoğlu E, Cengizlier RM. Skin prick test results of child patients diagnosed with bronchial asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007 Jan-Feb; **35(1)**: 21-4.
29. Kalyoncu AF, Çöplü L, Selçuk ZT, Emri AS, Kolaçan B, Kocabaş A ve ark. Survey of the allergic status of patients with brobchial asthma in Turkey: a multicenter study. *Allergy* 1995 May; **50(5)**: 451-5.
30. Bıçakçı A. Türkiye’de pollen dağılımı. *Astım Allerji İmmünoloji Bülteni* 2007; **5(3,1)**: 69.
31. Kırmaz C. Sigaranın alerjik duyarlaşma ve astım gelişimine etkileri. *Astım Allerji İmmünoloji Bülteni* 2007; **5(3,1)**: 98-99.
32. Chalmers GW, MacLeod KJ, Thomson L, Little SA, McSharry C, Thomson NC. Smoking and airway inflammation in patients with mild asthma. *Chest* 2001; **120(6)**: 1917-22.
33. Saraç F, Parıldar Ş, Duman E, Saygılı F, Tüzün M, Yılmaz C. Quality of life for obese women and men in Turkey. *Prev Chronic Dis* 2007 Jul; **4(3)**: A50.

34. Chen Y, Rennie D, Cormier Y, Dosman J. Sex specificity of asthma associated with objectively measured body mass index and waist circumference. *Chest* 2005; **128**: 3048-54.
35. King GG, Brown NJ, Diba C, Thorpe CW, Munoz P, Marks GB ve ark. The effects of body weight on airway calibre. *Eur Respir J* 2005; **25**: 896-901.
36. Krassas GE, Keleştimur F, Micic D, Tzotzas T, Konstandinidis T, Bougoulia M ve ark. Self-reported prevalence of obesity among 20,329 adults from large territories of Greece, Serbia and Turkey. *Hormones (Athens)* 2003 Jan-Mar; **2(1)**: 49-54.
37. Gale SM, Castracane VD, Mantzoros CS. Energy homeostasis, obesity and eating disorders: recent advances in endocrinology. *J Nutr* 2004 Feb; **134(2)**: 295-8.
38. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Cardoso Alonso-Vale MI, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr* 2007; **83(5 Suppl)**: S192-203.
39. Trayhurn P. Endocrine and signaling role of adipose tissue: new perspectives on fat. *Acta Physiol Scand* 2005 Aug; **184(4)**: 285-93.
40. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004 Sep; **92(3)**: 347-55.
41. Fain JN. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. *Vitam Horm* 2006; **74**: 443-77.
42. Gili A, Maria Aguilera C, Gil-Campos M, Canete R. Altered signaling and gene expression associated with the immune system and the inflammatory response in obesity. *Br J Nutr* 2007 Oct; **98 Suppl 1**: S121-6.
43. Pitt HA. Hepato-pancreato-biliary fat: the good, the bad and the ugly. *HPB (Oxford)* 2007; **9(2)**: 92-97.
44. Rondinone CM. Adipocyte-derived hormones, cytokines and mediators. *Endocrine* 2006 Feb; **29(1)**: 81-90.
45. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherrer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes* 2007 Apr; **56(4)**: 1010-3.

46. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Mar; **92(3)**: 1023-33.
47. Manco M, Fernandez-Real JM, Equitani F, Vendrell J, Valera Mora ME, Nanni G ve ark. Effect of massive weight loss on inflammatory adipocytokines and the innate immune system in morbidly obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Feb; **92(2)**: 483-90.
48. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab* 2008 Feb; **34(1)**:2-11.
49. Sánchez-Margalet V, Martín-Romero C, Santos-Alvarez J, Goberna R, Najib S, Gonzalez-Yanes C. Role of leptin as an immunomodulator of blood mononuclear cells: mechanisms of action. *Clin Exp Immunol* 2003 Jul; **133(1)**: 11-9.
50. Conus S, Bruno A, Simon HU. Leptin is an eosinophil survival factor. *J Allergy Clin Immunol* 2005 Dec; **116(6)**: 1228-34.
51. Fantuzzi G. Adiponectin and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2008 Feb; **121(2)**: 326-30.
52. Abbas KA, Lichtman AH. (2007) *Temel İmmünoloji: İmmün Sistemin İşlev ve Bozuklukları*. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık.
53. Yumuk VD. Prevalence of obesity in Turkey. *Obes Rev* 2005 Feb; **6(1)**: 9-10.
54. Hatemi H, Yumuk VD, Turan N, Arık N. Prevalence of overweight and obesity in Turkey. *Metab Syndr Relat Disord* 2003 Dec; **1(4)**: 285-90.
55. Öner N, Vatansever U, Sarı A, Ekuklu E, Güzel A, Karasalioğlu S ve ark. Prevalence of underweight, overweight and obesity in Turkish adolescents. *Swiss Med Wkly* 2004 Sep 4; **134(35-36)**: 529-33.
56. Şimşek E, Akpınar S, Bahçebaşı T, Şenses DA, Kocabay K. The prevalence of overweight and obese children aged 6-17 years in the West Black Sea region of Turkey. *Int J Clin Pract* 2007 Nov16; (epub ahead of print) PMID: 18021206.

