



T.C

SAĞLIK BAKANLIĞI

ANKARA ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI HEMATOLOJİ

ONKOLOJİ EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK İMMÜNOLOJİSİ VE ALERJİK HASTALIKLAR KLİNİĞİ

**OBEZİTENİN ASTIMLI ÇOCUKLARDA HAVAYOLU VE
SİSTEMİK ENFLAMASYON ÜZERİNE ETKİLERİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uzm. Dr. Emine VEZİR

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Can Naci KOCABAŞ

ANKARA-2015



T.C

SAĞLIK BAKANLIĞI

ANKARA ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI HEMATOLOJİ

ONKOLOJİ EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK İMMÜNOLOJİSİ VE ALERJİK HASTALIKLAR KLİNİĞİ

**OBEZİTENİN ASTIMLI ÇOCUKLARDA HAVAYOLU VE
SİSTEMİK ENFLAMASYON ÜZERİNE ETKİLERİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uzm. Dr. Emine VEZİR

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Can Naci KOCABAŞ

ANKARA-2015

ÖNSÖZ

İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları ihtisasımı en iyi şekilde tamamlamak için tanımış olduğu imkan ve yapmış olduğu değerli katkılarından dolayı ve tez çalışmamın planlama, yazım aşamasındaki desteklerinden dolayı değerli hocam Prof. Dr. Can Naci Kocabaş'a; uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve sevgisini esirgemeyen, Doç. Dr. Ayşe Metin'e; eğitimimde büyük emekleri geçen bilgi birikim ve tecrübelerinden faydalandığım ve koşulsuz her türlü destek ve sevgilerini hissettiğim; Doç. Dr. Ersoy Civelek, Doç. Dr. Emine Dibek Mısırlıoğlu, Doç. Dr. Müge Toyran, Doç. Dr. Ayşe Betül Büyüktiryaki ve Uzm. Dr. Tayfur Giniş'e; iyi ve kötü günde birlik, beraberlik ve dostluk içinde çalıştığım arkadaşlarım Uzm. Dr. Hakan Güvenir ve Uzm. Dr. Murat Çapanoğlu'na; birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum hemşirelerimize, sekreterlerimize ve personelimize çok teşekkür ederim. Desteklerini hep yanımda hissettiğim ve bugünlere gelmemde emek sahibi olan annem, babam ve kardeşlerime; bana her zaman yardımcı olan, olumlu yönlendirmeleriyle destek veren sevgili eşime ve moral kaynağım biricik kızıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Astım	3
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	3
2.1.2. Astım gelişiminde rol oynayan risk faktörleri	3
2.1.3. Patogenez	5
2.1.4. Tanı	6
2.1.5.Astımda hava yolu enflamasyonunun değerlendirilmesi.....	9
2.1.6. Tedavi	14
2.2. Astım fenotipleri.....	17
2.2.1. Havayolu enflamatuar hücrelerine göre astım fenotipleri	20
2.3. Astım ve obezite.....	23
2.3.1. Fizyolojik mekanizmalar	24
2.3.2. Enflamatuar mekanizmalar	25
2.3.3. Astım obezite klinik.....	26
2.3.4. D vitamini, astım ve obezite ilişkisi.....	27
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	29
3.1.Olgü seçimi.....	29
3.2. Çalışma protokolü	30
3.3. Astım kontrol testi:	31
3.4. Prik testler.....	32
3.5. Kanların alınması ve değerlendirilmesi.....	32
3.6. Ekshale solunum havasında nitrik oksit ölçümü (FENO).....	33
3.7. Solunum Fonksiyon Testleri	33

3.8. Uyarılmış balgam analizi.....	33
3.8.1. Gerekli Malzeme ve Gereçler	33
3.8.2. Balgam uyarılması	34
3.8.3. Balgam İşlenmesi.....	34
3.8.4. Hücre sayımının değerlendirilmesi	35
3.9. İstatistiksel analiz	36
4. BULGULAR	37
4.1. Demografik bulgular	37
4.2. Havayolu enflamasyon belirteçleri.....	38
4.2.1. Balgam hücre dağılımları.....	39
4.2.2. Ekshalat nitrik oksit değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması.....	43
4.3. Periferik kan enflamasyon belirteçleri ve diğer laboratuvar bulguları.....	43
4.4. Periferik kan metabolik belirteçleri	45
4.5. Solunum fonksiyon testleri.....	47
4.6. Astım olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması.....	48
4.7. Obez olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması	50
4.8. Tedavi alan ve almayan grupların karşılaştırılması.....	51
4.9. Vücut kitle indeksi ile diğer parametreler arasındaki ilişkiler	52
4.10. Havayolu enflamatuvar belirteçleri ile diğer parametreler arasındaki ilişkiler.....	54
4.11. D vitamini ile diğer parametreler arasındaki ilişkiler.....	55
4.12. C3 ile diğer parametreler arasındaki ilişkiler	56
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇLAR	68
7. ÖZET.....	75
ABSTRACT.....	77
8. KAYNAKLAR	79
EKLER.....	101
Ek 1. Etik Kurul Karar Formu.....	101
Ek 2. Astım Kontrol Testi	104
Ek 3. Hasta Kontrol Formu	107

KISALTMALAR

AKT	: Astım kontrol testi
BAL	: Bronko alveolar lavaj
BHR	: Bronş hiperreaktivitesi
CysLT _s	: Sisteinil lökotrienler
FEF25-75	: Zorlu vital kapasitenin %25-75'i arasındaki ortalama akım
FEV1	: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar akım
FEV1/FVC	: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar akımın zorlu vital kapasiteye oranı
FVC	: Zorlu vital kapasite
GINA	: Global initiative for asthma
GÖR	: Gastro-özefageal reflü
GM-CSF	: Granulosit makrofaj stimüle edici faktör
IgE	: İmmünglobulin E
IKS	: İn hale kortikosteroid
IL-3	: İnterlökin 3
IL-4	: İnterlökin 4
IL-5	: İnterlökin 5
IL-8	: İnterlökin 8
IL-9	: İnterlökin 9
IL-13	: İnterlökin 13
IL-17	: İnterlökin 17
IL-25	: İnterlökin 25
IL:33	: İnterlökin 33
ISAAC	: The international study of asthma and allergies in children
LABA	: Uzun etkili inhale β_2 agonistler
LT _s	: Lökotrienler
LTB ₄	: Lökotrien B ₄
LTC ₄	: Lökotrien C ₄
LTRA	: Lökotrien reseptör antagonistleri
LXA ₄	: Lipooksijenaz A ₄

MEF25-75	: Zorlu vital kapasitenin %25 ila %75'i arasındaki zorlu ekspiratuar akım
NO	: Nitrik oksit
OSAS	: Obstrüktif uyku apne sendromu
PAF	: Platelet aktive edici faktör
PEF	: Tepe ekspiratuar akımı
PGD ₂	: Prostaglandin D ₂
SFT	: Solunum fonksiyon testi
Th ₀	: T helper
Th ₁	: T helper 1
Th ₂	: T helper 2
TLC	: Total akciğer kapasitesi
TNF- α	: Tümör nekroz faktör alfa
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VKİp	: Vücut kitle indeksi persentili

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Astım patogenezi.....	6
Şekil 2.2. Astım tedavisi basamak ve döngü şeması	16
Şekil 2.3. Astım fenotipleri	18
Şekil 2.4. Astım fenotiplendirme şeması.....	19
Şekil 2.5. Astım enflamatuvar fenotipleri	23
Şekil 2.6. Obezite astım ilişkisi	24
Şekil 3.1. Çalışma protokolü	31
Şekil 4.1. Uygun balgam örneği alınabilen hastaların gruplara göre dağılımı	39
Şekil 4.2. Astım ve kontrol gruplarının balgam enflamatuvar hücre fenotipleri.....	41
Şekil 4.3. Astım ve kontrol gruplarının eozinofilik ve noneozinofilik enflamatuvar fenotip oranları	42
Şekil 4.4. Astım gruplarının astım kontrol durumuna göre balgam enflamatuvar hücre fenotipleri	43
Şekil 4.5. Astım ve kontrol gruplarında eşlik eden metabolik bozukluklar	47
Şekil 4.6. Dört grupta VKİp ile CRP arasındaki korelasyon grafiği	52
Şekil 4.7. Dört grupta VKİp ile C3 arasındaki korelasyon grafiği	53
Şekil 4.8. Dört grupta VKİp ile C4 arasındaki korelasyon grafiği	53
Şekil 4.9. Astımlılarda FeNO ve balgam eozinofil yüzdesi arasındaki korelasyon grafiği.....	55
Şekil 4.10. Astımlılarda D vitamini ve astım kontrol testi arasındaki korelasyon grafiği	56
Şekil 4.11. Astımlılarda C3 ile FEV1/FVC arasındaki korelasyon grafiği	57

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Havayolu enflamasyonunu değerlendirmek için kullanılan yöntemler...	10
Tablo 2.2. Astımda yoğunlaştırılmış soluk havası ile ölçülebilen en önemli belirteçler.....	14
Tablo 2.3. Astım fenotipleri	20
Tablo 2.4. Obezite ilişkili astım fenotipinin özellikleri.....	27
Tablo 4.1. Demografik özelliklerin karşılaştırma tablosu	38
Tablo 4.2. Balgam hücreleri açısından grupların karşılaştırılması.....	40
Tablo 4.3. Periferik kan enflamasyon belirteçleri ve diğer laboratuvar bulguları açısından grupların karşılaştırılması.....	45
Tablo 4.4. Periferik kan metabolik belirteçler açısından grupların karşılaştırılması	46
Tablo 4.5. Solunum fonksiyon testi parametrelerinin gruplar arasında karşılaştırılması	48
Tablo 4.6. Astım olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması.....	49
Tablo 4.7. Obez olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması.....	50
Tablo 4.8. Kontrol grubu ve tedavi alan almayan olarak grup yapıldığında karşılaştırma tablosu.....	51

1. GİRİŞ

Astım, havayollarının geriye dönebilir obstrüksiyonu ve aşırı duyarlılığı ile karakterize heterojen, kronik enflamatuar bir hastalıktır. Son yıllarda, obezite ve astım prevalansında birbirine paralel belirgin artış görülmesi (1, 2), bu iki hastalık arasındaki bağlantının açıklanması gerekliliğini ortaya koymuştur. O zamandan beri obezite ve astım arasındaki ilişkinin mekanizmasını anlamaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmış ve mekanik nedenler, havayolu ve sistemik enflamatuar nedenler (2) üzerinde durulmuştur. Obez-astım fenotipinin daha zor kontrollü olması ve glukokortikoid tedavisine iyi yanıt vermemesi nedeni ile obez-astımda hava yolu enflamasyonunun daha fazla olduğu düşünülmüştür (3). Bu nedenle son yıllarda obez astım fenotipini anlamak için özellikle hava yolu enflamasyon çalışmaları önem kazanmıştır.

Biyopsi ve BAL yöntemleri, havayolu enflamasyonunun değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir (4). Ancak invazif olmaları nedeniyle bu yöntemlerin çocuklarda araştırma amaçlı uygulanması etik değildir. Günümüzde havayolu enflamasyonunun değerlendirilmesi amacıyla invazif olmayan yöntemler de geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden biri hipertonic salin inhalasyonu ile uyarılarak elde edilen balgam incelemesidir. Balgam örneklerinin BAL ve biyopsi sonuçlarına benzer hücre dağılımına sahip olduğu gösterilmiştir (5, 6). İşlem çocuklarda da etkin ve güvenilir olarak kullanılabilir (7). Ancak balgam uyarım işlemiyle her hastadan her zaman uygun örnek alınamamaktadır. İşlem sırasında solunum fonksiyonlarının izlenmesi gerektiğinden, okul öncesi çocuklara balgam uyarımı yapılamamaktadır (7, 8). Yöntem zaman alıcı olması ve deneyimli personel gerektirmesi nedeniyle de yaygın olarak kullanılamamaktadır. Bu nedenle çocuklarda yeterli balgam araştırması yapılamamıştır.

Astım, patogeneğinde lokal enflamasyonun yanı sıra, sistemik enflamasyonun da muhtemelen rol aldığı kronik enflamatuar bir hastalıktır (9). Obezitede yağ dokusundan salınan pro-enflamatuar proteinler nedeniyle minimal bir sistemik enflamatuar durum söz konusudur (10). Bu nedenle obezite ve astım ilişkisini açıklarken sistemik enflamasyon mekanizması üzerinde durulmuştur ve sistemik enflamasyonun en önemli belirteçlerinden biri olan CRP düzeyi (11, 12) ile solunum

fonksiyonları ve havayolu enflamasyonu arasında ilişki araştırılmaya çalışılmıştır. C-reaktif protein kompleman C1q parçasına direkt olarak bağlanarak klasik kompleman kaskadını aktive edebilir (13). C-reaktif proteinin yanı sıra C3 ve C4 de pro-enflamatuar belirteçlerdir ve kompleman sisteminin astım patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir (13, 14).

Ayrıca, son yıllarda insanların daha çok kapalı ortamlarda zaman geçirmeye meyilli olmaları, güneşe maruziyetin daha az olması ve alınan gıdaların D vitamini yönünden yetersiz olması D vitamini eksikliği sıklığını arttırmıştır. Diğer yandan astım sıklığının da artmakta olması bu iki durum arasındaki ilişkinin incelenmesine neden olmuştur (15). D vitamininin immün sistemin etkin çalışmasında rolü olduğu ve eksikliğinde özellikle astımlı çocuklarda solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlığın arttığı bildirilmektedir (16-19). Ayrıca çocuklarda astım ataklarının en sık nedeninin solunum yolu enfeksiyonları olduğu (20, 21) ve D vitamini takviyesi sonrasında solunum yolu enfeksiyonlarının sıklığının azaldığı gösterilmiştir (22). Bunun yanı sıra D vitamini düşük olan çocuklarda daha fazla inhale kortikosteroid kullanımı ihtiyacı olduğu gösterilmiş (23) ve steroid dirençli astımlı hastalarda D vitamini takviyesi ile birlikte inhale steroid tedavi cevabının arttığı saptanmıştır (24). Obezlerde de, obez olmayanlara göre D vitamininin daha düşük olduğu, VKİ ile D vitamini arasında doğrusal ve ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (25). Obez astım fenotipinde astım belirtilerinin daha fazla olması ve steroide cevabının daha kötü olmasının (26) nedeninin D vitamininin belirtilen bu mekanizmalarıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmada, çocuklarda obezitenin havayolu ve sistemik enflamasyon üzerine etkisinin anlaşılması için obez astım, nonobez astım, obez kontrol ve nonobez kontrol grupları, hava yolu enflamatuar hücreleri ve sistemik enflamasyon belirteçleri açısından karşılaştırılmıştır. D vitamini eksikliğinin, hem astım hem de obezite üzerindeki etkileri göz önüne alınarak, astım-obezite ilişkisinin aydınlatılmasında D vitamininin olası etkileri de değerlendirilmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Astım

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Astım altta yatan kronik enflamasyon sonucunda değişken, tekrarlayıcı belirtiler, havayolu obstrüksiyonu ve bronş aşırı duyarlılığı ile karakterize heterojen bir hastalıktır. Öksürük, nefes darlığı, hışıltılı solunum, göğüste sıkışma hissi ve ağrı hissi gibi tekrarlayan ve yoğunluğu değişkenlik gösteren solunum yolu belirtilerine neden olan, geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonu görülür (27).

Astım, çocukluk çağında en sık gözlenen kronik hastalıktır. Hastalığın dağılımı ülkeler arasında ve aynı ülkede bölgeler arasında farklılık göstermektedir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde son 30 yılda astım prevalansında belirgin artış görülmüştür (28-30). Anket yöntemi kullanılarak yapılan ve 56 ülkeyi içeren, toplam 155 merkezde gerçekleştirilen Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerji Çalışması [The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)] ülkemizde 6–12 yaş arası çocuklarda astım prevalansının 1995’de % 9,8 iken, 2004’de % 17,8’e yükseldiği göstermiştir (31). Dünya genelinde de, çocukluk çağı astım prevalansında her 10 yılda bir %50 oranında artış olduğu bildirilmektedir (32).

2.1.2. Astım gelişiminde rol oynayan risk faktörleri

2.1.2.1. Kişisel faktörler

Genetik: En önemli risk faktörü genetik yatkınlıktır (35). Ancak tek gen hastalığı olmadığından kalıtım şekli kesin olarak belirlenememiştir. Çocuğun ebeveynlerinden birinde astım olması, astım riskini %20-30'lara, ebeveynlerden her ikisinde de astım olması bu riski %60–70'lere çıkartmaktadır (36). Atopi, kişinin herhangi bir alerjene karşı Ig E sentezlemesi durumudur ve astım gelişiminde bir risk faktörü olarak bilinmektedir ancak hastalığın gelişimindeki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır (37). Bronşial hiperreaktivite (BHR) sağlıklı kişileri

etkilemeyecek düzeydeki küçük uyarılara karşı abartılı hava yolu daralması bulgusunun görülmesi durumudur. Astım klinik bulguları olan kişilerde BHR bulgusu vardır ancak her BHR olan kişide astım olmak zorunda değildir. Klinik bulgular yoksa astım tanısı konulamaz ancak BHR olan kişilerde ileride astım gelişme açısından risk olduğu gösterilmiştir (38, 39).

Cinsiyet: Erkek cinsiyet, çocukluk çağı astımı için risk faktörüdür. Adölesan dönem öncesinde erkeklerde astımın kızlara göre 2 kat daha sık görüldüğü gösterilmiştir (40). Daha sonra bu sıklık eşitlenmekte ve erişkin yaş grubunda kadın cinsiyette astım daha sık görülmektedir (41).

Obezite: Son yıllarda çocuk ve erişkinlerde astım ve obezite prevalansında paralel olarak artışın gösterilmesi, bu iki durum arasında bağlantı olduğunu düşündürmüştür. Bu bağlantı; yaşam tarzı ve diyet ile ilgili olabileceği gibi, mekanik, immünolojik, hormonal, enflamatuar ve genetik faktörler gibi değişik mekanizmalar ile açıklanmaktadır. Obezite astım ile ilişkilidir (42-44) ve obezite ile astım insidansı (45) ve persistansı (46) arasında ilişki mevcuttur. Bir kohort çalışmasında fazla kilolu çocukların 8 yaşında astım belirtileri geliştirmesi ve BHR saptanması açısından daha fazla riskli olduğu gösterilmiştir (47). ISAAC faz 2 çalışmasında vücut kitle indeksi (VKİ) ve hışıltı arasında güçlü ilişki gösterilmiş ve VKİ havayolu obstrüksiyonunun objektif belirteci olan “FEV1/FVC” ile ilişkili bulunmuş fakat diğer havayolu ve alerjik hastalıkları ile ilişki saptanmamıştır (48).