57. Türkkahraman D, Bircan I, Tosun O, Saka O. Prevalence and risk factors of obesity in school children in Antalya, Turkey. *Saudi Med J* 2006 Jul; **27(7)**: 1028-33.
58. Shore SA, Fredberg JJ. Obesity, smooth muscle and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2005 May; **115(5)**: 925-7.
59. Calvert J, Burney P. Effect of body mass on exercise-induced bronchospasm and atopy in African children. *J Allergy Clin Immunol* 2005 Oct; **116(4)**: 773-9.
60. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 Jul 15; **174(2)**: 112-9.
61. Shore SA. Obesity and asthma: lessons from animal models. *J Appl Physiol* 2007 Feb; **102(2)**: 516-28.
62. Hersoug LG, Linneberg A. The link between the epidemics of obesity and allergic diseases: does obesity induce decreased immune tolerance? *Allergy* 2007 Oct; **62(10)**: 1205-13.
63. Taylor B, Mannino D, Brown C, Crocker D, Twum-Baah N, Holguin F. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey. *Thorax* 2008 Jan; **63(1)**: 14-20.
64. Kusunoki T, Morimoto T, Nishikomori R, Heike T, Ito M, Hosoi S ve ark. Obesity and the prevalence of allergic diseases in school children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008 Jan 22; [Epub ahead of print].
65. Misso NL, Petrovic N, Grove C, Celenza A, Brooks-Wildhaber J, Thompson PJ. Plasma phospholipase A2 activity in patients with asthma: association with body mass index and cholesterol concentration. *Thorax* 2008 Jan; **63(1)**: 21-6.
66. Litonjua AA, Gold DR. Asthma and obesity: common early-life influences in the inception of disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008 Mar 29; [Epub ahead of print].
67. Appleton SL, Adams RJ, Wilson DH, Taylor AW, Ruffin RE; North West Adelaide Health Study Team. Central obesity is associated with nonatopic but not atopic asthma in a representative population sample. *J Allergy Clin Immunol* 2006 Dec; **118(6)**: 1284-91.

68. Rodrigo GJ, Plaza V. Body mass index and response to emergency department treatment in adults with severe asthma exacerbations: a prospective cohort study. *Chest* 2007 Nov; **132(5)**: 1513-9.
69. Silva MJ, Ribeiro MC, Carvahó F, Gonçalves Oliveira JM. Atopic disease and body mass index. *Alergol Immunopathol (Madr)* 2007 Jul-Aug; **35(4)**: 130-5.
70. Ülger Z, Demir E, Tanaç R, Göksen D, Gülen F, Darcan S ve ark. The effect of childhood obesity on respiratory function tests and airway hyperresponsiveness. *Turk J Pediatr* 2006 Jan-Mar; **48(1)**: 43-50.
71. Ford ES, Mannino DM, Redd SC, Mokdad AH, Mott JA. Body mass index and asthma incidence among USA adults. *Eur Respir J* 2004; **24**: 740-4.
72. Romieu I, Avenel V, Leynaert B, Kauffmann F, Clave-Chapelon F. Body mass index, change in body silhouette and risk of asthma in the E3N Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2003 Jul 15; **158(2)**: 165-74.
73. Johnston RA, Zhu M, Rivera-Sanchez YM, Lu FL, Theman TA, Flynt L ve ark. Allergic airway responses in obese mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Oct 1; **176(7)**: 650-8.
74. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity and incident asthma: a meta-analysis of perspective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Apr 1; **175(7)**: 661-6.
75. Vieira VJ, Ronan AM, Windt MR, Tagliaferro AR. Elevated atopy in healthy obese women. *Am J Clin Nutr* 2005 Sep; **82(3)**: 504-9.
76. Chinn S, Downs SH, Anto JM, Gerbase MW, Leynaert B, de Marco R ve ark. *Eur Respir J* 2006 Oct; **28(4)**: 763-71.
77. Sood A, Verhulst SJ, Varma A, Eagleton LE, Henkle JQ, Hopkins-Price P. Association of excess weight and degree of airway responsiveness in asthmatics and non-asthmatics. *J Asthma* 2006 Aug; **43(6)**: 447-52.
78. Chen Y, Dales R, Jiang Y. The association between obesity and asthma is stronger in nonallergic than allergic adults. *Chest* 2006; **130**: 890-5.
79. Vlaski E, Stavric K, Isjanovska R, Seckova L, Kimovska M. Overweight hypothesis in asthma and eczema in young adolescents. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2006 Sep-Oct; **34(5)**: 199-205.