2.1.2.2. Çevresel etkenler

Alerjenler: İç ve dış ortamdaki alerjenlerin astım alevlenmesine yol açtıkları bilinmektedir (40, 49, 50) ancak astımın gelişimindeki rolleri tam bilinmemektedir (40).

Enfeksiyonlar: Halen tartışılmakta olan “hijyen hipotezi”nde; erken çocukluk döneminde geçirilen kızamık, kabakulak gibi viral enfeksiyonlar ile sık geçirilen barsak enfeksiyonlarının immün sistemdeki dengeyi “T Helper-1” hücreleri lehine bozarak, alerji gelişimi için koruyucu rol oynayacağı ileri sürülmektedir. Bununla birlikte RSV enfeksiyonları ise astım gelişiminde risk faktörü olarak gösterilmektedir (51).

Sigara: Gebelikte annenin sigara içmesi bebeğin akciğer gelişimini bozmaktadır (52). Gebelikte içilen sigaranın bebeklik döneminde bronşiyolit riskini arttırdığı, BHR'ye neden olduğu bilinmektedir (53, 54). Sigara dumanından kaçınmak astım ve diğer solunum yolu hastalıklarını önlemede en önemli faktörlerden biridir (55).

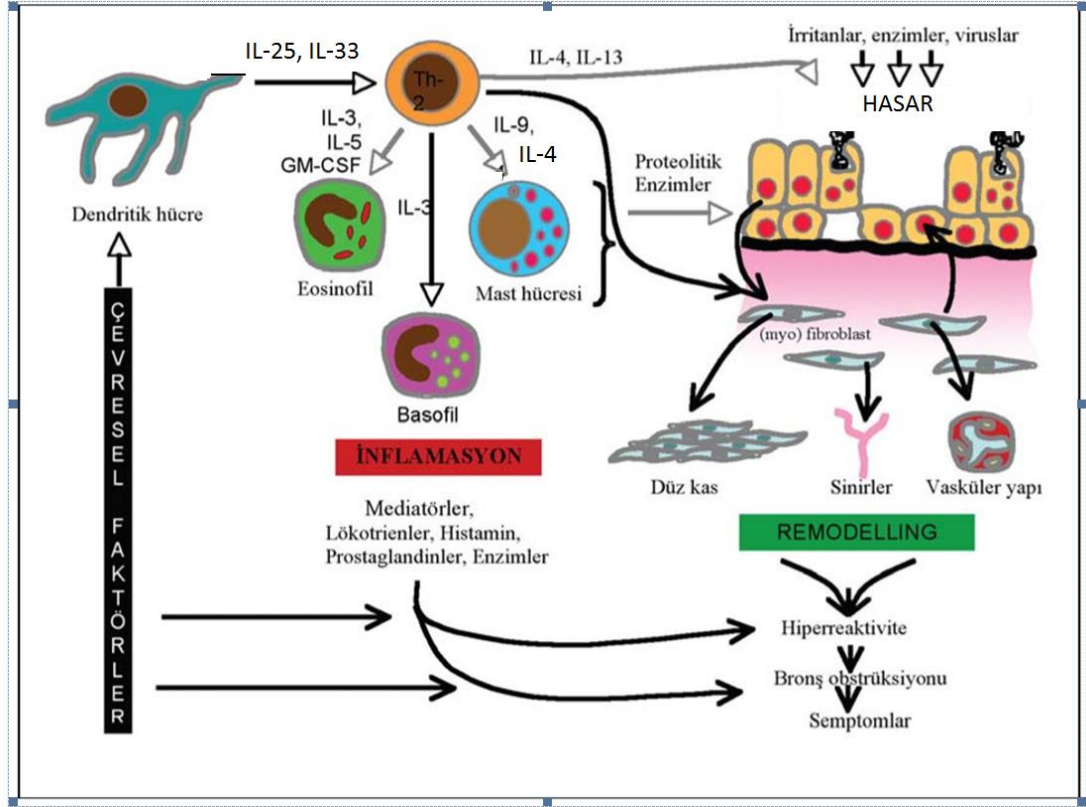
Hava kirliliği: Hava kirliliği ve astım gelişimi arasındaki ilişki kesin değildir. Hava kirliliği olan bölgelerde yaşayan çocukların akciğer fonksiyonlarının azaldığı gösterilmiş, ancak astım gelişimine neden olduğu gösterilememiştir (56, 57).

Diyet: Anne sütü ile beslenen çocuklara göre mama ve soya sütü ile beslenenlerde hışıltılı hastalıkların daha sık görüldüğü bildirilmiştir (58). Ayrıca batı tarzı beslenme (antioksidandan fakir, işlenmiş yiyecekler, n-6 çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin, n-3 çoklu doymamış yağ asitlerinden fakir beslenme) astım ve diğer alerjik hastalıkların artışı ile ilişkilendirilmiştir (59).

2.1.3. Patogenez

Mast hücreleri, eozinofiller, T lenfositler, dendritik hücreler, makrofaj ve nötrofiller enflamasyonda rol alan başlıca enflamatuar hücrelerdir. Ayrıca epitel, düz kas, endotel hücreleri; fibroblastlar, miyofibroblastlar ve hava yolları hücreleri de enflamasyonda rol alan hava yolu yapısal hücreleridir (60). İnterlökin-25 (IL-25) ve IL-33 çeşitli çevresel ve mikrobiyal uyaranlara veya hücre hasara yanıt olarak havayolu epitel hücrelerinden salınır (61) ve dendritik hücrelerin aktivasyonuna neden olur. Dendritik hücreler daha sonra bu yanıtı başlatan antijeni naif T hücrelere sunarak mikro ortamdaki IL-4 ile T-helper hücre tiplerinin Th-2 yönünde farklılaşmasına yol açar. Th2 hücreleri için IL-4, IL-5 ve IL-13 temel sitokinlerdir (62). IL-4, B hücrelerden Ig E üretimini düzenler. IL-13 düz kaslarda kontraksiyonu, mukus sekresyonunu ve havayolu aşırı cevabını düzenler (63, 64); ayrıca eozinofiller için kemoatraktan sentezini ve salınımını indükler (65). IL-5 eozinofillerin farklılaşma ve aktivasyonu için çok önemlidir (66). Salınan tüm sitokinler bronkospazm, vazodilatasyon, submukozada ödem ve mukus sekresyonunda artışa neden olur. Astımda eozinofil ve lenfositler gibi kronik enflamatuar hücrelerden salınan sitokinler ve büyüme faktörleri, bronşlarda subepitelyal fibrozis, düz kas

hipertrofisi, neovaskülarizasyon ve goblet hücre hipertrofisine yol açarak, “remodelling” adı verilen kalıcı yapısal değişikliklerin ortaya çıkmasına neden olur (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Astım patogenezi (36)

2.1.4. Tanı

2.1.4.1.Klinik

Beş yaş altı çocuklarda astım tanısı sadece klinik bulgular ile konur. Astım tanısını koymada anamnez çok önemlidir. Hışıltılı solunum öyküsü olan küçük çocuklarda astım tanısını desteklemek açısından bazı başka bulguların varlığı da gerekmektedir. Belirgin solunum yolu enfeksiyonu yokken egzersiz, gülme ve ağlama gibi aktiviteler sırasında hışıltı veya öksürük olması, egzema veya alerjik rinit gibi diğer alerjik hastalıkların varlığı veya birinci derece akrabalarda astım

varlığı, 2-3 ay kontrol tedavisi ile klinik düzelme ve tedaviyi kesince kötüleşme olması astım tanısını büyük ölçüde koydurur. Hastanın şikayeti yoksa solunum sistemi muayenesi normal bulunabilir ve fizik incelemenin normal olması astım tanısını dışlamaz (27). En sık rastlanan muayene bulgusu hava yolu obstrüksiyonunu gösteren hışıltı ve ronküslerdir (67). Büyük çocuklarda hışıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi, öksürük belirtilerinin olması, bu belirtilerin değişkenlik göstermesi, ekspiryum havasında değişken kısıtlılık varlığının gösterilmesi büyük ölçüde astım tanısını koydurur. Astım belirtilerinin geceleri veya sabaha karşı kötüleşmesi, belirtilerin ve yoğunluğunun zamanla değişkenlik göstermesi, viral enfeksiyonlar, egzersiz, gülme, ağlama gibi durumlarla ve hava değişikliği, alerjen maruziyeti, güçlü kokular, parfümler, sigara gibi iritanlarla astım belirtilerinin tetiklenmesi astımın karakteristik bulgularıdır (27).

2.1.4.2.Tanı ve izlem testleri

Solunum fonksiyon testleri: Akciğer fonksiyonlarının ölçümünü, hava akımı kısıtlanmasının şiddetinin, geri dönüşlülüğünün ve değişkenliğinin değerlendirilmesini ve astım tanısının doğrulanmasını sağlar. Spirometri ve zirve ekspirasyon akımı [Peak Expiratory Flow (PEF)] ölçümleri beş yaştan üzerindeki hastalarda hava akımı kısıtlanmasının değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerdir.

Spirometri: Spirometri, hava akımı kısıtlanmasını ve geri dönüşlülüğü ölçerek astım tanısını belirlemek için kullanılan bir yöntemdir. Spirometre kullanılarak gerçekleştirilen bir zorlu ekspirasyon manevrası sırasında zorlu ekspiryum 1. saniye volümü (FEV1), zorlu vital kapasite (FVC) ve zorlu vital kapasitenin %25'i ile %75'i arasındaki zorlu ekspiratuvar akım (MEF25-75) ölçümleri yapılır. Spirometrinin tüm dünyada aynı şekilde yapılarak değerlendirilmesi için kriterler yayınlanmıştır. FEV1 değerinin beklenen değerin % 80'inden düşük olması halinde obstrüksiyon düşünülmektedir. Astım tanısı konulabilmesi için genel olarak FEV1 değerinin bronkodilatör kullanımı öncesinde saptanan değere göre geri dönüşlülük derecesinin %12 ve üzerinde ve/veya küçük havayollarındaki tıkanıklığı daha iyi gösteren MEF 25-75'in geri dönüşlülük derecesinin %25 ve üzerinde olması önemli bulgulardır. Ancak çoğu astım

hastasında, özellikle tedavi uygulanan bireylerde, solunum fonksiyon testi normal bulunabilir ve geri dönüşlülük görülmez. Bu nedenle testin duyarlılığı düşüktür ve farklı zamanlarda ölçümlerin tekrarlanması önerilmektedir. Spirometri tekrarlanabilir bir testtir ama tekniğe bağımlıdır. Bu nedenle hastalara zorlu ekspirasyon manevrasının nasıl yapılacağı iyi anlatılmalıdır ve üç ölçümde elde edilen en yüksek değer kaydedilmelidir. Birçok akciğer hastalığı FEV1 değerinde azalmaya yol açtığından, hava akımı kısıtlanmasının değerlendirilmesinde FEV1/FVC oranı daha yararlı olmaktadır. FEV1/FVC oranı normal kişilerde %75- 80'den ve çocuklarda da genellikle %90'dan büyüktür. Bunların altındaki değerler, hava akımı kısıtlanmasına işaret eder (67). Akciğer fonksiyonları çocuk (68) ve erişkinlerde (69) astım belirtileri ile güçlü korelasyon göstermemektedir. Akciğer fonksiyonu tanı anında tedaviye başlanmadan önce mutlaka değerlendirilmelidir. Tedaviden 3-6 ay sonra tekrar değerlendirilerek kişinin en iyi FEV1 değeri saptanmalıdır (27). Düşük FEV1 değeri (özellikle kişinin en iyi değerinin <%60 olması); astım ataklarını güçlü bir şekilde öngörebilir (70-73) ve astım şikayetlerinden bağımsız olarak akciğer fonksiyonlarında azalma için risk faktörüdür (74). Ayrıca FEV1 düşük olmasına rağmen belirtilerin az olması durumunda, yaşam tarzında kısıtlama, hava akımı kısıtlılığını algılamada azlık (75) veya tedavi edilmemiş havayolu enflamasyonu olması ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır (76).

Bunun tersi olarak hastanın şikayetleri olmasına rağmen FEV1 normal veya yüksekse şikayetlerin nedeni postnazal drip sendromu veya gastroözefageal reflü (GÖR) gibi başka bir hastalık olabilir (27). Astım kontrol tedavisi kullanmakta olan veya 4 saat içinde kısa etkili beta agonist (77), 12 saat içinde uzun etkili beta agonist (LABA) kullanmış olan hastalarda belirgin reversibilite varsa (>%12 ve 200 ml) bu durum kontrolsüz astım olduğunu destekler. Çocuklarda özellikle 5 yaş altında solunum fonksiyon testi kullanılamaz. Ayrıca bazı kontrolsüz astımı olan çocuklarda atak aralarında akciğer fonksiyonları normal olabilmektedir (27).

Zirve ekspirasyon akımı ölçümü: Zirve akım ölçer (PEF-metre) kullanılarak gerçekleştirilir. Hava akımı kısıtlanmasını ev ortamında ölçebilmek için ideal aygıtlardır. Bununla birlikte, PEF ölçümleri, diğer akciğer fonksiyonu ölçümlerinin yerine geçemez. Günlük PEF değişkenliğinin %20 ve üzerinde olması anlamlıdır (67, 78). Astım tanısı konduktan sonra tedaviye cevabı değerlendirmek için günde iki kez

bir-iki hafta PEF izlemi kullanılabilir. İn hale kortikosteroid tedavisi başlandıktan sonra kişinin en iyi PEF değeri 2 haftada oluşur (79). Üç ay içinde ortalama PEF artmaya devam eder ve diüurnal PEF değışkenliğı azalır (69, 79). PEF'te değışkenlik olması astımın iyi kontrol edilmemiş olduğunu ve ataklar için risk taşıdığını gösterir (80). Uzun dönem PEF monitorizasyonu, ağır astımlı hastalarda veya hava akımı kısıtlılığını algılaması düşük olanlarda önerilir (76, 81-83).

Laboratuvar testleri: Alerjik durumun belirlenmesinde deri testleri atopi varlığını araştırmak amacıyla yapılmaktadır. Alerjen maddenin epidermal uygulanmasına bağı gelişecek lokal cilt yanıtı araştırılmaktadır. Deri testleriyle solunumsal ve besinsel alerjenlere duyarlılıklar belirlenebilmektedir. Periferik kanda eozinofil düzeyi, serumda total IgE ve spesifik IgE düzeyleri tanıda destekleyici olmaktadır. Diğer immunglobulin düzeyleri, ter testi, paranazal sinüs grafileri, endoskopi, pH monitorizasyonu astım tanısı konusunda şüphe varsa ve eşlik eden astımı kötüleştiren, tedaviyi zorlaştıran durumların varlığını göstermek için yapılır.

Akciğer Röntgeni: Hafif astımlı hastalarda genellikle normal bulgular vardır. Ağır astımda peribronşiyal kalınlaşma, hava hapsi, atelektazi bulguları saptanabilir. Astımın ayırıcı tanısına giren hastalıkların tanınmasında ya da astım komplikasyonlarının saptanmasında (pnömotoraks ve atelektazi gibi) önemlidir.

2.1.5.Astımda hava yolu enflamasyonunun değeriendirilmesi

Yapılan çalışmalar astımlı hastalarda yakınmaların ve solunum fonksiyonlarının her zaman altta yatan hava yolu enflamasyonunun derecesini yansıtmadığını göstermiştir (84). Bu nedenle son zamanlarda astım izleminde hava yolu enflamasyonunun da değeriendirilmesi gerektiğı düşünölmektedir.

Hava yolu enflamasyonunu değeriendirmek için kullanılan yöntemler Tablo 2.1'de özetlenmiştir.

2.1.5.1. İnvaziv yöntemler

Astım enflamatuvar bir hastalık olarak tanımlandığından beri bazı araştırmacılar bu enflamasyonu endobronşiyal biyopsi ve bronkoalveoler lavaj ile

enflamatuar hücreleri değerlendirerek ölçmüşlerdir (85, 86). Bu yöntemler doğrudan ve ayrıntılı bilgi vermenin yanı sıra farklı astım fenotiplerini tanımlamada da faydalıdır (87). Hava yolu enflamasyonunun değerlendirilmesinde altın standart, bronş biyopsileri ve BAL örneklerinin incelenmesidir. Ancak böyle invaziv bir yöntemin hastanın izleminde kullanılması etik, pratik ve ekonomik değildir.

Tablo 2.1. Havayolu enflamasyonunu değerlendirmek için kullanılan yöntemler

İnvaziv yöntemler	İnvaziv olmayan yöntemler
• Bronkoalveolar lavaj (BAL) • Endobronşiyal veya transbronşiyal biyopsi	• Uyarılmış balgam • Soluk havasında yapılan çalışmalar ❖ Soluk havasında nitrik oksit ölçümü ❖ Uçucu organik bileşenler ❖ Soluk havası sıcaklığı ❖ Yoğunlaştırılmış soluk havası

2.1.5.2. İnvaziv olmayan yöntemler

2.1.5.2.1. Uyarılmış balgam incelemesi

Astımlı hastaların kendiliğinden veya uyarım ile çıkardıkları balgam örnekleri bronş yüzeyinden ayrılan hücreleri içermektedir. Bu hücrelerin dağılımının, bronş biyopsi örnekleri ve BAL sıvı incelemeleriyle uyumlu olduğu saptanmıştır (5, 6). Günümüzde hipertonic salinle uyarılmış balgam elde edilmesi ve incelenmesi standart yöntemler kullanılarak yapılabilmektedir. Yöntemin çocuklarda da etkin ve güvenilir olarak uygulanabildiği gösterilmiştir (7, 88).