80. McLachlan CR, Poulton R, Car G, Cowan J, Filsell S, Greene JM ve ark. Adiposity, asthma and airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2007 Mar; **119(3)**: 634-9.
81. Akpınar E, Başhan I, Bozdemir N, Saatçi E. Which is the best anthropometric technique to identify obesity: body mass index, waist circumference or waist-hip ratio? *Coll Antropol* 2007 Jun; **31(2)**: 387-93.
82. Hamdy O, Porramatikul S, Al-Ozairi E. Metabolic obesity: the paradox between visceral and subcutaneous fat. *Curr Diabetes Rev* 2006 Nov; **2(4)**: 367-73.
83. Fantuzzi G. Adiponectin and inflammation: consensus and controversy. *J Allergy Clin Immunol* 2008 Feb; **121(2)**: 326-30.
84. Canoy D, Luben R, Welch A, Bingham S, Wareham N, Day N ve ark. Abdominal obesity and respiratory function in men and women in the EPIC-Norfolk Study, United Kingdom. *Am J Epidemiol* 2004; **159**: 1140-9.
85. Van Veen IH, Ten Brinke A, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Airway inflammation in obese and nonobese patients with difficult-to-treat asthma. *Allergy* 2008 May; **63(5)**: 570-4.
86. Sunyer J, Pistelli R, Plana E, Andreani M, Baldari F, Kolz M ve ark. Systemic inflammation, genetic susceptibility and lung function. *Eur Respir J* 2008 Apr: [Epub ahead of print] PMID: 18385179.
87. Yeh YF, Huang SL. Dietary cholesterol enhances pulmonary eosinophilic inflammation in murine model of asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2001 Aug; **125(4)**: 329-34.
88. Yeh YF, Huang SL. Enhancing effect of dietary cholesterol and inhibitory effect of pravastatin on allergic pulmonary inflammation. *J Biomed Sci* 2004 Sep-Oct; **11(5)**: 599-606.
89. Sedgwick JB, Hwang YS, Gerbyshak HA, Kita H, Busse WW. Oxidized low-density lipoprotein activates migration and degranulation of human granulocytes. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003 Dec; **29(6)**: 7022-9.
90. McKeever TM, Lewis SA, Smit H, Burney P, Britton J, Cassano PA. Serum nutrient markers and skin prick testing using data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol* 2004 Dec; **114(6)**: 1398-402.

91. Al-Shawwa B, Al-Huniti N, Titus G, Abu-Hasan M. Hypercholesterolemia is a potential risk factor for asthma. *J Asthma* 2006 Apr; **43(3)**: 231-3.
92. Kompauer I, Demmelmair H, Koletzko B, Bolte G, Linseisen J, Heinrich J. Association of fatty acids in serum phospholipids with hay fever, specific and total immunoglobulin E. *Br J Nutr* 2005 Apr; **93(4)**: 529-35.
93. McKay A, Leung BP, McInnes IB, Thomson NC, Liew FY. A novel anti-inflammatory role of simvastatin in a murine model of allergic asthma. *J Immunol* 2004; **172**: 2903-8.
94. Kim DY, Ryyu SY, Lim JE, Lee YS, Ro JY. Anti-inflammatory mechanism of simvastatin in mouse allergic asthma model. *Eur J Pharmacol* 2007 Feb 14; **557(1)**: 76-86.
95. Menzies D, Nair A, Meldrum KT, Fleming D, Barnes M, Lipworth BJ. Simvastatin does not exhibit therapeutic anti-inflammatory effects in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007 Feb; **119(2)**: 328-35.
96. Rexrode KM, Pradhan A, Manson JE, Buring JE, Ridker PM. Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women. *Ann Epidemiol* 2003 Nov; **13(10)**: 674-82.
97. Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF- $\alpha$  and IL-6. *Diabetes Res Clin Prac* 2005 Jul; **69(1)**: 29-35.
98. Cartier A, Lemieux I, Ameras N, Tremblay A, Bergeron J, Despres JP. Visceral obesity and plasma glucose-insulin homeostasis: contributions of IL-6 and TNF- $\alpha$  in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Mar 4; [Epub ahead of print] PMID: 18319319
99. Herder C, Schneitler S, Rathmann W, Haastert B, Schneitler H, Winkler H, Veerkamp R. Low-grade inflammation, obesity and insulin resistance in adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Dec; **92(12)**: 4569-74.
100. Bougoulia M, Triantos A, Koliakos G. Plasma interleukin-6 levels, glutathione peroxidase and isoprostane in obese women before and after weight loss. Association with cardiovascular risk factors. *Hormones (Athens)* 2006 Jul-Sep; **5(3)**: 192-9.
101. Hoene M, Weigert C. The role of interleukin-6 in insulin resistance, body fat distribution and energy balance. *Obes Rev* 2008 Jan; **9(1)**: 20-9.



102. Glund S, Krook A. Role of interleukin-6 signalling in glucose and lipid metabolism. *Acta Physiol (Oxf)* 2008 Jan; **192(1)**: 37-48.
103. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev* 2008 Oct; **88(4)**: 1379-406.
104. Muscle-derived interleukin-6-a possible link between skeletal muscle, adipose tissue, liver and brain. *Brain Behav Immun* 2005 Sep; **19(5)**: 371-6.
105. Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev* 2006; **12**: 6-33.
106. Sun X, Zemel MB. Calcium and 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> regulation of adipokine expression. *Obesity (Silver Spring)* 2007 Feb; **15(2)**: 340-8.
107. Willheim M, Thien R, Schratlbauer K, Bajna E, Holub M, Gruber R ve ark. Regulatory effects of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on the cytokine production of human peripheral blood lymphocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; **84(10)**: 3739-44.
108. Zhao G, Etherton TD, Martin KR, Gillies PJ, West SG, Kris-Etherton PM. Dietary alpha-linolenic acid inhibits proinflammatory cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in hypercholesterolemic subjects. *Am J Clin Nutr* 2007 Feb; **85(2)**: 385-91.
109. Halasz A, Cserhati E, Magyar R, Kovacs M, Cseh K. Role of TNF-alpha and its 55 and 75 kDa receptors in bronchial hyperreactivity. *Respir Med* 2002 Apr; **96(4)**: 262-7.
110. Berry MA, Hargadon B, Shelley M, Parker D, Shaw DE, Green RH ve ark. Evidence of a role of tumor necrosis factor  $\alpha$  in refractory asthma. *N Engl J Med* 2006; **354**: 697-708.
111. Howarth PH, Babu KS, Arshad HS, Lau L, Buckley M, McConnell W ve ark. Tumour necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid dependent asthma. *Thorax* 2005 Dec; **60(12)**: 1012-8.
112. Rouhani FN, Meitin CA, Kaler M, Miskinis-Hilligoss D, Stylianou M, Levine SJ. Effect of tumor necrosis factor antagonism on allerfen-mediated asthmatic airway inflammation. *Respir Med* 2005 Sep; **99(9)**: 1175-82.

113. Başıyigit İ, Yıldız F, Yıldırım E, Boyacı H, Ilgazlı A. Astımlı ve KOAH'lı hastalarda vücut kitle indeksi ile balgam ve serum TNF- $\alpha$  düzeyi arasındaki ilişki. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2004; **52(3)**: 256-261.
114. Holgate ST, Holloway J, Wilson S, Howarth PH, Haitchi HM, Babu S ve ark. Understanding the pathophysiology of severe asthma to generate new therapeutic opportunities. *J Allergy Clin Immunol* 2006 Mar; **117(3)**: 519-21.
115. Kim J, Remick DG. Tumor necrosis factor inhibitors for the treatment of asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2007 May; **7(2)**: 151-6.
116. Brightling C, Berry M, Amrani Y. Targeting TNF-alpha: a novel therapeutic approach for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008 Jan; **121(1)**: 5-10.
117. Hutchison S, Choo-Kang BS, Bundick RV, Leishman AJ, Brewer JM, McInnes IB ve ark. Tumour necrosis factor- $\alpha$  blockade suppresses murine allergic airways inflammation. *Clin Exp Immunol* 2008 Jan; **151(1)**: 114-22.
118. Pacifico L, Di Renzo L, Anania C, Osborn JF, Ippoliti F, Schiavo E ve ark. Increased T-helper interferon- $\gamma$ -secreting cells in obese children. *Eur J Endocrinol* 2006 May; **154(5)**: 691-7.
119. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil HA. Multifonksiyonel hormone,: leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; **30(2)**: 113-118.
120. Sin DD, Man SFP. Impaired lung function and serum leptin in men and women with normal body weight: a population based study. *Thorax* 2003; **58**: 695-8.
121. Kırkıl G, Deveci F, Muz MH, İlhan F, Çakır Y. Stabil astımlı hastalarda serum leptin seviyeleri ve leptin ile astım şiddeti ve obezite arasındaki ilişki. *Solunum* 2006; **8(1)**: 27-32
122. Shore SA, Schwartzman IN, Mellema MS, Flynt L, Imrich A, Johnston RA. Effect of leptin on allergic airway responses in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2005 Jan; **115(1)**: 103-9.
123. Nagel G, Koenig W, Rapp K, Wabitsch M, Zoellner I, Weiland SK. Associations of adipokines with asthma, rhinoconjunctivitis and eczema