Uyarılmış balgam incelemesi ile balgamın hücresel olarak değerlendirilmesi; bronşiyal astımlı hastalarda tanıda, ayırıcı tanıda ve tedavi değerlendirilmesinde kullanılabilir (89, 90). Uyarılmış balgam incelemesi; balgamın uyarılması ve balgamın işlenmesi basamaklarından oluşan geçerliliği kanıtlanmış bir yöntemdir

(91). Bu basamaklar “Materyal Metod” bölümünde anlatılmıştır. Son 10 yılda astım hastalarının izleminde, en iyi tedavi yaklaşımını uygulamak ve atakların sayısını azaltmak için uyarılmış balgamda eozinofil sayı takibi kullanılmış ve bu yöntemle ek steroid ihtiyacı olmadan atak sayısının azaltıldığı gösterilmiştir (92-94). Bu çalışmalar meta-analiz ile değerlendirildiklerinde balgam eozinofil sayı takibi ile astım ataklarının belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (95). Balgam hücre analizi en çok ağır astımlı hastaların takibinde faydalıdır (96). Avrupa Solunum Topluluğu ve Amerikan Toraks Derneği ağır astımlı hastaların takibinde klinik kriterlerin yanında balgam eozinofil sayılarının kullanılmasını önermektedir (97). Bu yaklaşımdan faydalanabilecek hastalar balgam çıkarabilen, intermittan veya persistan eozinofilisi olan ve sık atak geçiren ağır astımlı hastalardır (97).

Balgam incelemesi enflamasyonu doğrudan yansıtmaya rağmen, yöntemin zaman alıcı olması, deneyimli personel ve laboratuvar desteği gerektirmesi ve balgamın 2 saat içinde değerlendirilme zorunluluğu olması yöntemin klinikte kullanımını kısıtlamaktadır. Günümüzde; son rehberlerde belirtildiği gibi seçilmiş hastalarda kullanılmasının yanı sıra, klinik araştırmalarda da kullanılmaktadır.

2.1.5.2.2. Soluk havasında yapılan çalışmalar

Soluk havasında nitrik oksit ölçümü: Nitrik oksit (NO) hava yolundaki epitel hücreleri ve enflamatuvar hücrelerde yapılan gaz serbest radikalidir. İnvaziv olmayan hava yolu enflamasyon belirteci olarak en çok çalışılan yöntemdir (98). Nitrik oksit sentetaz (NOS) ile L-arginin’den L-sitrülline dönüşüm esnasında NO açığa çıkar. Nitrik oksit sentetaz’ın nöral NOS, endotelial NOS ve indüklenebilir (i)NOS olmak üzere 3 izoformu vardır. İndüklenebilir (i)NOS astım çalışma ve tedavi izleminde temel izoformdur (99). Nitrik oksit seviyeleri ticari olarak mevcut NO ölçerlerle soluk havasında tekrarlayan kereler ölçülebilir (FeNO). Amerikan Toraks Derneği ve Avrupa Solunum Topluluğu çalışma grubu tarafından uygun FeNO ölçümü için standart bir yöntem belirlenmiştir (100). Soluk havasında NO ölçümü; hava yolu enflamasyonu belirteci olarak, tanı anında fenotiplendirmede kullanılabileceği gibi, astımlı hastaların tedavi izleminde veya tedaviye uyum belirteci olarak da kullanılabilmektedir. FeNO için referans değeri yoktur. Amerikan

Toraks Derneği, eşik değerlerinin, testin amacına göre ve her bir hasta için ayrı ayrı belirlenmesini önermektedir (101). Soluk havasında NO seviyeleri, astım hastalarında sağlıklı kontrollere göre ve özellikle atopik astımda nonatopik astıma göre belirgin yüksektir (102). Soluk havasında NO değeri eozinofilik enflamasyonun önemli bir belirteçidir (103-106). Soluk havasında NO değeri ve eozinofilik enflamasyon arasındaki ilişki altta yatan patolojiden bağımsızdır (102, 107-109). FeNO seviyeleri KS tedavi cevabını öngörebilmektedir (110). Astım şiddeti ve FeNO arasında ilişki vardır. Ağır astımlı hastalar arasında FeNO en reaktif astım fenotipini tanımlar (111). Refrakter astım ve eozinofilik astım fenotiplerinde FeNO seviyeleri yüksektir (112). Erişkin başlangıçlı, ağır, nonatopik, ve persistan eozinofilik hava yolu enflamasyonu olan astımlı hastalarda yüksek FeNO seviyeleri vardır ve spesifik bir astım fenotipidir (113). Küme analizlerine göre bir diğer spesifik fenotip, erişkin başlangıçlı, ağır, nonatopik, obezite ve düşük FeNO seviyeleridir (26, 114). Astım tanısı için FeNO ölçümünün kullanılabilirliğini inceleyen çalışmalarda yöntemle göre farklı eşik değerlerinde duyarlılık %74-88, özgüllük %70-89 arasında saptanmıştır (115-120). Bazı rehberler FeNO'nun tanısal test olarak kullanılmasını desteklemektedir (101, 121). Özellikle ATS rehberi erişkinlerde >50 ppb, çocuklarda ise >35 ppb FeNO değerlerinin astımı öngördüğünü belirtmektedir (101). İspanyol rehberlerinde eşik değeri 30 ppb olarak belirtilmiştir (121). Buna rağmen astımda hava yolu enflamasyonu daima FeNO değerlerinde artma ile ilişkili olmadığı için FeNO'nun tanısal kullanımı sınırlıdır (122). FeNO kullanımı özellikle astımın kontrolü ve yönetiminde önerilmektedir (123, 124). FeNO yöntemi ile astım takibi sırasında astım atakları azalmazken final günlük İKS dozu azalmaktadır (95). Son yapılan araştırmalarda FeNO ölçümlerinin özellikle hastalık kontrolü zor olan hastalarda steroid tedavisine cevabı öngördüğü gösterilmiştir. Kontrolsüz astımda yüksek FeNO düzeyleri gösterilmiştir. Bu durumda ya hasta uyumundaki düşüklükten ya da doktorun yetersiz tedavi reçete etmesinden kaynaklanan tedavi yetersizliği söz konusudur (125, 126). Eğer kontrolsüz astım ve FeNO değerlerinde düşüklük varsa; alternatif tanı, komorbid durumların etkisi, ilacın aktivitesine direnç, non-eozinofilik fenotipler gibi durumlar gözden geçirilmelidir (122). Tüm bunların yanında en son rehberde FeNO yöntemi ile astım takibi önerilmemektedir (27).

Uçucu organik bileşenler: Soluk havasında uçucu organik bileşenleri saptayarak hava yolu enflamasyonunu değerlendiren yeni bir tekniktir. Uçucu organik bileşenler; atmosferle temas edince karbon ve yüksek buhar basıncı içeren kimyasallardır. Astımda reaktif oksijen radikallerinin üretimi artmıştır (33). Reaktif oksijen radikalleri, hücre membranlarında lipid peroksidasyonu ve uçucu organik bileşenlerin üretimine neden olur (127). Soluk havasında binlerce uçucu organik bileşenler vardır. Bu bileşenlerin ayrı ayrı tanımlanması ve sayılması gaz kromatografisi kütle spektrometrisi tekniği kullanılarak yapılabilir (128). Bu tekniğe alternatif olarak elektronik nose teknolojisi kullanılabilir (129). Soluk havasında, uçucu organik bileşenlerin ölçülmesi tekniğinin astım takibinde kullanılabilmesi için geniş gruplarda çalışmalara ihtiyaç vardır.

Soluk havası sıcaklığı: Son yıllarda bazı yazarlar soluk havası sıcaklığını, FEV1, FeNO ve balgam ile karşılaştırmış ve astımlı hastalarda enflamasyon belirteci olarak kullanılabilirliğini göstermişlerdir (130-132). Bronşiyal enflamasyon vasküler dilatasyona neden olur, bronşiyal kan akımı artar ve astımlı hastalarda soluk havası sıcaklığı artması olabilir (133, 134). Ancak yapılan çalışmalarda soluk havası sıcaklığı ile FEV1’de düşme arasında ilişki saptanırken astımlı hastalar ve kontrol grubu arasında fark saptanmamıştır. Daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yoğunlaştırılmış soluk havası: Soluk havasının sıvı fazıdır. Soluk havasını dondurarak ölçüm yapan bir yöntemdir (135). Tablo 2.2’de bu yöntemle astımda ölçülen belirteçler gösterilmiştir. Bu yöntemin astım takibinde kullanımı tartışmalıdır (136).

Tablo 2.2. Astımda yoğunlaştırılmış soluk havası ile ölçülebilen en önemli belirteçler.

	Stabil astım	Ataklar	Atopi
PH	Azalır	Azalır	Azalır
H ₂ O ₂	Artar	Artar	-
8-IP	Artar	Artar	-
NO _x	Artar	-	Artar
PGs	TxB ₂ ,PGE ₂ ,LXA ₄ artar	-	-
LTs	LTB ₄ ,Cys LTs artar	Cys LT artar	Cys LT artar
Sitokinler	IL4,IL8,IL17, TNF-a artar	IL5 artar	-

Sonuç olarak; tüm bu yöntemler içinde uyarılmış balgam incelemesi yöntemi hem invaziv olmaması hem de doğrudan hava yolu enflamatuar hücrelerini değerlendirebiliyor olması nedeniyle hava yolu enflamasyonunu değerlendirirken en çok tercih edilen yöntemdir.

2.1.6. Tedavi

Astım tedavisinin uzun dönem hedefleri klinik kontrolün sağlanması, bunun sürdürülmesi ve atak, hava yolu obstrüksiyonu, yan etki risklerinin azaltılmasıdır. İyi bir kontrol için öncelikli olarak doğru tedavi, iyi bir hasta/hekim ilişkisi ve hastanın mevcut risk faktörlerinden uzak durması gerekmektedir (27).

2.1.6.1. Hasta/hekim işbirliği, hasta eğitimi

Eğitim, astımlı hasta ve hekim işbirliğinin en önemli parçasıdır. Hastalar, hastalığın özellikleri, kullanılacak tedavi yöntemi ve kullanılan inhalelerin tekniği, astım kontrolünü güçleştiren tetikleyicilerden uzak durulması konusunda

eğitilmelidir (27). Astım eğitiminin hastalığın kontrolünü arttırdığı gösterilmiştir (137, 138).

2.1.6.2. Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar

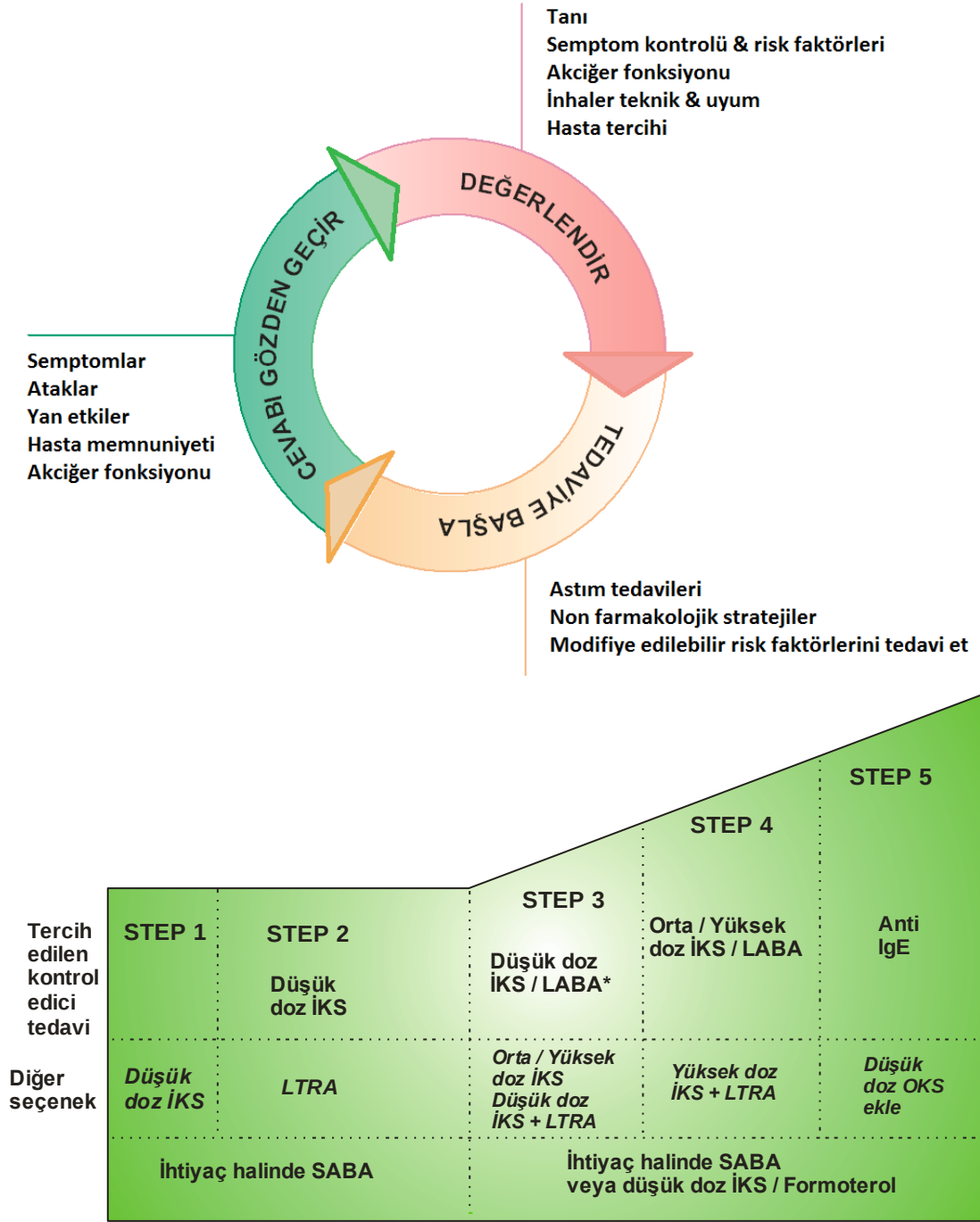
Kontrol edici ilaçlar:

Esas olarak anti-enflamatuar özellikleri nedeniyle astımın kontrol altında tutulmasını sağlamak üzere her gün ve uzun süreli kullanılan ilaçlardır. Bu grupta; sistemik ve inhale kortikosteroidler (İKS), lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA), inhale kortikosteroidler ile birlikte kullanılan uzun etkili inhale β_2 – agonistler (LABA), yavaş salınan teofilin, kromonlar ve anti IgE yer alır. İn hale steroidler günümüzde astım tedavisinde kullanılmakta olan en etkili anti-enflamatuar ilaçlardır (27).

Rahatlatıcı ilaçlar:

Hızla etki ederek bronkokonstrüksiyonu düzelten, belirtileri gideren ve gerektiğinde kullanılan ilaçlardır. Bu grupta hızlı etkili inhale β_2 – agonistler, inhale antikolinergik ilaçlar, kısa etkili i.v. teofilin yer alır (27).

Astım tedavisi, Şekil 2.2’de görüldüğü gibi, astım tedavisinde kullanılan kontrol edici ilaçlar, farmakolojik olmayan yöntemler ve modifiye edilebilir risk faktörleri tedavisi ile başlar ve sonrasında döngü şeklinde tedavi cevabının değerlendirilmesi ile devam eder. Tedavi altındaki hastalar tedavinin yeterliliği ve astım kontrolü açısından değerlendirilmeli, kontrol sağlanamamışsa Şekil 2.2’de görüldüğü gibi öncelikle hastanın tedavi uyumu, inhaler tekniği, komorbid durumlar, risk faktörleri, yanlış tanı olasılığı gözden geçirilmeli herhangi bir kötüleştirici etken yoksa, kontrol sağlanana kadar basamak çıkılmalıdır (27).



Şekil 2.2. Astım tedavisi basamak ve döngü şeması

2.2. Astım fenotipleri

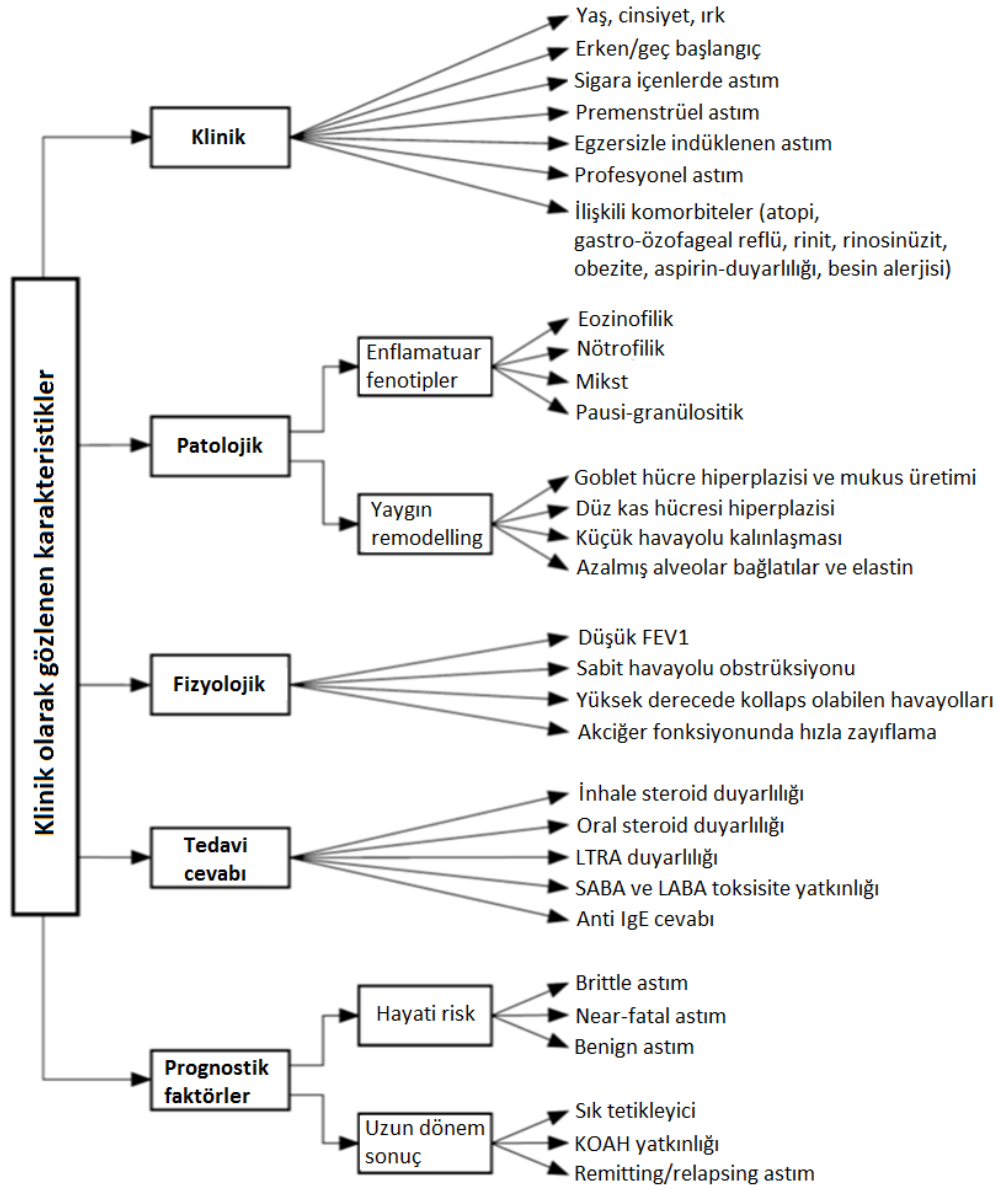
Organizmanın genotip ve çevresel etkileşimler sonucunda ortaya çıkan, görülebilen özelliklerine fenotip denir (139). Hastalık fenotipi klinik olarak gözlemlenebilen karakteristikleri tanımlar.

Son yıllarda astımda, hastaların klinik, demografik ve havayolu enflamasyonu gibi farklı özellikleri dikkate alınarak oluşturulan küme analizlerine dayalı farklı klinik fenotipler tanımlanmıştır (140). Astım, şikayetler ve solunum fonksiyon testi parametreleri kullanılarak şiddetine göre, intermittan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan olarak da sınıflandırılmaktadır (67). Astımın şiddetine göre yapılan sınıflama, yeni tanı almış olguda hastanın tedavisi ile ilgili kararların alındığı ilk değerlendirmede yararlıdır. Ancak bu sınıflama, tedavi almakta olan hastalar için uygun değildir. Tedavi altındaki astımlı bir olguda hastalığın şiddeti, iyi astım kontrolü sağlamak için gerekli olan tedavi yoğunluğuna göre sınıflandırılmalıdır (27)

Astım yıllar öncesinde ekstresek (alerjik) ve intrinsek (alerjik olmayan) olarak sınıflandırılmıştır (141). Ancak her iki sınıflamada Th2 mekanizmaların gösterilmesi ve kortikosteroid cevaplarının her iki grupta da iyi olabilmesi nedeniyle bu sınıflamadan uzaklaşmıştır.

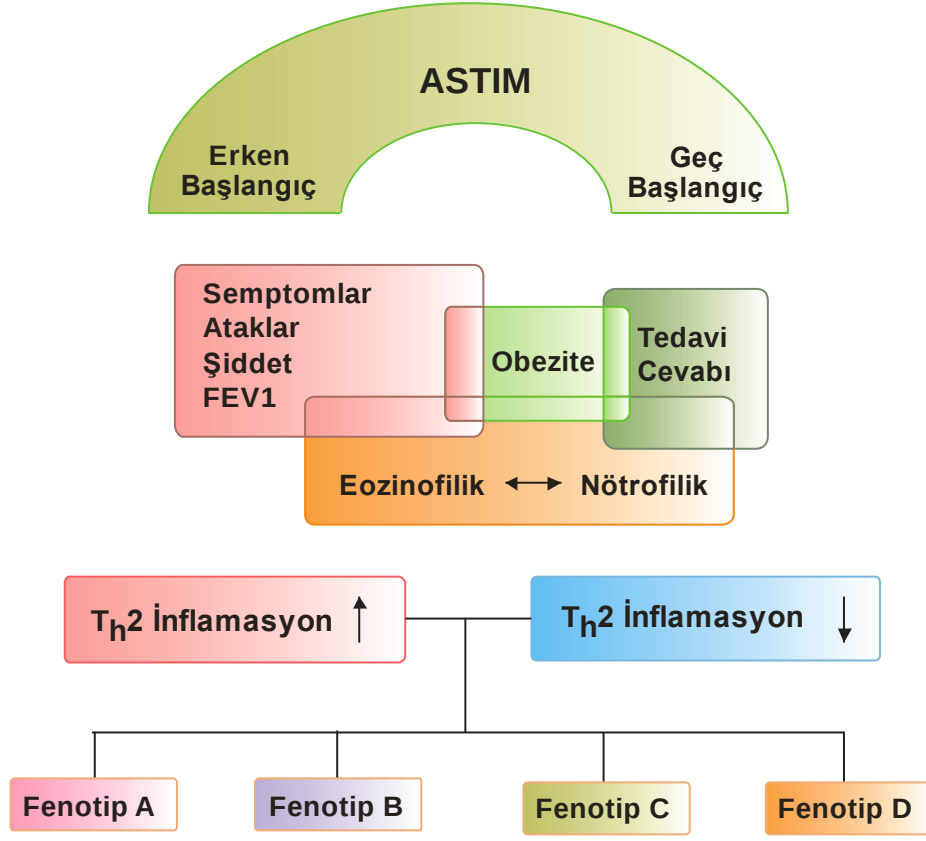
Th2 yüksek astım fenotipi astımlıların %50 kadarının mekanizmasını açıklayabiliyorken diğer %50 kadarında Th2 mekanizmalar gösterilememiştir. Her iki mekanizma varlığında da astım şiddeti hafiften ağıra herhangi bir şiddette olabilir (142)

Astım fenotipleri; klinik karakteristikler, fizyolojik bulgular, tetikleyiciler, enflamatuvar belirteçler ve prognostik faktörler temel alınarak oluşturulabilir (şekil 2.3) (143).



Şekil 2.3. Astım fenotipleri

Gerçek fenotipi tanımlamak için birleştirici-tutarlı doğal hikaye, tutarlı klinik-fizyolojik karakteristikler, biyobelirteçler, genetik ile altta yatan patofizyolojinin tanımlanması ve genel-özümlü tedavilere tahmin edilebilir cevapların olması gerekmektedir (Tablo 2.3) (140). Bu bulgulara dayanarak doğru fenotiplendirme, şekil 2.4'te belirtildiği gibi birçok faktör birarada değerlendirilerek yapılmalıdır.



Şekil 2.4. Astım fenotiplendirme şeması

Tablo 2.3. Astım fenotipleri

Fenotip	Hikaye	Klinik ve fizyolojik sonuçlar	Patofizyoloji ve belirteçler	Genetik	Tedaviye cevap
Erken başlangıçlı alerjik	Erken başlangıç; hafif-ağır	Alerjik belirtiler ve diğer hastalıklar	Spesifik IgE; Th2 sitokinleri; kalın SBM	17q12; Th2 ilişkili genler	Kortikosteroide cevap iyi. Th2 hedef alan tedaviler
Geç başlangıçlı, eozinofilik	Erişkin dönemde başlar. Sıklıkla ağırdır.	Sinüzitler; daha az alerjik	Kortikosteroid dirençli eozinofili, IL-5		IL-5 antikor ve sisteinil lökotrien modifiye edici tedavilerine yanıt var; kortikosteroid dirençli
Egzersizle indüklenen		Hafiftir ve egzersizle tetiklenen intermittandır.	Mast hücre aktivasyonu; Th2 sitokinleri; sisteinil lökotrienler		Sisteinil lökotrien modifiye edici ilaçlara, beta agonistlere ve IL-9 antikorlarına cevap verir.
Obesite ilişkili	Erişkin başlangıçlı	Primer olarak kadınlar etkilenmiştir; çok belirtiatiktir; havayolu aşırı cevabı net değil	Th2 biyobelirteçleri yoktur; oksidatif stres vardır		Kilo kaybına, antioksidanlara ve hormonal tedaviye cevap verir.
Nötrofilik		FEV1 düşük; hava hapsi daha fazla	Balgam nötrofilisi; TH17 yolakları; IL-8		Makrolid antibiyotiklere muhtemelen cevap verir.

2.2.1. Havayolu enflamatuvar hücrelerine göre astım fenotipleri

Astım heterojen bir hastalıktır ve son yıllarda havayolu enflamatuvar hücrelerine göre astım fenotipleri oluşturulmaktadır. Balgam hücrelerinin değerlendirilmesi sonucunda baskın olan hücre tipine göre eozinofilik, nötrofilik, mikst sellüler ve pausigranulositik olmak üzere 4 patolojik fenotip tanımlanabilir (144, 145). Eozinofilik enflamasyon baskın değilse veya hem eozinofilik, hem nötrofilik enflamasyon birarada ise (mixed sellülarite) astımın daha şiddetli olduğu gösterilmiştir (112, 146).

Eozinofilik astım: Balgam değeriendirilmesinde eozinofil oranının %1 ila %3 oranlarından daha yüksek olması durumunda eozinofilik astımdan bahsedilmektedir (147). Balgamın astımda enflamatuvar fenotipleri belirlemek için kullanılmasının bazı kısıtlamaları vardır. Çocuklarda enflamatuvar fenotipler stabil değildir (148) ve eozinofillerin gösterilebilmesi için 3 kez balgam incelemesi gereklidir (149).

Eozinofilik astım erken başlangıçlı, atopik ve steroide iyi yanıt veren bir fenotipte olabileceği gibi, geç başlangıçlı, daha az atopik, steroide iyi yanıt veren ya da vermeyen fenotipte olabilir (150). Balgam eozinofili değeriendirilmesi İKS tedavisine cevapta kullanılmasının yanı sıra anti IL-5 tedavisine yanıt için de kullanılmaktadır (151).

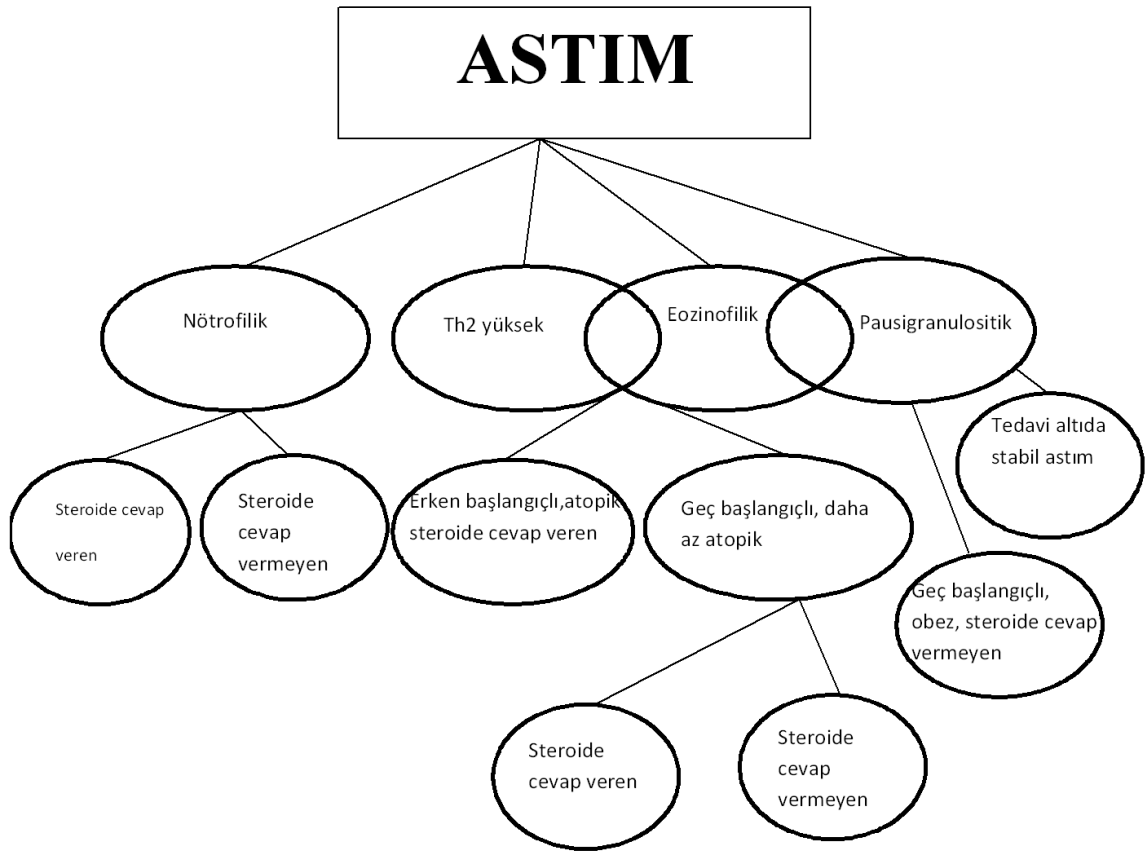
Nötrofilik astım: Balgam incelemesi sonucunda nötrofilik astım tanımının yapılabilmesi için balgam nötrofil oranlarının eşik değeri, eozinofilik balgamdaki kadar iyi tanımlanmamıştır. Eşik değeri olarak genellikle %40-60 arasındaki değeriiler kullanılmaktadır (112, 152). Kortikosteroid tedavisinin nötrofil yaşam süresini uzatması (153) ve pasif veya aktif sigara içiciliğinin nötrofilik enflamasyonu arttırması (154) nedeniyle astım patogeneğinde balgam ve periferik nötrofilinin etkisini göstermek oldukça zordur. Balgam nötrofilisi balgam eozinofilisine göre daha az stabildir (149).

Havayolu nötrofilisinin mekanizması net değildir. Th-1 hücreler rol oynayabilir (155) ve Th-17 immünitesi bazı ağır astım vakalarında gösterilmiştir (156). Kortikosteroid tedavisinin etkinliği Th-1 ve Th-17 immünitesinin rol oynadığı fenotiplerde daha azdır (157). Havayolu nötrofilisinin artışı FEV1 düşüklüğü ile ilişkili iken metakolin cevabı ile ilişkili değildir (158). Nötrofilik havayolu enflamasyonu olan, İKS tedavisine iyi yanıt vermeyen hafif-orta astım fenotipi tanımlanmıştır (159). Nötrofilik havayolu enflamasyonu olan astımlıların daha az atopik ve daha fazla solunum yolu enfeksiyonu geçiren hastalar olduğu düşünülmektedir (160). Sistemik enflamasyon belirteçleri olan CRP ve IL-6 seviyeleri nötrofilik astımla ilişkili bulunmuştur (161). Nötrofilik astımda IL-1 yolağında ve TNF- α /TNF- β yolaklarında artış mevcuttur (162). Eozinofilik astımdan farklı olarak nötrofilik astımda nötrofilleri odaklayan ilaçlar daha azdır. TNF- α gibi

sitokinleri hedefleyen tedaviler FEV1’de düşmeyi sağlamadığı ve ağır atakları azaltmadığı gibi yan etki açısından da güvenilir değildir (163). Makrolid antibiyotikler havayolu nötrofilisini azaltmaktadır ve özellikle nötrofilik havayolu enflamasyonu olan popülasyonda tedavide kullanılabilir (164, 165). Son zamanlarda nötrofilleri hedefleyen CXCR2 reseptör antagonist tedavisinin ağır astımlılarda balgam nötrofillerini azalttığı gösterilmiştir ancak bu tedavinin klinik etkileri henüz iyi tanımlanmamıştır (166).

Pausigranulositik astım: Balgam hücre profili incelemesinde eozinofilik hücre oranının $<3\%$, nötrofilik hücre oranının $<40\%$ olmasına pausigranulositik enflamasyon denir. Balgam incelemelerinde, 1/3 oranında balgamın tekrarlayan değerlendirmelerde eozinofilik olduğu görülmüştür (148). Bunun yanı sıra 50% oranında pausigranulositik balgamın tekrarlayan değerlendirmelerde değişmediği görülmüştür (149). Pausigranulositik astım fenotipi klinik olarak eozinofilik astım fenotipine benzemektedir (144). Steroid tedavisine daha az yanıt verir ve steroid tedavisinin azaltılmasından fayda görür (167). Stabil astımlı çocuk ve erişkinlerde en çok saptanan enflamatuar fenotiptir (145). En doğru pausigranulositik astım fenotip tanımlaması obez, erişkin başlangıçlı astım için söz konusudur (168). Tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi için bu fenotipin daha iyi tanımlanması gerekir. Erişkin başlangıçlı obez astım klinik grubunda bariatrik cerrahiler astım kontrolünü arttırmakta, yaşam kalitesini iyileştirmektedir (168).

Th2 ilişkili astım: Th2 yüksek astım fenotipi, solunum yolu dokularında IL-5, IL-13’ün daha fazla ekspresyonu ve eozinofil ve mast hücrelerinin daha fazla olması ile karakterizedir. Hastalık genelde erken başlangıçlıdır, atopi sıklığı daha fazladır ve bazal membran kalınlaşması daha sıktır. Sıklıkla eozinofilik enflamasyon görülür (169, 170). Th2 yüksek astım fenotipi İKS tedavisine ve Th2 hedefli tedavilere iyi yanıt veren fenotiptir (169). Tedaviye iyi yanıt vermeyen bir grup da vardır bu grupta anti IL-5, IL-4/13 tedavilerine yanıt görülür (171). Egzersizle indüklenen astım da Th2 yüksek astım fenotipi içindedir ve mast hücrelerinden salgılanan IL-9 bu fenotipte artmıştır (172). Periostin, FeNO ve kan eozinofilleri Th2 enflamasyonun belirteçleridir ve bu belirteçlerdeki yükseklik anti-IgE tedavisine cevabın daha iyi olacağını gösterir (173). Şekil 2.5’de astımın enflamatuar fenotipleri şematize edilmiştir.



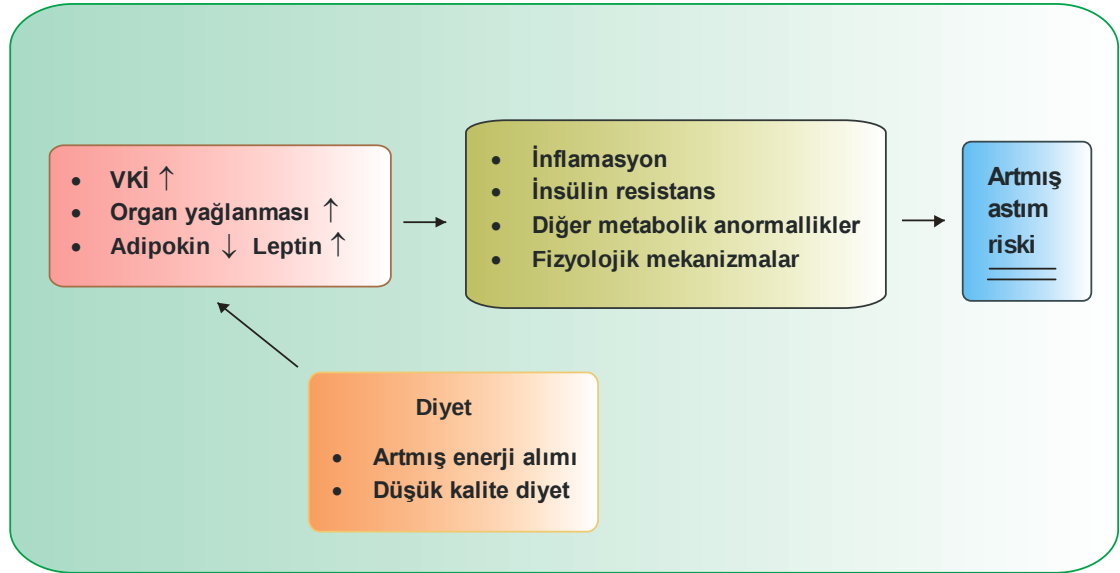
Şekil 2.5. Astım enflamatuvar fenotipleri

Ayrı astım fenotiplerinin tanımlanması, hedefe yönelik, kişiye özgü ve daha başarılı astım tedavilerinin geliştirilmesi konusunda önemli ilerlemeler kaydetmektedir.