- in German schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol* 2008 Mar 7; [Epub ahead of print].
124. Güler N, Kırerli E, Öneş Ü, Tamay Z, Salmayenli N, Darendeliler F. Leptin: does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2004 Aug; **114**(2): 25-9.
  125. Peltz G, Sanderson M, Perez A, Sexton K, Ochoa Casares D, Fadden MK. Serum leptin concentration, adiposity and body fat distribution in Mexican-Americans. *Arch Med Res* 2007 Jul; **38**(5): 563-70.
  126. Sood A, Ford ES, Camargo CA Jr. Association between leptin and asthma in adults. *Thorax* 2006 Apr; **61**(4): 300-5.
  127. Mai XM, Bottcher MF, Leijon I. Leptin and asthma in overweight children at 12 years of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2004 Dec; **15**(6): 523-30.
  128. Erel F, Güleç M, Kartal O, Çalışkaner Z, Öztürk S, Yaman H ve ark. Serum leptin levels and lipid profiles in patients with allergic rhinitis and mild asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007 Nov-Dec; **35**(6): 232-8.
  129. Dube MG, Torto R, Kalra SP. Increased leptin expression selectively in the hypothalamus suppresses inflammatory markers CRP and IL-6 in leptin-deficient obese mice. *Peptides* 2008 Apr; **29**(4): 593-8.
  130. Viikari LA, Huupponen RK, Viikari JS, Marniemi J, Eklund C, Hurme M. Relationship between leptin and C-reactive protein in young Finnish adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Dec; **92**(12): 4753-8.
  131. Aronson D, Roterman I, Yigla M, Kerner A, Avizohar O, Sella R ve ark. Inverse association between pulmonary function and C-reactive protein in apparently healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 Sep 15; **174**(6): 626-32.
  132. Hancox RJ, Poulton R, Greene JM, Filsell S, McLachlan CR, Rasmussen F ve ark. Systemic inflammation and lung function in young adults. *Thorax* 2007 Dec; **62**(12): 1064-8.
  133. Kony S, Zureik M, Driss F, Neukirch C, Leynaert B, Neukirch F. Association of bronchial hyperresponsiveness and lung function with C-

- reactive protein (CRP): a population based study. *Thorax* 2004 Oct; **59(10)**: 892-6.
134. Soferman R, Glatstein M, Sivan Y, Weisman Y. HsCRP levels: measurement of airway inflammation in asthmatic children. *Pediatr Int* 2008 Feb; **50(1)**: 12-6.
135. Butland BK, Strachan DP, Rudnicka AR. C-reactive protein, obesity, atopy and asthma symptoms in middle-aged British adults. *Eur Respir J* 2008 Mar 5; [Epub ahead of print].
136. Fogarty AW, Jones S, Britton JR, Lewis SA, McKeever TM. Systemic inflammation and decline in lung function in a general population: a prospective study. *Thorax* 2007 Jun; **62(6)**: 515-20.
137. Büyüköztürk S, Gelincik AA, Genç S, Koçak H, Öneriyidoğan Y, Erden S. Acute phase reactants in allergic airway disease. *Tohoku J Exp Med* 2004 Nov; 204(3): 209-13.
138. Thomsen SF, Ulrik CS, Kyvik KO, Sorensen TI, Posthuma D, Skadhauge LR ve ark. Association between obesity and asthma in a twin cohort. *Allergy* 2007 Oct; **62(10)**: 1199-204.
139. Matricardi PM, Gruber C, Wahn U, Lau S. The asthma-obesity link in childhood: open questions, complex evidence, a few answers only. *Clin Exp Allergy* 2007 Apr; **37(4)**: 476-84.
140. Thomsen SF, Kyvik KO, Backer V. Etiological relationships in atopy: a review of twin studies. *Twin Res Hum Genet* 2008 Apr; **11(2)**: 112-20.
141. Hallstrand TS, Fischer ME, Wurfel MM, Afari N, Buchwald D, Goldberg J. Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community-based sample of twins. *J Allergy Clin Immunol* 2005 Dec; **116(6)**: 1235-41.
142. Abramson NW, Wamboldt FS, Mansell AL, Carter R, Federico MJ, Wamboldt MZ. Frequency and correlates of overweight status in adolescent asthma. *J Asthma* 2008 Mar; **45(2)**: 135-9.

## ETİK KURUL KARARI



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
DEKANLIĞI



Sayı : 2677b

Konu :

Dahili Tıp Bilimleri Bölüm  
Başkanlığına

26 Eylül 2007

İLGİ: 20/07.2007 tarihli, 2964 sayılı yazınıza.

Sağlık Bilimleri Enstitüsü İmmünoloji Anabilim Dalı'nda doktora yapmakta olan Dr. İLKAY KESKİNEL'in Gıgıda Hastalıkları Anabilim Dalından Prof.Dr. NURHAYAT YILDIRIM ve Prof.Dr. BİLÜN GEMİCİOĞLU'nun danışmanlığında yürüteceği "Astımlı ve Sağlıklı Olgularda Obesite ve Hiperkolesterolemilerin İnflamatuvar Belirtilerle İlişkisi" başlıklı tez çalışması hakkında, ilgi yazınıza ve ekleri 18 Eylül 2007 tarihinde toplanan Fakültemiz Etik Kuruluna mütakere edilmiş olup, etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi durumun adı geçen anabilim dalı başkanlığına bildirilmesini saygılarımla rica ederim.

EKLİ  
1 dosya

Prof.Dr. Mehmet YILDIRIM  
Dekan Yardımcısı ve Etik  
Kurul Başkanı

Not : Yazılarda yazımaza göre sayıların belirtilmesi rica olunur. Tel : 00212/444.9000

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

|                 |  |                  |                 |
|-----------------|--|------------------|-----------------|
| <b>Adı</b>      | İlkay  | <b>Soyadı</b>    | Keskinel        |
| <b>Doğ.Yeri</b> | İstanbul   | <b>Doğ.Tar.</b>  | 1972            |
| <b>Uyruğu</b>   | T.C.   | <b>TC Kim No</b> | 37348632860     |
| <b>Email</b>    | <a href="mailto:ilkaykeskinel@yahoo.com">ilkaykeskinel@yahoo.com</a> | <b>Tel</b>       | 0.532.255 98 18 |

### Eğitim Düzeyi

|                 | <b>Mezun Olduğu Kurumun Adı</b>            | <b>Mez. Yılı</b> |
|-----------------|--|------------------|
| <b>Doktora</b>  | Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İmmünoloji ABD | 2008             |
| <b>Yük.Lis.</b> | İstanbul Tıp Fakültesi                     | 1995             |
| <b>Lisans</b>   | İstanbul Tıp Fakültesi                     | 1993             |
| <b>Lise</b>     | Kadıköy Anadolu Lisesi                     | 1989             |

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

|           | <b>Görevi</b>            | <b>Kurum</b>                 | <b>Süre</b> |
|-----------|--------------------------|------------------------------|-------------|
| <b>1.</b> | Uzman Doktor             | Memorial Suadiye Tıp Merkezi | 2006-halen  |
| <b>2.</b> | Tıpta Uzmanlık Öğrencisi | Cerrahpaşa Tıp Fakültesi     | 1996-2001   |

| <b>Yabancı Dilleri</b> | <b>Okuduğunu Anlama</b> | <b>Konuşma</b> | <b>Yazma</b> | <b>KPDS/ÜDS Puanı</b> |
|------------------------|-------------------------|----------------|--------------|-----------------------|
| <b>İngilizce</b>       | Çok iyi                 | Çok iyi        | Çok iyi      | 93 (A)                |

|                               | <b>Sözel</b> | <b>Sayısal</b> | <b>Eşit Ağırlık</b> |
|-------------------------------|--------------|----------------|---------------------|
| <b>LES Puanı (1997Aralık)</b> | 71,062       | 68,034         | 69,548              |
| <b>LES Puanı (2000 Mayıs)</b> | 68,432       | 65,889         | 67,161              |
| <b>LES Puanı (2008 Kasım)</b> | 77,162       | 69,247         | 73,770              |

**Bilgisayar Bilgisi**

| <b>Program</b>                | <b>Kullanma becerisi</b> |
|-------------------------------|--------------------------|
| Microsoft Office Uygulamaları | Çok iyi                  |
| SPSS                          | İyi                      |

## **Yayınları/Tebliğleri/Sertifikaları/Ödülleri**

### ***A. Ulusal ve Uluslararası Kongrelerde Sunulmuş Bildiriler/Posterler***

1. Sıçanda Amigdala Lezyonlarının Öğrenme ve Bellek Üzerine Etkileri. 6. Uluslararası Tıp Bilimleri Öğrenci Kongresi (DETAM), 16-18 Mayıs 1990, İstanbul.
2. Sıçanda Bazokortikal ve Septohipokampal Sistemlerin Uyarı Sıklığının Artırılması Durumunda Öğrenme ve Bellek Fonksiyonlarına Olan Etkilerinin İncelenmesi. 6. Uluslararası Tıp Bilimleri Öğrenci Kongresi (DETAM), 16-18 Mayıs 1990, İstanbul.
3. Sıçanda Santral Kolinergic Sistemın Sosyal Bellek Üzerine Olan Etkilerinin İncelenmesi. 6. Uluslararası Tıp Bilimleri Öğrenci Kongresi (DETAM), 16-18 Mayıs 1990, İstanbul.
4. Sıçanda Stereotaksik Bazal Önbeyin Lezyonlarının Motor Aktivite Üzerindeki Etkileri. 6. Uluslararası Tıp Bilimleri Öğrenci Kongresi (DETAM), 16-18 Mayıs 1990, İstanbul.
5. Sıçanda Subtotal Amigdala Lezyonlarının Sosyal Bellek Üzerine Etkisi. 7. Uluslararası Tıp Bilimleri Öğrenci Kongresi (DETAM), 23-25 Mayıs 1991, İstanbul.
6. Bronchial Hyperreactivity in Cases with Atopic Dermatitis. ERS Annual Congress, September 20-24, 1997, Berlin, Germany. The European Respiratory Journal, Vol. 10, Suppl. 25, September 1997, p59s.
7. Diffüz Akciğer Hastalığı Olgularının Değerlendirilmesi. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği XXIV. Ulusal Kongresi, 8-11 Haziran 1997, İstanbul.