2.3. Astım ve obezite

Astım ve obezite yaygınlığı son 20 yıldır artış göstermektedir, ekonomik olarak gelişmiş bölgelerdeki çocuklarda en sık görülen kronik hastalıklardır (10). Astım ve obezite yaygınlığındaki birbirine paralel artışlar bu iki hastalığın birbirine bağlı iki durum olduğunu düşündürmüştür. Araştırmalarda astım ve obezite ilişkisi gösterilmeye çalışılmıştır. Genetik olarak bakıldığında; beta2 adrenerejik reseptör, D vitamini reseptörü, leptin, protein kinaz C ve TNF- α gibi molekülleri kodlayan genlerin hem astım hem obezite gelişiminde rol aldığı gösterilmiştir (174). Obezitenin, akciğer mekanikleri üzerine olan etkisi, sistemik enflamasyona etkisi ve

leptin, adiponektin gibi hormonal etkileri, gastro-özefageal reflü (GÖR) ve “Obstruktif uyku apne sendromu” (OSAS) gibi komorbid durumların etkisi neticesinde astıma neden olabildiği düşünülmektedir (34). Obezite, astım belirti kontrolünü azaltmaktadır, astım gelişimini ve hastaneye yatışları arttırmaktadır (175). Obez astımlı çocuklar inhale kortikosteroid tedavisine daha az yanıt verir, bu çocukların astımdan dolayı acil başvuruları ve hastaneye yatışları daha fazladır (176). Obezite özellikle çocuklarda ve kadınlarda atopi gelişmesine katkı sağlamaktadır (177). Son yıllarda epidemiyolojik ve klinik çalışmalar obezitenin, astım riskini, fenotipini ve prognozunu modifiye ettiğini desteklemektedir. Şekil 2.6’da obezite astım ilişkisi şematize edilmiştir.



Şekil 2.6. Obezite astım ilişkisi

2.3.1. Fizyolojik mekanizmalar

Obezitenin akciğer mekaniklerini değiştirdiği düşünülmektedir. Obez olan astımlılarda, hava yolu enflamasyonunda herhangi bir değişiklik olmadan solunum sıkıntısı görülebilir. Obezitede FEV1, FVC, solunum sistemi kompliyansı, akciğer volümleri, periferik hava yolu boyutu, hava yolu aşırı cevabında dalgalanmalar görülür (178, 179). Solunum sistemi kompliyansındaki azalma ile birlikte hava

akımlarında azalmalar görülür. Obezlerde artmış olan yumuşak doku, göğüs duvarı yağ infiltrasyonu ve artmış pulmoner kan akımı göğüs kafesine baskı yapar (180-182). Pulmoner fizyolojideki bu değişiklikler obezlerin neredeyse kapanan hacimlerde nefes almasına neden olur (183). Düşük tidal volüm, yüksek solunum hızına yol açar (184). Obezlerde özellikle ekspiratuvar rezerv volüm ve fonksiyonel rezidüel kapasite gibi akciğer volümleri düşüktür (178, 185). Akciğer volümlerindeki bu düşüklük periferik hava yollarının çaplarındaki düşüklük ile ilişkilidir (186). Bu durum hava yolu düz kas yapısını bozar ve hava yolu obstrüksiyonu ve BHR’de artış meydana gelir (187).

2.3.2. Enflamatuvar mekanizmalar

Havayolu enflamasyonu: Obezite, hava yolu enflamasyonu ve astım arasındaki ilişkiyi açıklarken obezitede enflamasyonun temel mediyatörü olan leptin üzerinde durulmaktadır. Leptin T hücre proliferasyonunu, aktivasyonunu, monosit, makrofaj aktivasyonunu ve anjiogenezisi başlatır(188). Leptin; lipofibroblastların normal fibroblastlara dönüşümü ve pulmoner sürfaktan fosfolipid sentezi için kritik bir mediatördür ve normal akciğer gelişimi için önemlidir (189). Farelerde ekzojen leptinin obeziteden bağımsız olarak alerjik hava yolu cevaplarını düzenlediği gösterilmiştir. Shore ve ark. ovalbumin ile sensitize zayıf farelere leptin ve salini subkutan olarak infüze etmişler ve leptin infüze edilen grupta “inhale ova challenge” sonrası hava yolu aşırı cevabında ve serum IgE’de artma olduğunu göstermişlerdir. Bronkoalveoler lavaj sıvısına ve akciğer dokusuna infüze ettiklerinde ise herhangi bir etki gözlemlenmemişlerdir (190). Obezite ve artmış hava yolu enflamasyonu arasındaki ilişki sadece leptine bağlanamaz. Leptin-eksik obez farelerde artmış hava yolu immün cevabı gösterilmiştir. Zayıf ve obez farelere ozon ile “challenge” sonrasında hava yolu aşırı cevabı ve hava yolu enflamasyonu değerlendirilmiş ve obez farelerde zayıf farelere göre hava yolu aşırı cevabında belirgin artış gözlenmiştir. BAL’da eotaxin artmış olarak gözlenmiştir. Ayrıca, BAL’da IL-6 ve nötrofil kemoatraktanında artış gösterilmiştir ve Th1 enflamatuvar fenotip olarak yorumlanmıştır (191). Tüm bunların yanında klinik çalışmalarda erişkinlerde; obezitenin astımda, hava yolu enflamasyonu üzerine etkisi çelişkilidir ve erişkin ve çocuklarda obezitenin hava yolu enflamasyonunu arttırdığı gösterilememiştir (192).

Astımlı ve astımlı olmayan obezlerde balgam eozinofil oranı astımlı grupta yüksektir ancak VKİ ve balgam eozinofil arasında ilişki yoktur (193). Yağ dokusu astım ve hava yolu akımı limitasyonu ile ilişkili iken FeNO ile ilişkili değildir (194).

Sistemik enflamasyon: Fazla kilolu ve obezlerde görülen sistemik enflamasyonun astımı tetikleyebileceği belirtilmektedir (34, 195). Obezlerde serumda pro-enflamatuar proteinler olan yüksek sensitif C reaktif protein (hs-CRP) (196-199), kompleman faktör 3 (C3) (197, 200-202), kompleman faktör 4(C4) (197, 201, 202) konsantrasyonları artmıştır. Yağ dokusundan salgılanan C3 kompleman sistemini aktive eder (203). Astımın etiyolojisinde kompleman sistemi de rol oynamaktadır (13, 14). Erişkin ve çocuk astımlılarda astımlı olmayanlara göre hs-CRP konsantrasyonları daha yüksektir (204-209). Çocuklarda VKİ ve serum CRP konsantrasyonları astım şiddeti ile ilişkilidir (205). Ayrıca çocuklarda serum C3 konsantrasyonundaki artış VKİ’nden bağımsız olarak astım belirti sıklığını arttırmaktadır (210).

2.3.3. Astım obezite klinik

Obez astımlıların astım belirtileri daha fazladır, yaşam kaliteleri daha kötüdür, acil başvuruları daha fazladır ve astım şiddetleri daha ağırdır. Bu nedenlerle obez astımlılarda yaşam kalitesi düşmüştür (211-213). Astımlı çocuklarda VKİ ve okula devamsızlık, acil başvurusu, kortikosteroid gereksinimi, hastaneye yatışlar gibi astım kontrol belirteçleri arasında ilişki gösterilememiştir. Vücut kitle indeksi ve bronkodilatör reversibilitesi arasında ters ilişki gösterilmiş ancak metakolinle hava yolu aşırı cevabı üzerinde etki gösterilememiştir. Ayrıca VKİ’nin eozinofil, total IgE konsantrasyonları üzerine de etkisi gösterilememiştir (214). En son küme analizlerinde obez astım fenotipi; artmış belirti sıklığı ve azalmış hava yolu eozinofilik enflamasyonu olan, erişkin dönemde başlayan, kadın cinsiyette daha fazla görülen ve İKS’ye daha az yanıt veren fenotip olarak tanımlanmaktadır (26). Çocuk ve erişkinlerde obezite kortikosteroid cevapsızlığına katkı sağlamaktadır (176, 215). Cerrahi olmayan prosedürlerle vücut ağırlığında yaklaşık %10’luk kayıpla astımda klinik iyileşme gösterilmiştir (216, 217). Tablo 2.4’te obezite ilişkili astım fenotipinin başlıca özellikleri özetlenmiştir.

Tablo 2.4. Obezite ilişkili astım fenotipinin özellikleri (10)

Değişken akciğer hacimleri (ERV ve FRC) vardır ve morbid obezlerde TLC’de muhtemel azalma görülür.
Egzersizde “Work of breathing” artarken tidal volüm artmaz.
Astım kliniği ve AHR ölçümleri arasında zayıf ilişki vardır.
Atopi ile ilişki yoktur ya da zayıftır.
Sistemik enflamasyon artmıştır ve hava yolu enflamasyonu daha az eozinofiliktir.
Astım kontrolü daha zordur
Astım tedavilerine özellikle inhale kortikosteroidlere yanıt daha azdır
Kilo kaybı sonrası astım kliniğinde düzelme olurken hava yolu enflamasyonu ve AHR’de değişme olmaz ya da çok az olur.

2.3.4. D vitamini, astım ve obezite ilişkisi

Son yıllarda insanların daha çok kapalı ortamlarda zaman geçirmeye meyilli olmaları, güneşe maruziyetin daha az olması ve alınan gıdaların D vitamini yönünden yetersiz olması ile birlikte astım yaygınlığında artış olması nedeni ile D vitamini eksikliğinin astımda rolü olduğu düşünülmüş ve sıkça çalışılmaya başlanmıştır (15). D vitamininin antimikrobiyal peptid üretimine neden olması neticesinde virüs, bakteri ve mantarları öldürme özelliğiyle doğal immün sistemde rolü olduğu bilinmektedir (16). D vitamini eksikliğinde solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlık olduğu saptanmıştır (17, 18). Bu yatkınlığın astımlı çocuklarda daha fazla olduğu gösterilmiştir (19). Ayrıca çocuklarda astım ataklarının en sık nedeninin solunum yolu enfeksiyonları olduğu bilinmektedir (20, 21). D vitamini takviyesi sonrasında solunum yolu enfeksiyonlarının sıklığının azaldığı gösterilmiştir (22). Bunun yanı sıra D vitamini düşük olan çocuklarda daha fazla inhale kortikosteroid kullanımı ihtiyacı olduğu gösterilmiş (23) ve steroid dirençli astımlı hastalarda D vitamini takviyesi ile birlikte inhale steroid tedavi cevabının arttığı saptanmıştır (24).

Obezlerde D vitamininin daha düşük olduğu, VKİ ile D vitamini arasında doğrusal ve ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (25). D vitamininin obezlerde yağ dokusunda fazlaca tutulmuş olması nedeniyle dolaşımda daha düşük ölçülmüş olabileceği düşünülmektedir (218). Ayrıca obezler, D vitamininden zengin gıdaları daha az tüketmektedirler ve hareketsiz yaşam tarzlarından dolayı güneşe daha az maruz kalmaktadırlar (219). Obez astım fenotipinde, astım belirtilerinin daha fazla olması ve steroide cevabının daha kötü olmasının (26) nedeninin D vitamininin belirtilen bu mekanizmalarıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Şubat 2012-Aralık 2014 tarihleri arasında Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji E.A.H Çocuk Alerji Kliniği'nde astım tanısı ile izlenen 6-18 yaş aralığındaki hastalar alındı. Kontrol grubuna, Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde obezite nedeni ile izlenen ve Sağlam Çocuk Poliklinikleri'ne başvuran kronik hastalığı olmayan gönüllüler alındı. Çalışma için Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı (Ek-1) ve çalışmaya katılan çocuklardan ve çocukların ailelerinden bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (Ek-2) alındı.

3.1.Olgu seçimi

Hastalara astım tanısı “Global Initiative for Asthma (GINA)” rehberine göre koyuldu. Çalışmaya dahil olan çocukların vücut ağırlıkları 100 gr'a duyarlı, en az 2 kg en çok 200 kg ölçüm yapabilen baskül (Barimed, SC-105), boyları 0,1 cm hassasiyetinde ölçüm yapan (Ayrton stadiometer, Model S100; Ayrton Corp., Prior Lake MN) duvara monte boy ölçer ile ölçüldü. Ağırlık ölçümü sırasında kalın giysiler ve ayakkabılar, boy ölçümü sırasında da ayakkabılar çıkartıldı. Olguların boy ve vücut ağırlığı ile VKİ yüzdelerini değerlendirmek için Neyzi ve ark. (220) tarafından 2-18 yaş arası Türk çocukları için yaşa ve cinse göre belirlenen VKİ yüzdeleri kullanıldı. Vücut kitle indeksi %95 percentil ve üzerinde olan olgular obez kabul edildi. Vücut kitle indeksi %95 percentilin altında olan hastalar ise non-obez olarak kabul edildi.

Non-obez astım (NOA), obez astım (OA), obez kontrol (OK) ve non-obez kontrol (NOK) olmak üzere 4 grup oluşturuldu.

Dahil olma ve olmama kriterleri:

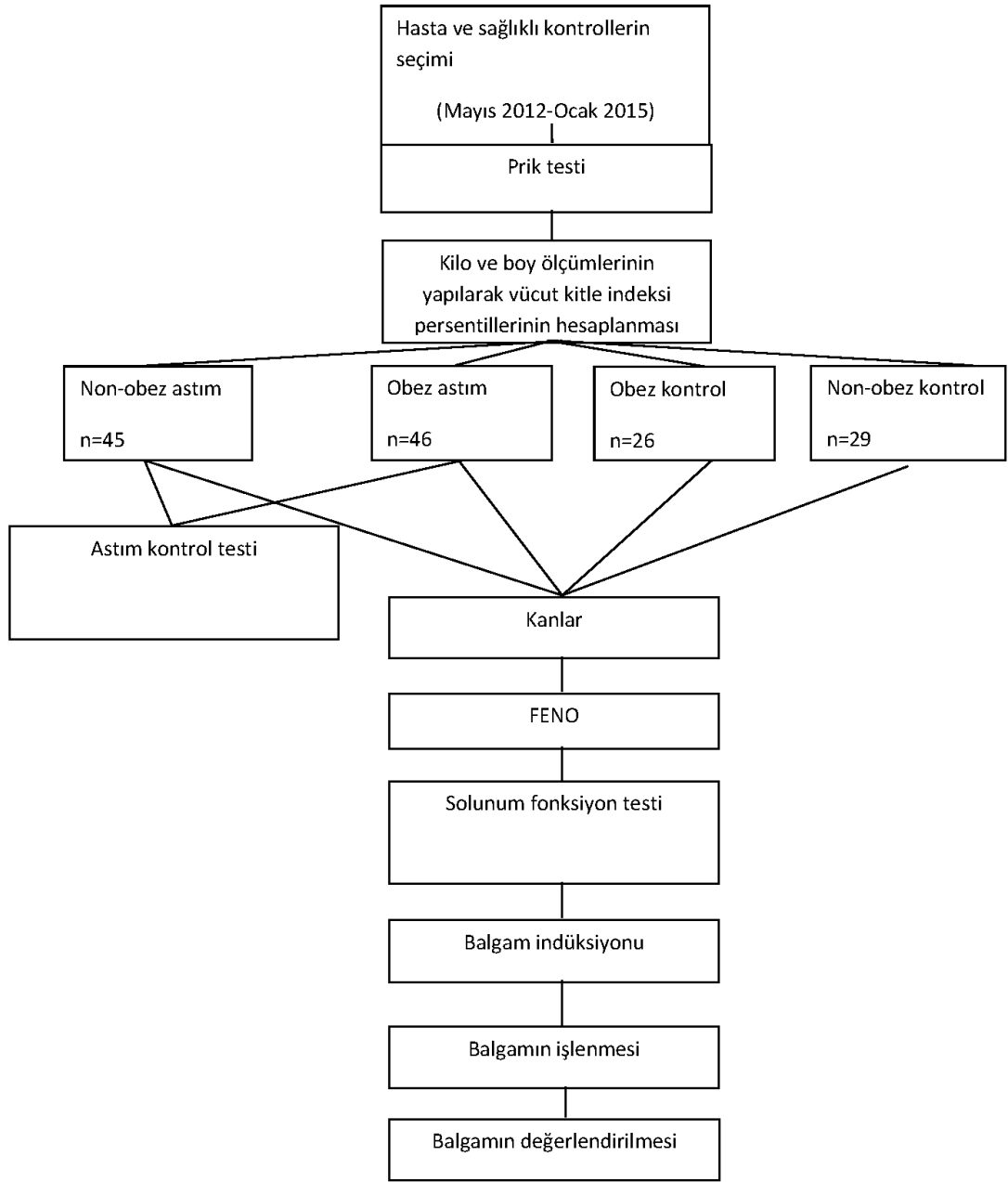
- Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamış olmak.
- 6-18 yaş aralığında olmak.

- Astım grubu için en az 1 yıldır astım tanısıyla takip ediliyor olması ve/veya en az 1 yıldır astım belirtileri olması.
- Obez grubu için VKİ 95 percentilin üstünde, non-obez grup için ise 95 percentilin altında olması
- Solunum fonksiyon testi yapabiliyor olması.
- Son 4 haftada enfeksiyon geçirmemiş olması.
- Son 4 haftada sistemik steroid tedavisi almamış olması.
- Solunum fonksiyon testinde FEV1 değerinin %70'in üzerinde olması

Astım grubu için astım, atopik dermatit ve alerjik rinit dışında kronik hastalığı olmaması, kontrol grubu için ise tamamen sağlıklı olması atopinin ve vizing öyküsünün olmaması.