8. Thrombotic and Fibrinolytic Activity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 15<sup>th</sup> International Congress on Thrombosis, Abstract Book, p593, 16-21 Ekim 1998, Antalya.
9. Does Immunosuppression Due to Primary CMV Infection Result in Reactivation of Tuberculosis? 9<sup>th</sup> ERS Annual Congress, October 9-13, 1999, Madrid, Spain. The European Respiratory Journal, Vol. 14, Suppl. 30, October 1999, p51s-52s.
10. The Spectrum of Extrapulmonary Tuberculosis Cases in an Infectious Diseases Department. 9<sup>th</sup> ERS Annual Congress, October 9-13, 1999, Madrid, Spain. The European Respiratory Journal, Vol. 14, Suppl. 30, October 1999, p314s.
11. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Mukosiliyer Klirens. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği XXV. Ulusal Kongresi, SB057, 5-9 Haziran 1999, İstanbul.
12. Effects of Respiratory Education and Physiotherapy on Pulmonary Functions and Quality of Life in Diffuse Interstitial Lung Disease. 9<sup>th</sup> ERS Annual Congress, October 9-13, 1999, Madrid, Spain. The European Respiratory Journal, Vol. 14, Suppl. 30, October 1999, p367s.
13. One Year Outpatient Follow-up of COPD Cases: Clinical and Functional Parameters. 10<sup>th</sup> ERS Annual Congress, August 30-September 3, 2000, Florence, Italy. The European Respiratory Journal, Vol. 16, Suppl. 31, August 2000, p59s.
14. The Evaluation of Education and Problems Concerning the Use of Metered Dose Inhaler in Asthmatic Patients. 10<sup>th</sup> ERS Annual Congress, August 30-September 3, 2000, Florence, Italy. The European Respiratory Journal, Vol. 16, Suppl. 31, August 2000, p34s.
15. Changes in Demographic Characteristics of Our Lung Cancer Patients During Two Different Time Intervals. 10<sup>th</sup> ERS Annual Congress, August 30-September

- 3, 2000, Florence, Italy. The European Respiratory Journal, Vol. 16, Suppl. 31, August 2000, p223s.
16. Evaluation of Respiratory Function and Atopy Among Ottoman Archive Documentation and Restoration Center Employees. 10<sup>th</sup> ERS Annual Congress, August 30-September 3, 2000, Florence, Italy. The European Respiratory Journal, Vol. 16, Suppl. 31, August 2000, p462s.
17. KOAH'da Mortalite ve Hastaneye Yatış ile Solunumsal Parametreler Arasındaki İlişki. Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Ortak Kongresi, 6-9 Kasım 2000, Antalya, SB-033.
18. Diffüz İnterstisyel Akciğer Hastalığı Olgularında Tanı Olanaklarının Değerlendirilmesi. Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Ortak Kongresi, 6-9 Kasım 2000, Antalya, TP-001.
19. Bir Akciğer Nokardiyozu Olgusu. Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Ortak Kongresi, 6-9 Kasım 2000, Antalya, SB-137.
20. KOAH'da Antioksidan Tedavinin Solunum Kas Fonksiyonu Üzerine Etkisi. Toraks Derneği 4. Yıllık Kongresi, 30 Mayıs-2 Haziran 2001, İzmir, TP228.
21. The Effect of Antioxidant Therapy on Pulmonary Functions and Arterial Blood Gases in COPD. 11<sup>th</sup> ERS Annual Congress, September 22-26, 2001, Berlin, Germany. The European Respiratory Journal, Vol. 18, Suppl. 33, September 2001, p215s.
22. Pulmonary Functions and Arterial Blood Gases in Portal Hypertension. 11<sup>th</sup> ERS Annual Congress, September 22-26, 2001, Berlin, Germany. The European Respiratory Journal, Vol. 18, Suppl. 33, September 2001, p522s.
23. Sigara Bırakma Polikliniğimizin 1 Yıllık İzlem Sonuçları. Toraks Derneği 4. Yıllık Kongresi, 30 Mayıs-2 Haziran 2001, İzmir, SS28.

24. Bir Akciğer Aspergillozu Olgusunun Mikoloji Yönünden İzlenmesi. Klimik 15-19 Ekim 2001, Adana, Program Kitabı, s258.

***B. Yerli ve Yabancı Tıbbi Dergilerde Yayımlanmış Makaleler***

1. Atopik Dermatitli Olgularda Bronş Hiperreaktivitesi. Solunum Hastalıkları 1998; 9(2): 319-324.
2. A Case of Pulmonary Nocardiosis. Solunum 2001; 3(1): 41-44.
3. sICAM-1 as a Serum Marker in the Diagnosis and Follow-up of Treatment of Pulmonary Tuberculosis. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease 2002; 6(2): 155-159.
4. Bir Akciğer Aspergillozu Olgusunun Mikoloji Yönünden İzlenmesi. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi 2003;34(4):194-203.
5. Portal Hipertansif Çocuklarda Solunum Sistemi Değerlendirilmesi. Pediatrik Cerrahi Dergisi Mart 2005;19:13-16.