3.2. Çalışma protokolü

Çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan hasta ve kontrollere çalışma için hazırlanmış form dolduruldu. Yukarıda belirtildiği gibi hasta ve kontrollerin boy ve kiloları ölçülerek VKİ persentillerine göre obez ve obez olmayan gruba ayrıldı. Solunum havasındaki Nitrik oksit (FENO) ölçümü yapıldıktan sonra solunum fonksiyon testleri yapıldı ve balgam indüksiyonu yapılarak balgam alındı. Özellikle kontroller atopisi olmayan gruptan seçileceği için bu gruplara tüm bu testlerden önce deri prik testleri yapıldı. Şekil 3.1'de çalışma protokolü özetlenmiştir.



Şekil 3.1. Çalışma protokolü

3.3. Astım kontrol testi:

Olgulara, astımının kontrol düzeyini belirlemek için, AKT uygulandı. Bunun için 6-11 yaş arasındaki çocuklara “4-11” yaş grubu için düzenlenmiş astım kontrol anketi uygulanırken 12 ve 12 yaşından büyük hastalar için o yaş grubu için

hazırlanmış AKT anketleri kullanıldı. Astım kontrol testi astımı yeterince kontrol altına alınamamış çocukları tanımlayan astım kontrol anketidir (Ek-5). Altı ve 11 yaş arasındaki çocuklar dört soruya cevap verirken anne ve babalar üç soruya cevap verdiler. Anketin cevaplanması sırasında 6-11 yaş arasındaki çocuklar soruları üzgün bir suratla gülümseyen bir surat arasında değişen cevap skalasını kullanarak cevapladı. On iki yaş ve üzerindeki çocuklar beş soruluk AKT anketini cevapladılar. Astım kontrol testi her bir soru için 1-5 arasında bir skalayla skorlandı. Toplam puanı 19 ve altında olan olguların astımı kötü kontrollü, 19 puanın üstündeki olguların astımı ise iyi kontrollü olarak değerlendirildi.

3.4. Prik testler

Prik testi, en sık görülen 11 genel solunum yolu alerjisi (Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae, çayır, ağaç, hububat ve yabani ot polenleri, kedi, köpek, Alternaria, Cladosporium, hamamböceği) kullanılarak yapıldı (Laboratoire Stallergenes, France). Hastaların işlem öncesi en az bir hafta içerisinde deri testi cevabını etkileyebilecek antihistaminik veya benzeri ilaçları almamalarına dikkat edildi. Alerjen ekstraktları hastaların ön kol volar yüzüne stallerpoint ile koyuldu. Negatif kontrol olarak teomin, pozitif kontrol olarak histamin (10 mg/ml) kullanıldı. Test 15-20 dk sonra değerlendirildi. Endurasyonun negatif kontrolden en az 3 mm daha büyük olması durumunda test pozitif olarak değerlendirildi (221).

3.5. Kanların alınması ve değerlendirilmesi

On iki saatlik açlık sonrasında periferik kan alınarak; tam kan sayımı, açlık kan şekeri, açlık insülini, lipid profili, C-reaktif protein, compleman 3, compleman 4, total IgE ölçümleri yapıldı. Daha sonra sitokin düzeylerinin ölçülmesi için serum ayrılarak -80 derecede saklandı.

Trigliserid yüksekliği çocuklara göre uyarlanmış modifiye DSÖ kriterlerine göre 10 yaşın altındaki çocuklar için 105 mg/dl'nin üzerinde olması 10 yaş ve üstü çocuklar için 136 mg/dl'nin üzerinde olması olarak tanımlandı. HDL'nin düşük olması ise tüm yaş gruplarında HDL seviyesinin 35 mg/dl'nin altında olması olarak

tanımlandı. Bozulmuş açlık glukozu ise açlık kan şekerinin 100 mg/dl'nin üzerinde olması olarak tanımlandı.

3.6. Ekshale solunum havasında nitrik oksit ölçümü (FENO)

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

3.7. Solunum Fonksiyon Testleri

Solunum fonksiyon testi ölçümleri MIR via del Maggiolino 125 00155 (ITALY) marka akım duyarlı spirometri ile yapıldı. FEV1 (%), FVC (%), FEV1/FVC (%), FEF₂₅₋₇₅ (%) değerleri alındı. Ölçüm olgular istirahatte iken en az üç kez yapıldı ve en iyi sonuç değerlendirmeye alındı. FEV1 değeri beklenenin %70 ve altında olan hastalar değerlendirmeye alınmadı. Kısa etkili β 2-agonist inhalasyonundan 15 dk sonra tekrar solunum fonksiyon testi yapıldı. FEV1 deki % değişkenlik ve volümdeki değişkenlik kaydedildi.

3.8. Uyarılmış balgam analizi

3.8.1. Gerekli Malzeme ve Gereçler

- Steril salin solüsyonu %3
- Ultrasonik nebulizatör (1ml/dk)
- Spirometre
- Resüsitasyon için gerekli olan malzemeler ve ilaçlar
- Santrifüj - sitosantrifüj
- 48 μ m kalınlığında naylon ağ

- Falcon tüpleri
- Ependorf tüpleri
- Otomatik pipetler ve pipet uçları
- Thoma lamı
- Lam
- Dithiothreitol (DTT)
- “Phosphate buffered saline” (PBS)

3.8.2. Balgam uyarılması (222)

- Hastaya işlem ile ilgili bilgi verildi.
- Bronkodilatör öncesi FEV1 değerleri ölçüldü.
- Hastalara 200-400 µg salbutamol (Ventolin™, GSK, UK) inhale ettirildi.
- Bronkodilatörden 15 dk sonra sonra FEV1 değeri ölçüldü. Bronkodilatör sonrası FEV1> %70 (beklenenin) olanlara işlem uygulandı.
- Ultrasonik nebulizatöre (NEBTIME UN-600, Japan) %3'lük NaCl konularak indüksiyona başlandı. Hastaya maske ile nebul uygulandı.
- İndüksiyon işlemi onar dakikalık sürelerle uygulandı.
- Her indüksiyon süresinin sonunda FEV1 değeri ölçüldü. FEV1 değerinde %20 veya üzeri düşüş izlendiğinde işleme son verildi.
- Her indüksiyon sonrası hastalardan ağızlarını su ile çalkalayarak boşaltmaları sonrasında da öksürerek balgam çıkarmaları istendi. Üçüncü kez indüksiyon denemesinden sonra balgam çıkartamayan hastalarda işleme son verildi.

3.8.3. Balgam İşlenmesi

İndükte balgam örneğinden en iyi sonucun elde edilebilmesi için örnek alındıktan hemen sonra incelenmeye alındı (223). İndükte balgam aşağıdaki basamaklar uygulanarak hazırlandı (224).

1. Balgam ayrıldı.
2. Ayrılan balgam tartıldı (Denver Instrument, SI-234, Japan, Max 230 g, d=0.1 mg) ve 4xvolüm %0.1 DTT ile inkübe edildi.
3. Pasteur pipeti ile yavaşça aspire edildi ve 15 sn vortekslendi.
4. 15 dk karıştırıldı
5. DTT'ye eşit volümde "Dulbecco's phosphate buffered saline" (D-PBS) ile karıştırıldı.
6. 5 dk çalkalandı.
7. 48 mm naylon gazlı bezden filtre edildi.
8. 10 dk 790 rpm'de santrifüj (NÜVE NF 800, Belgium) edildi.
9. Supernatant kısım aspire edilerek Eppendorf tüplere alındı. Üzerine hasta ismi, protokolü ve tarih yazılarak daha sonradan sitokinlerin çalışılması için -80°C'de saklandı (Sanyo freezer MDF-U5186S, Japan).
10. Kalan sediment D-PBS ile karıştırıldı.
11. Thoma lamı ile total hücre sayıldı.
12. "Trypan blue exclusion" yöntemi ile canlılık değerlendirildi.
13. Hücre süspansiyonu 1×10^6 hücre/ml olacak şekilde hazırlandı.
14. Santrifüj kabına 75 µl hücre süspansiyonu konup 6 dk 450 rpm'de santrifüj ettikten sonra sitospin hazırlandı.
14. Havada kurutuldu, fikse edildi.
15. May Grünwald Gieamsa (MGG) boyası ile boyandı.
16. 400 hücre sayıldı, hücre dağılımı yapıldı.

3.8.4. Hücre sayımının değerlendirilmesi

Sitospin preparatlarda hücre sayımları, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü uzman doktoru tarafından tek kör olarak, her bir lamda en az 400 nonepitelyal hücre sayılarak

yapıldı. Makrofaj, nötrofil, eozinofil ve lenfosit oranları, ışık mikroskopisinde (x400) incelenerek total hücre sayısına göre hesaplandı. Balgam eozinofil oranı ≥ 3 olması durumunda eozinofilik balgam, balgam nötrofil oranının ≥ 40 olması durumunda nötrofilik balgam olarak değerlendirildi. Balgam eozinofil oranı < 3 ve nötrofil < 40 olması durumunda paucigranulositik balgam, hem eozinofil oranının ≥ 3 olması hem de balgam nötrofil oranının ≥ 40 olması durumunda ise mikst sellüler balgam olarak değerlendirildi.

3.9. İstatistiksel analiz

Bu çalışma kesitsel tanımlayıcı bir çalışmadır. Çalışmada obezitenin hava yolu enflamasyonu üzerine etkisi araştırılmıştır. Ayrıca hastaların sistemik enflamasyon belirteçleri ile hava yolu enflamasyonu arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Verilerin özetlenmesinde, her bir grup için elde edilen ortanca ve çeyrekler arası interval değerleri kullanıldı. İki'den fazla grup arasındaki karşılaştırmalar Kruskal Wallis Varyans Analizi ve ANOVA test kullanılarak yapıldı. Değişkenler arasındaki korelasyonlar Spearman's rho korelasyon katsayısı ile incelendi. Eldeki veriler için parametrik test varsayımlarından olan normallik ve varyansların homojenliği varsayımları sağlanmadığı için grup karşılaştırmalarında ve korelasyon analizinde parametrik olmayan yöntemler kullanıldı. Dört grup karşılaştırması yapılırken anlamlılık düzeyi $p=0.05$ olarak alındı. Daha sonra anlamlı çıktığında ise bu farkın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için ikili karşılaştırmalar yapıldı. Sonrasında yapılan ikili karşılaştırmalarda $p=0.0125$ olarak alındı. İki grup karşılaştırmalarında Mann Witney U test, Student T test kullanıldı. Veri girişi ve istatistiksel analizler SPSS v. 20 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik bulgular

Çalışmada 45 non-obez astım, 46 obez astım, 26 obez kontrol ve 29 non-obez kontrol olgusu incelendi. Hastaların gruplara göre dağılımı şekil 4.1’de gösterildi. Çalışma grupları 6-18 yaşları arasında ve 73 erkek ve 73 kızıdan oluşturuldu. Olguların yaş dağılımları ve evde sigara kullanımı açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı. Astım obez grubunda obez kontrol ve non-obez kontrol grubuna göre daha fazla erkek olgu vardı (sırasıyla $p=0.012$ ve $p=0.009$). Astım olan gruplarda (non-obez astım ve obez astım) astım kontrol düzeyleri, almakta oldukları tedaviler ve atopi açısından farklılık saptanmadı. Non-obez kontrol grubunda non-obez astım ve obez astım grubuna göre ailede alerjik hastalık varlığı daha düşüktü (sırasıyla $p=0.001$ ve $p<0.001$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Demografik özelliklerin karşılaştırma tablosu

	Non-obez astım n=45	Obez astım n=46	Obez kontrol n=26	Non-obez kontrol n=29	p
Yaş ortanca (%25-%75)	13.1(11.3-14.3)	11.5 (9-13.4)	12.8 (10.8-14.6)	11.3 (8.4-14.5)	0.123
Cinsiyet Erkek (%)	24 (53.3)	30 (65.2)	9 (34.6)	10 (34.5)	0.02*
Uygun balgam örneği alınabilme (%)	27 (60)	21 (45.7)	18 (69.2)	10 (34.5)	0.035**
Alerjik rinit (%)	19 (43.2)	22 (48.9)	0	0	0.594
Atopi varlığı (%)	18 (40)	16 (34.8)	0	0	0.612
Ailede alerjik hastalık varlığı (%)	16 (36.4)	27 (58.7)	9 (34.6)	2 (6.9)	<0.001***
Ev içi sigara kullanımı (%)	18 (40.9)	12 (26.1)	14 (53.8)	14 (48.3)	0.085
Astım kontrollü (%)	30 (68.2)	32 (69.6)	-	-	0.88
İnhale kortikosteroid dozu BED µg/gün, ortanca (%25-%75)	400 (400-400)	400 (300-400)			0.758
IKS, n(%)	23 (57.5)	17 (42.5)			0.144
LABA,n (%)	5 (50)	5 (50)			0.939
LTRA, n(%)	4 (40)	6 (60)			0.551

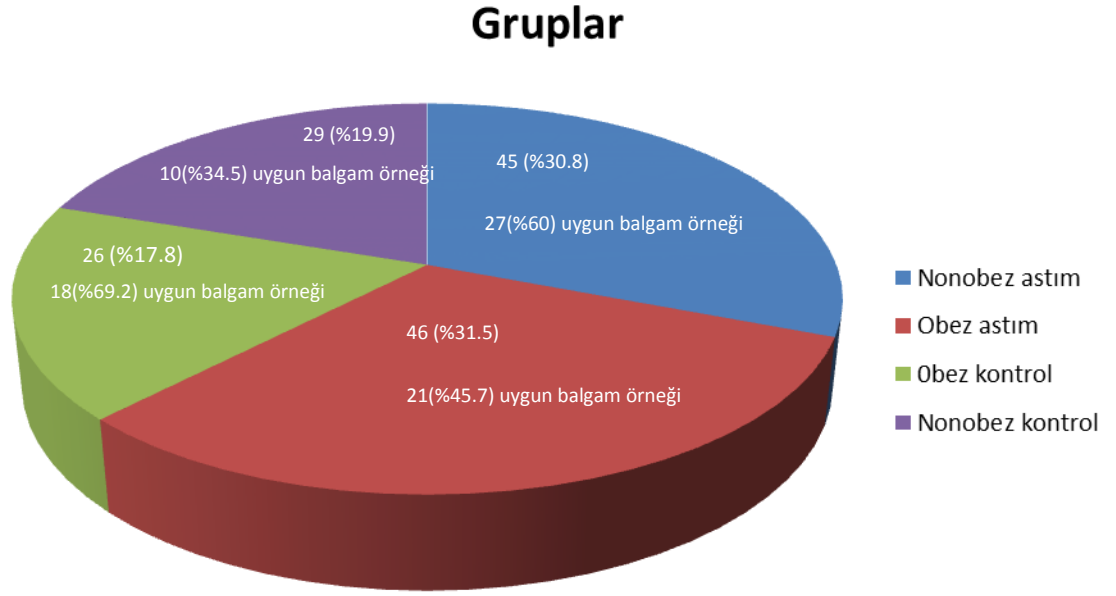
* Fark obez astım grubu ile obez (p=0.012) ve non-obez (p=0.009) grupları arasındadır.

** Fark obez grubu ile non-obez (p=0.009) grupları arasındadır.

*** Fark non-obez kontrol grubu ile non-obez astım (p=0.001) ve obez astım (<0.001) grupları arasındadır.

4.2.Havayolu enflamasyon belirteçleri

Olguların 76'sından (% 52.7) uygun balgam örneği alınabildi (Şekil 4.1). Obez ve non-obez astımlı hastalar arasında uygun balgam örneği alınabilme sıklığı açısından fark saptanmadı. Obez kontrol grubunda non-obez kontrol grubuna göre uygun balgam örneği alınabilme oranı daha yüksekti (p=0.009) (Tablo 4.1).



Şekil 4.1. Uygun balgam örneği alınabilen hastaların gruplara göre dağılımı

4.2.1. Balgam hücre dağılımları

Hücre yüzdelerinin gruplar arasında karşılaştırılması:

Balgam hücre dağılımları incelendiğinde balgam eozinofil ve lenfosit yüzdeleri gruplar arasında farklılık oluşturuyordu ($p < 0.001$; $p = 0.012$) (Tablo 4.2). Non-obez astımlı hastalarda eozinofil yüzdesi, obez ve non-obez kontrol hastalarından yüksek bulundu ($p < 0.001$ ve $p = 0.003$). Obez astımlı hastaların eozinofil yüzdesi, obez kontrol hastalarından yüksek bulundu ($p = 0.011$). Obez astım ile non-obez astımlı hastaların ve obez astım ile non-obez kontrol hastalarının balgam eozinofil yüzdeleri arasında fark saptanmadı. Gruplar arasında nötrofil yüzdesi açısından fark görülmedi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Balgam hücreleri açısından grupların karşılaştırılması

	Non-obez astım ortanca (%25-%75)	Obez astım ortanca (%25-%75)	Obez kontrol ortanca (%25-%75)	Non-obez kontrol ortanca (%25-%75)	p değeri
Balgam NSH yüzdesi	85 (80-95)	85 (80-95)	85 (80-95)	80 (80-90)	0.430
Balgam BEH yüzdesi	10 (8-15)	10 (7.7-15)	8.5 (8-16.2)	8 (7.7-11.2)	0.706
Balgam makrofaj yüzdesi	50 (35-60)	50 (45.2-75)	62.5 (41.2-85)	72.5 (56.2-85)	0.077
Balgam eozinofil yüzdesi	3 (1.5-10)	2.5 (0.7-3.7)	0.5 (0.5-1)	0.5 (0.5-1.1)	<0.001*
Balgam nötrofil yüzdesi	25 (15-40)	30 (16-37.7)	15 (6-38.5)	10.5 (6-31.2)	0.184
Balgam lenfosit yüzdesi	2 (1-3)	1.5 (0.5-2.2)	0.75 (0.5-3.1)	0.5 (0.5-1.1)	0.012**

NSH: Nonsquamöz hücre, BEH: bronş epitel hücresi

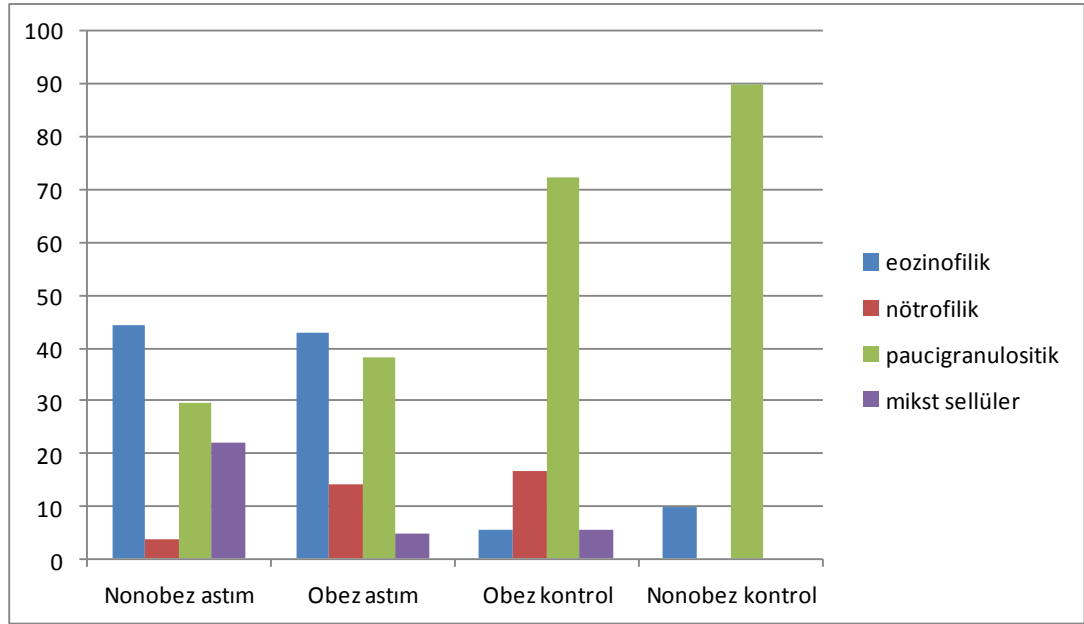
*Fark non-obez astım ile obez kontrol ($p<0.001$) ve non-obez kontrol ($p=0.003$); obez astım ile obez kontrol ($p=0.011$) gruplarından kaynaklanmaktadır.