***C. Kitap Bölümleri***

1. “Tanımdan Tedaviye Astım”, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kitap Dizisi-3, Editör: Prof. Dr. Bilun Gemicioğlu, İstanbul, 2004.
  - a. “Sinyal İletimi” (9. Bölüm)
  - b. “Sitokinler” (10. Bölüm)
  - c. “Adezyon Molekülleri” (11. Bölüm)

***D. Çeviriler***

1. Kor Pulmonale Patofizyoloji ve Tedavisi (W. MacNee'den çeviri) Klinik Gelişim 1996; 9(12): 4419-4428.

***E.Kongre, Sempozyum, Staj ve Kurslar***

Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği 30. Ulusal Kongresi,  
26-29 Ekim 2008, Bodrum

XV. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi,  
16-20 Ekim 2007, Antalya

World Asthma Meeting,  
22-25th June 2007, İstanbul

Tuberculosis Control Symposium,  
13-15th November 2003, İstanbul

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda Son Gelişmeler,  
27-28 Şubat 2003, İstanbul

International Symposium on Lung Cancer and Bronchoscopy,  
29th August-01st September 2001, İstanbul

Allerjiler Sempozyumu,  
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Sürekli Tıp Eğitimi Komisyonu,  
15-16 Mart 2001, İstanbul

Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Ortak Kongresi,  
6-9 Kasım 2000, Antalya

IX. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi,  
8-11 Ekim 2000, Antalya

World Congress on Lung Health and 10th Annual Congress of the European  
Respiratory Society,  
30th August-3rd September 2000, Florence, Italy

Toraks Derneği Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi,  
9-13 Nisan 2000, Antalya

Akciğer Radyolojisi Kursu,  
9-13 Nisan 2000, Antalya

9th Annual Congress of the European Respiratory Society,  
9th-13th October 1999, Madrid, Spain

Uygulamalı Solunum Fonksiyon Testleri Kursu,  
4 Eylül 1999, İstanbul

Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği XXV. Ulusal Kongresi,  
5-9 Haziran 1999, İstanbul

Solunum Yolu Allerjik Hastalıkları Kursu,  
6 Haziran 1999, İstanbul

Özel Bronkoskopik Girişimler Kursu,  
5 Haziran 1999, İstanbul

Erişkin ve Çocukta Tüberküloz Sempozyumu,  
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Sürekli Tıp Eğitimi Komisyonu,  
30 Nisan 1999, İstanbul

Toraks Derneği 3. Bahar Toplantısı,  
10-14 Nisan 1999, İstanbul

Solunumsal Yoğun Bakımda İzlem ve Sorunlar Kursu,  
10-14 Nisan 1999, İstanbul

Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Kursu,  
10-14 Nisan 1999, İstanbul

Akılıcı İlaç Kullanımı Sempozyumu,  
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Sürekli Tıp Eğitimi Komisyonu,  
14 Ocak 1999, İstanbul

Toraksın Uygulamalı BT Anatomisi Kursu,  
Toraks Radyolojisi Derneği,  
5 Ocak 1999, İstanbul

Dünya Astım Günü nedeniyle Hekim Eğitim Toplantısı,  
Toraks Derneği Astım Çalışma Grubu İstanbul Şubesi,  
7 Aralık 1998, İstanbul

ERS Annual Congress,  
19th-23rd September 1998, Geneva, Switzerland

Toraks Tümörleri Radyolojisi Sempozyumu,  
Toraks Radyolojisi Derneği,  
11-12 Haziran 1998, İstanbul

Türk-İsviçre İmmünoloji Günleri,  
21-22 Mayıs 1998, İstanbul

Toraks Derneği 2. Kongresi,  
6-10 Mayıs 1998, Antalya

Tüberküloz Mezuniyet Sonrası Kursu,

6-7 Mayıs 1998, Antalya

First World Congress on Vaccines and Immunization,

26th-30th April 1998, İstanbul

Allerji-Astım Sempozyumu, İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Sürekli Tıp Eğitimi  
Komisyonu,

6 Mart 1998, İstanbul

Course on Research Methods for Promotion of Lung Health, IUATLD, Int. Dev.  
Research Centre of Canada,

18th-27th August 1997, İstanbul

Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği XXIV. Ulusal Kongresi,

8-11 Haziran 1997, İstanbul

KOAH Mezuniyet Sonrası Kursu,

8 Haziran 1997, İstanbul

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Geleneksel  
Sempozyumu,

26 Mart 1997, İstanbul

5. Marmara Tıp Günleri,

16-19 Eylül 1996, İstanbul

2nd Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism,

29th August-2nd September 1994, İstanbul and Cappadocia

İtalya, Pavia Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Kadın Hastalıkları ve Doğum Stajı, 1994

7th International Medical Sciences Student Congress,  
İstanbul Faculty of Medicine,  
23rd-25th May 1991, İstanbul

6th International Medical Sciences Student Congress,  
İstanbul Faculty of Medicine,  
16th-18th May 1990, İstanbul

**Özel İlgi Alanları (Hobileri):**

Resim yapmak