**Fark non-obez astım ve non-obez kontrol ($p=0.002$) gruplarından kaynaklanmaktadır.

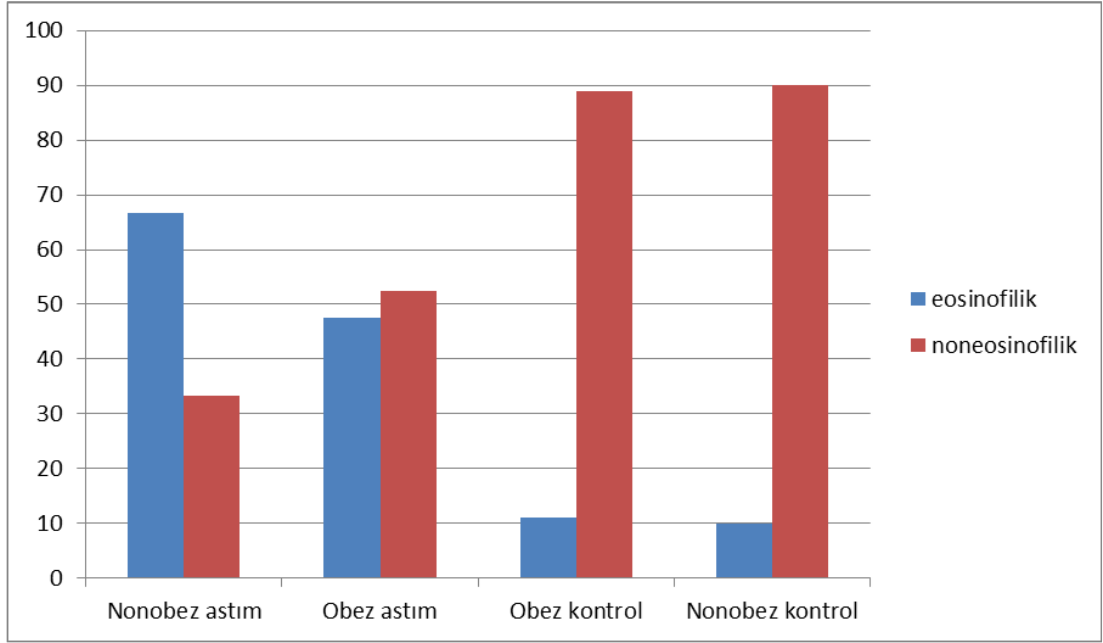
Hücre fenotiplerinin gruplar arasında karşılaştırılması:

Gruplar balgam enflamatuvar hücre fenotiplerine göre karşılaştırıldığında non-obez astım grubunda eozinofilik balgam sıklığının obez kontrol ve non-obez kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğu görüldü ($p<0.001$ ve $p=0.002$) (Şekil 4.2). Obez astım grubunda eozinofilik balgam sıklığı obez kontrol ve non-obez kontrol gruplarına göre daha yüksek olmakla beraber fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.014$ ve $p=0.041$) (Şekil 4.3). Obez ve non-obez astımlı gruplar karşılaştırıldığında, eozinofilik balgam sıklığının obez grupta daha düşük olduğu ancak farkın anlamlı olmadığı görüldü (Şekil 4.3). Non-obez astım grubunda pausigranülositik balgam sıklığının obez kontrol ve non-obez kontrol gruplarına göre

daha düşük olduğu görüldü ($p=0.005$ ve $p=0.002$) (Şekil 4.2). Obez astım grubunda pausigranülositik balgam sıklığı obez kontrol ve non-obez kontrol gruplarına göre daha düşük olmakla beraber ($p=0.033$ ve $p=0.009$) obez astım ve obez kontrol grubu arasındaki fark anlamlı değildi (Şekil 4.2). Obez astım ve non-obez astımlı gruplar karşılaştırıldığında, pausigranülositik, nötrofilik, eozinofilik ve mikst sellüler balgam sıklığı farklı bulunmadı ($p>0.05$) (Şekil 4.2).



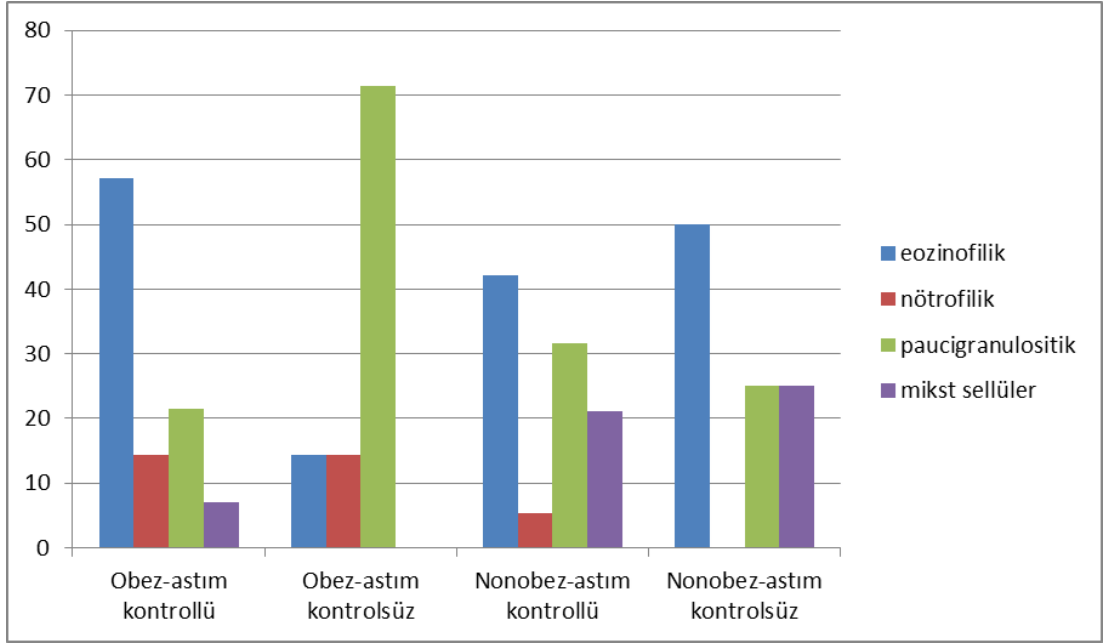
Şekil 4.2. Astım ve kontrol gruplarının balgam enflamatuvar hücre fenotipleri



Şekil 4.3. Astım ve kontrol gruplarının eozinofilik ve noneozinofilik enflamatuvar fenotip oranları

Astım kontrol durumuna göre grupların karşılaştırması:

Astımlı hastalar, obez-kontrollü, obez-kontrolsüz ve nonobez-kontrollü, nonobez-kontrolsüz hastalar olarak 4 gruba ayrıldığında, gruplar arasında balgam enflamatuvar hücre fenotipleri ve FeNO değerleri açısından anlamlı fark gözlenmedi (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Astım gruplarının astım kontrol durumuna göre balgam enflamatuvar hücre fenotipleri

4.2.2. Ekshalat nitrik oksit değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Yüz yirmi dört (%84.9) hastanın FeNO değerleri ölçülebilmektedir. Tüm gruplar karşılaştırıldığında FeNO değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Astımlı olan hastalarda FeNO değeri astımlı olmayanlara göre daha yüksekti (Tablo 4.6).

4.3. Periferik kan enflamasyon belirteçleri ve diğer laboratuvar bulguları

Periferik kan enflamasyon belirteçleri ve diğer laboratuvar bulguları incelendiğinde C-reaktif protein, C3 ve C4 düzeyleri gruplar arasında farklı idi ($p < 0.001$). Serum CRP konsantrasyonları obez astım grubunda non-obez astım ve non-obez kontrol grubuna göre daha yüksekti (Her iki karşılaştırma için $p < 0.001$), obez kontrol grubunda, non-obez astım ve non-obez kontrol gruplarına göre daha yüksekti (sırasıyla $p = 0.003$ ve $p = 0.008$). Obez astım ile obez kontrol grubu arasında ve non-obez astım ile non-obez kontrol grubu arasında CRP seviyeleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Serum C3 konsantrasyonu obez astım grubunda non-obez astım ve non-obez kontrol grubuna göre daha yüksekti (Her iki karşılaştırma için

$p<0.001$), obez kontrol grubunda, non-obez astım ve non-obez kontrol grubuna göre daha yüksekti (sırasıyla $p=0.001$ ve $p<0.001$). Ayrıca; non-obez astım grubunda, non-obez kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p=0.001$). Obez astım ve obez kontrol grubu arasında C3 seviyeleri açısından fark yoktu. Serum C4 konsantrasyonları obez astım grubunda non-obez astım ve non-obez kontrol grubuna göre daha yüksekti (Her iki karşılaştırma için $p<0.001$), obez kontrol grubunda, non-obez kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p=0.011$). Non-obez astım ile obez kontrol, non-obez astım ile non-obez kontrol, obez astım ile obez kontrol grupları arasında serum C4 seviyeleri açısından fark yoktu (Tablo 4.3). Periferik kan beyaz küre ve nötrofil sayıları gruplar arasında farklı değildi. Periferik kan eozinofil yüzdesi non-obez astım grubunda obez kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p=0.006$). Serum total IgE seviyesi non-obez astım grubunda obez kontrol ve non-obez kontrol gruplarına göre (sırasıyla $p=0.001$ ve $p<0.001$), obez astım grubunda obez kontrol ve non-obez kontrol gruplarına göre (her iki karşılaştırma için $p<0.001$) daha yüksekti. D vitamini seviyesi açısından 4 grupta anlamlı farklılık yoktu (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Periferik kan enflamasyon belirteçleri ve diğer laboratuvar bulguları açısından grupların karşılaştırılması

	Non-obez astım Ortanca (%25-%75)	Obez astım Ortanca (%25-%75)	Obez kontrol Ortanca (%25-%75)	Non-obez kontrol Ortanca (%25-%75)	p değeri
C-reaktif protein	0.15 (0.1-0.26)	0.37 (0.22-0.59)	0.34 (0.17-0.69)	0.17 (0.12-0.24)	<0.001*
C3	121 (107.5-140.2)	138.5 (124.7-156.2)	140 (129-159)	105 (94.8-119)	<0.001**
C4	20.2 (16.5-23.1)	25.5 (20.7-29.6)	22 (19-25.8)	19 (14-21.5)	<0.001***
Beyaz küre/mm ³	7650 (6700-8675)	8050 (6800-8775)	7300 (6700-8950)	6950 (5125-7900)	0.089
Nötrofil sayısı	3850 (3000-5100)	4150 (3600-4725)	4100 (3350-4900)	3000 (2500-4475)	0.124
Eozinofil yüzde	2.4 (1.3-4.5)	2.3 (1-3.7)	1.4 (1.1-2.1)	2 (0.9-2.5)	0.03[£]
Total IgE	85.4 (31.5-470)	92.5 (45.5-213)	30 (18-47.2)	19.8 (11.8-71)	<0.001^{££}
D vitamini	11 (8.3-15.2)	11.7 (9.5-16.2)	12.5 (9.9-16.2)	16 (9.8-20.8)	0.104

* Fark non-obez astım ile obez astım (p<0.001) ve obez kontrol (p=0.003) gruplarından ve non-obez kontrol ile obez astım (p<0.001) ve obez kontrol (p=0.008) gruplarından kaynaklanmaktadır.

** Fark non-obez astım ile obez astım (p<0.001), obez kontrol (p=0.001), non-obez kontrol (p=0.001) gruplarından ve non-obez kontrol ile obez astım (p<0.001) ve obez kontrol (p<0.001) gruplarından kaynaklanmaktadır.

*** Fark obez astım ile non-obez astım (p<0.001) ve non-obez kontrol (p<0.001) gruplarından ve obez kontrol ile non-obez kontrol (p=0.011) gruplarından kaynaklanmaktadır.

[£] Fark non-obez astım ile obez kontrol (p=0.006) gruplarından kaynaklanmaktadır.

^{££} Fark non-obez astım ile obez astım (p=0.001) ve non-obez kontrol (p<0.001) gruplarından ve obez astım ile obez (p<0.001) ve non-obez (p<0.001) kontrol gruplarından kaynaklanmaktadır.

4.4.Periferik kan metabolik belirteçleri

Açlık insülin değeri obez astım grubunda non-obez astım ve non-obez kontrol grubuna göre daha yüksekti (her iki karşılaştırma için p=0.002), obez kontrol grubunda non-obez astım ve non-obez kontrol grubuna göre daha yüksekti (her iki karşılaştırma için p=0.001). Obez astım ile obez kontrol ve non-obez astım ile non-obez kontrol grupları arasında açlık insülin değerleri açısından fark yoktu. Serum HDL değeri, obez astım grubunda non-obez kontrol grubuna göre daha düşüktü

(p=0.006). Obez astım ile non-obez astım ve obez kontrol, non-obez kontrol ile obez kontrol ve non-obez astım grupları arasında serum HDL değerleri açısından fark yoktu. Serum TG değerleri non-obez kontrol grubunda obez astım ve obez kontrol grubuna göre daha düşüktü (sırasıyla p=0.006 ve p=0.003). Non-obez astım ile obez astım ve non-obez kontrol, obez astım ile obez kontrol grupları arasında serum TG seviyeleri açısından fark yoktu (Tablo 4.4). Şekil 4.5’de gruplarda eşlik eden metabolik bozuklukların oranı görülmektedir.

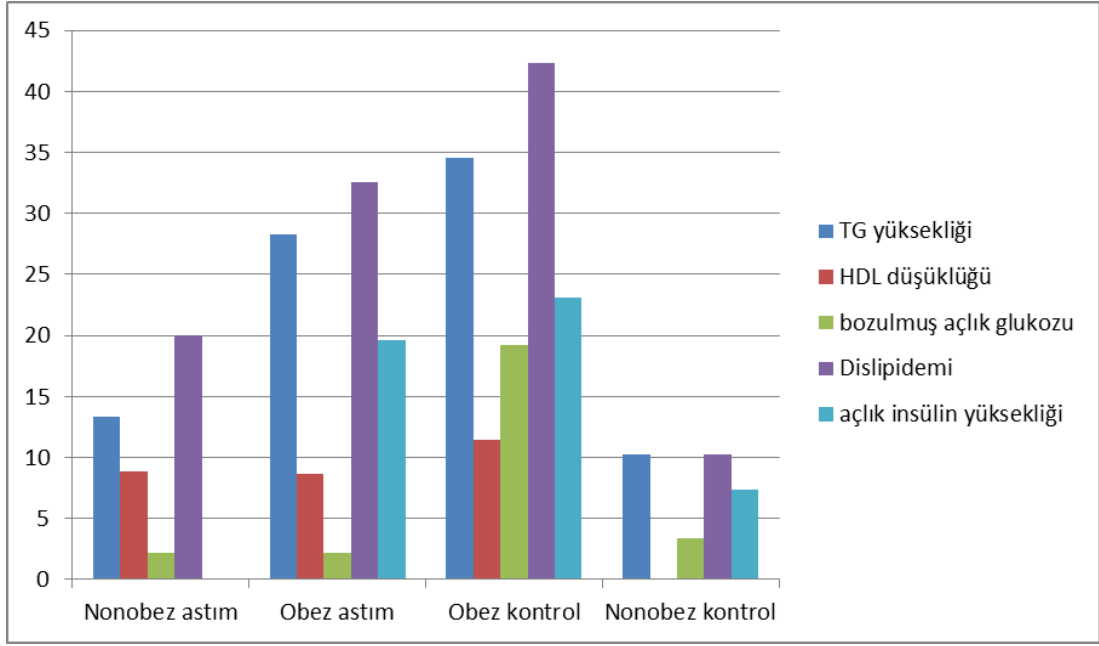
Tablo 4.4. Periferik kan metabolik belirteçler açısından grupların karşılaştırılması

	Non-obez astım Ortanca (%25-%75)	Obez astım Ortanca (%25-%75)	Obez kontrol Ortanca (%25-%75)	Non-obez kontrol Ortanca (%25-%75)	p değeri
Açlık kan şekeri (AKŞ)	86 (81-92)	87.5 (81-92.2)	89.5 (84.7- 97.7)	88 (83-93)	0.166
Açlık insülin	8.2 (5.2-13.6)	11.5 (8.2-16.3)	13.7 (9.1-20.9)	7.7 (4.5-11.1)	<0.001*
Trigliserid (TG)	81.5 (63.2- 118.2)	93.5 (79.7- 131.2)	115 (76-177)	71 (54.2-99)	0.007**
HDL	54 (42-61.7)	48 (39.5-52)	50 (42.2-58)	51 (46-63)	0.045***

* Fark non-obez astım ile obez astım (p=0.002) ve obez kontrol (p=0.001) gruplarından ve non-obez kontrol ile obez astım (p=0.002) ve obez kontrol (p=0.001) gruplarından kaynaklanmaktadır.

** Fark non-obez kontrol ile obez astım (p=0.006) ve obez kontrol (p=0.003) gruplarından kaynaklanmaktadır.

*** Fark obez astım ile non-obez kontrol (p=0.006) gruplarından kaynaklanmaktadır.



Şekil 4.5. Astım ve kontrol gruplarında eşlik eden metabolik bozukluklar

4.5. Solunum fonksiyon testleri

Solunum fonksiyon testleri incelendiğinde FEV1 % değişkenlik, FVC, FEV1/FVC ve FEF25-75 değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık oluşturmuyordu ($p<0.001$; $p=0.011$; $p<0.001$; $p<0.001$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Solunum fonksiyon testi parametrelerinin gruplar arasında karşılaştırılması

	Non-obez astım Ortanca (%25-%75)	Obez astım Ortanca (%25-%75)	Obez kontrol Ortanca (%25-%75)	Non-obez kontrol Ortanca (%25-%75)	p
FEV1 (%)	95 (88-103)	94 (84.5-106)	96 (90-106.5)	94 (88-110)	0.413
FEV1 değişkenlik (%)	7 (2-10)	8.5 (3.7-11.2)	3 (0-4.5)	-1 (-3,6)	<0.001*
FVC (%)	96 (89-103)	96 (89.5-104)	94.5 (83-104)	83 (80-98)	0.011**
FEV1/FVC	97 (91-104)	95 (89-102.5)	104.5 (97.5-111)	109 (106-111)	<0.001***
FEF ₂₅₇₅ (%)	94(74-114)	82 (70.5-107)	108.5 (94.5-136)	117 (112-134)	<0.001****

*Fark non-obez astım ile non-obez kontrol (p=0.001); obez astım ile obez kontrol (p=0.001) ve non-obez kontrol (p<0.001) gruplarından kaynaklanmaktadır.

**Fark non-obez kontrol ile non-obez astım (p=0.003) ve obez astım (p=0.003) gruplarından kaynaklanmaktadır.

*** Fark non-obez astım ile obez kontrol (p=0.003) ve non-obez kontrol (p<0.001); obez astım ile obez kontrol (p<0.001) ve non-obez kontrol (p<0.001) gruplarından kaynaklanmaktadır.

**** Fark non-obez astım ile obez kontrol (p=0.002) ve non-obez kontrol (p<0.001); obez astım ile obez kontrol (p<0.001) ve non-obez kontrol (p<0.001) gruplarından kaynaklanmaktadır.

4.6. Astım olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması:

Astım olup olmamasına göre iki grup yapıp karşılaştırma yapıldığında erkek cinsiyetin astım grubunda daha çok olduğu görüldü (p=0.004). C3, C4, nitrik oksit, kan eozinofil yüzdesi, balgam eozinofil ve nötrofil yüzdeleri, total IgE değerleri astım grubunda daha yüksekti (sırasıyla p=0.048, p=0.025, p=0.043, p=0.007, p<0.001, p=0.041, p<0.001) . D vitamini değeri astım grubunda daha düşüktü (p=0.047). Solunum fonksiyon testlerinde ise beklendiği gibi astım grubunda FEV1/FVC ve FEF25-75 daha düşükken, FEV1 % değişkenlik ve FVC daha yüksekti (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Astım olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

	Astım var	Astım yok	p
Yaş-yıl ortanca [(%25-%75)]	12.4 (10-14.2)	12.5 (9-14.6)	0.973
Cinsiyet erkek n (%)	54 (59.3)	19 (34.5)	0.004
VKİp ortanca [(%25-%75)]	95 (58-98)	89 (33-99)	0.579
Bel çevresi ortanca [(%25-%75)]	82 (73-94)	76 (68-97)	0.348
CRP ortanca [(%25-%75)]	0.24 (0.13-0.48)	0.2 (0.13-0.38)	0.513
C3 ort±sd	132.5±21.3	124.5±25.1	0.048
C4 ortanca [(%25-%75)]	23 (18.5-27.2)	20 (16-24)	0.025
AKŞ ortanca [(%25-%75)]	87 (81-92)	88.5 (83.7-95)	0.051
A.insülin ortanca[(%25-%75)]	9.6 (6.9-15.4)	10.6 (6.1-15.6)	0.921
TG ortanca [(%25-%75)]	91.5 (68.7-130)	85.5 (62-128.5)	0.520
HDL ortanca [(%25-%75)]	48 (41.5-56)	50 (44.5-60)	0.160
FEV1 ortanca [(%25-%75)]	94 (87-104)	95 (89-108)	0.118
FEV1/FVC ortanca [(%25-%75)]	96 (91-103)	108 (103-111)	<0.001
FEF25-75 ort±sd	91.7±22.9	117±20.8	<0.001
FEV1 % değişkenlik ort±sd	6.8±6.1	2±5.4	<0.001
FVC ortanca [(%25-%75)]	96 (89-103)	87 (81-99)	0.006
Nitrik oksit ortanca [(%25-%75)]	20 (17-26)	19 (11-23.5)	0.043
D vitamini ortanca [(%25-%75)]	11.4 (9.1-15.5)	14.7 (9.8-18.4)	0.047
Kan eozinofil % ortanca [(%25-%75)]	2.4 (1.3-4.2)	1.7 (1-2.2)	0.007
Balgam eozinofil %, ortanca [(%25-%75)]	3 (1-6)	0.5 (0.5-1)	<0.001
Balgam nötrofil %, ortanca [(%25-%75)]	27.5 (15-37.8)	14.5 (6-33.7)	0.041
Total IgE ortanca [(%25-%75)]	89 (36-302)	25 (17.1-53)	<0.001

4.7. Obez olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması:

Obezite olup olmamasına göre iki grup yapıldığında ise CRP, C3, C4, A.insülin, TG, değerleri obezite grubunda daha yüksekken HDL, balgam eozinofil yüzdesi ve FEV1/FVC değerleri obezite grubunda daha düşüktü (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Obez olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

	Non-obez	Obez	p
Yaş-yıl	12.5 (9.8-14.3)	12.1 (9.3-14.2)	0.391
Cinsiyet	34 (45.9)	39 (54.2)	0.321
CRP	0.16 (0.11-0.25)	0.37 (0.19-0.6)	<0.001
C3	117.3±21.1	141.4±18.3	<0.001
C4	19.9 (15.6-23)	24 (20-28.6)	<0.001
A.insülin	7.8 (4.7-11.7)	12.1 (8.3-16.9)	<0.001
AKŞ	86.5 (81.7-92)	88 (82-94)	0.339
TG	77.5 (62-105)	99 (79-139)	0.002
HDL	52 (44-62)	48 (40-53)	0.013
Balgam eozinofil oranı	3 (0.5-10)	1 (0.5-3)	0.024
Balgam nötrofil oranı	20 (13.7-35)	24 (6-38)	0.884
FEV1/FVC	104 (95-109)	99 (92-106)	0.019
FEF25-75	104.4±24.4	98.8±26.1	0.204
FVC	91.5 (83-101)	95 (87.5-104)	0.166
FEV1	94.5 (88-104)	94 (87.7-106)	0.839
FEV% değişkenlik	4.15±6.4	5.6±6.1	0.102
Nitrik oksit	20 (14-26)	20 (15-24)	0.494
Kan eozinofil %	2.1 (1.3-4.1)	1.9 (0.5-3)	0.262
Kan nötrofil sayı	3900±1457	4205±1286	0.182
Total IgE	59.2 (19.2-250)	61.3 (26.2-168)	0.948
Dvitamini	12.6 (8.7-17.1)	11.7 (9.6-16.1)	0.806

4.8. Tedavi alan ve almayan grupların karşılaştırılması

Tedavi alan grupta FEV1 ve FEF25-75 değeri tedavi almayan gruba göre daha yüksekti (sırasıyla, p=0.008 ve p=0.016). FEV1 % değişkenlik tedavi alan grupta almayan gruba göre daha düşüktü (p=0.009) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Kontrol grubu ve tedavi alan almayan olarak grup yapıldığında karşılaştırma tablosu

	Kontrol	Tedavi yok	Tedavi var	p değeri
Yaş	12.5 (9-14.6)	12.3 (10.5-14.2)	12.4 (9.1-14.1)	0.842
Cinsiyet erkek n(%)	19 (34.5)	24 (60)	30 (58.8)	0.015*
VKİp	89 (33-99)	95 (55-99)	79 (74-93)	0.810
Bel çevresi	76 (68-97)	86 (72.2-94.7)	79 (74-93)	0.433
CRP	0.2 (0.13-0.38)	0.21(0.14-0.41)	0.25 (0.13-0.55)	0.558
C3	124.5±25.1	129.2±20.2	135±22	0.072
C4	20 (16-24)	22.6 (16.4-27.2)	23.1 (19.3-27.4)	0.071
Kan eozinofil %	1.7 (1-2.2)	2.4 (1.3-3.9)	2.3 (1.3-4.3)	0.024**
Nötrofil sayısı	3901±1485	3982±1305	4264±1316	0.323
Balgam eozinofil %	0.5 (0.5-1)	3 (1-5.5)	3 (0.5-9)	<0.001***
Balgam nötrofil %	14.5 (6-33.7)	35 (20-41.5)	20 (13.5-35)	0.018[¥]
FEV1	95 (89-108)	90 (85-96)	98 (89-107)	0.008^{¥¥}
FEV1 % değişkenlik	2±5.4	8.5±6.7	5.5±5.3	<0.001^{¥¥¥}
FVC	87 (81-99)	94 (86.5-101)	98 (90-105)	0.009[§]
FEV1/FVC	108 (103-111)	95 (91-102)	99 (89-104)	<0.001^{§§}
FEF25-75	117.1±20.8	83.7±16.7	97.4±25.1	<0.001^{§§§}
AKT		21.03±3.5	19.9±3.7	0.155
Nitrik oksit	19 (11-23.5)	20 (18-23.2)	20 (16.5-27.5)	0.078

*Fark kontrol grubu ile tedavi alan ve almayan gruplardan kaynaklanmaktadır (sırasıyla p=0.012; p=0.014)

**Fark kontrol grubu ile tedavi alan gruptan (p=0.015) kaynaklanmaktadır.

***Fark kontrol grubu ile tedavi almayan (p<0.001) ve alan gruptan (p<0.001) kaynaklanmaktadır.

[¥] Fark kontrol grubu ile tedavi almayan gruptan kaynaklanmaktadır (p=0.007)

^{¥¥} Fark tedavi almayan grup ile kontrol grubu (p=0.004) ve tedavi alan gruptan (p=0.008) kaynaklanmaktadır.

^{¥¥¥} Fark kontrol grubu ile tedavi almayan (p<0.001) ve alan gruptan (p<0.004); tedavi almayan grup ile tedavi alan gruptan (p=0.009) kaynaklanmaktadır.

[§] Fark kontrol grubu ile tedavi alan gruptan kaynaklanmaktadır (p=0.002)

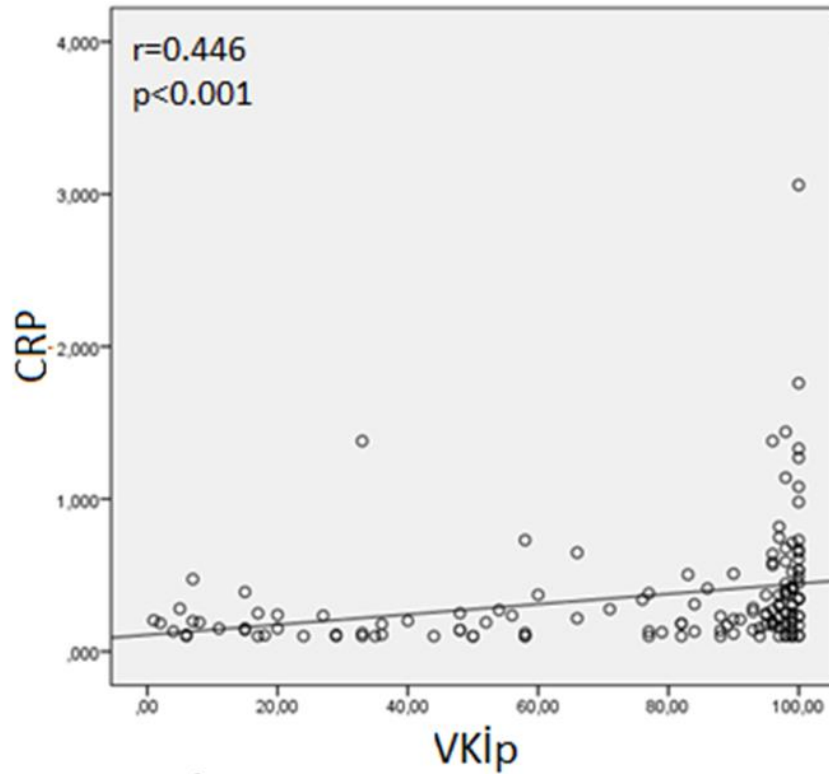
^{§§} Fark kontrol grubu ile tedavi almayan ve alan gruptan kaynaklanmaktadır (Her iki karşılaştırma için p<0.001)

^{§§§} Fark kontrol grubu ile tedavi almayan (p<0.001) ve alan gruptan (p<0.001); tedavi almayan ve alan gruptan (p=0.016) kaynaklanmaktadır.

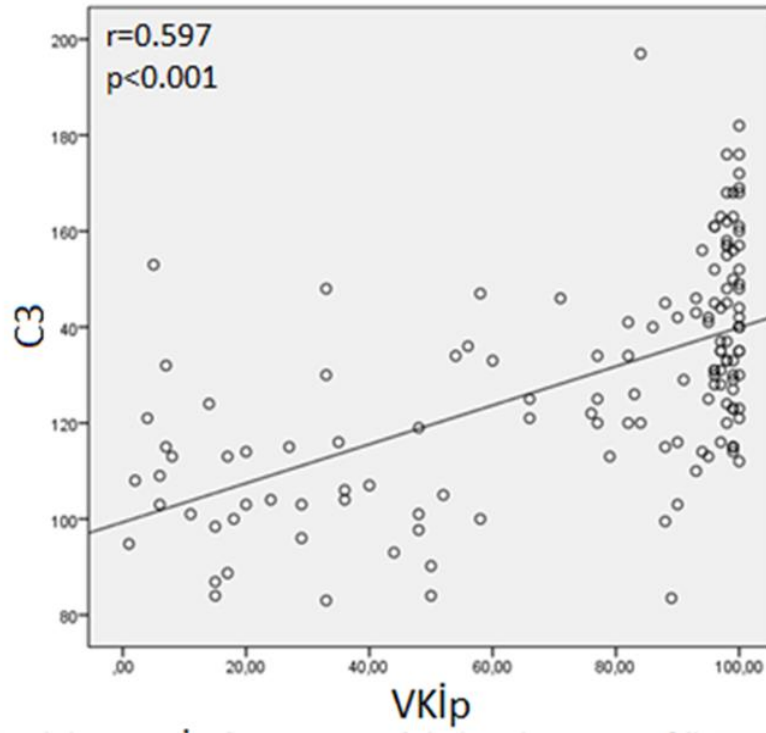
4.9.Vücut kitle indeksi ile diğer parametreler arasındaki ilişkiler

Vücut kitle indeksiyle, sistemik enflamasyon parametreleri, metabolik parametreler, total kan sayımı parametreleri, total IgE, D vitamini ve solunum fonksiyon testi parametreleri arasında ilişki olup olmadığı incelendi.

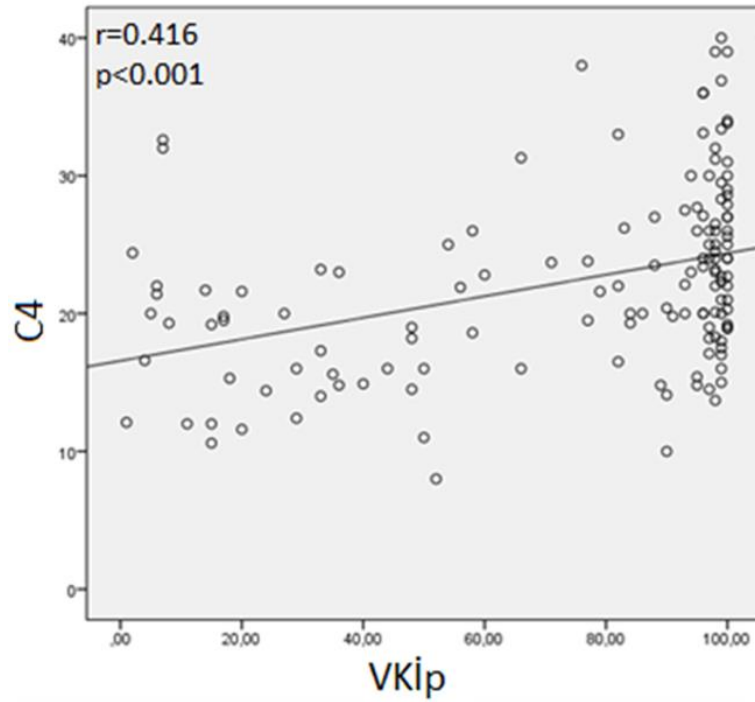
Tüm gruplar incelendiğinde vücut kitle indeks persentili ile CRP ($r=0.446, p<0.001$) (Şekil 4.6), C3 ($r=0.597, p<0.001$) (Şekil 4.7), C4 ($r=0.416, p<0.001$) (Şekil 4.8), TG ($r=0.284, p=0.001$) ve açlık insülin ($r=0.456, p<0.001$) değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı, HDL ile ise negatif korelasyon ($r=-0.291, p<0.001$) gözlemlendi. Ayrıca VKİ persentili ile FVC arasında pozitif ($r=0.223, p=0.01$), FEV1/FVC arasında ise negatif korelasyon ($r=-0.271, p=0.002$) saptandı.



Şekil 4.6. Dört grupta VKİp ile CRP arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 4.7. Dört grupta VKİp ile C3 arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 4.8. Dört grupta VKİp ile C4 arasındaki korelasyon grafiği

Sadece astım grupları dahil edildiğinde VKİp ile CRP ($r=0.480$; $p<0.001$), C3 ($r=0.459$; $p<0.001$), C4 ($r=0.431$; $p<0.001$), açlık insülin ($r=0.390$; $p<0.001$) arasında pozitif korelasyon, HDL ($r=-0.304$; $p=0.004$) arasında negatif korelasyon saptandı

4.10. Havayolu enflamatuvar belirteçleri ile diğer parametreler arasındaki ilişkiler:

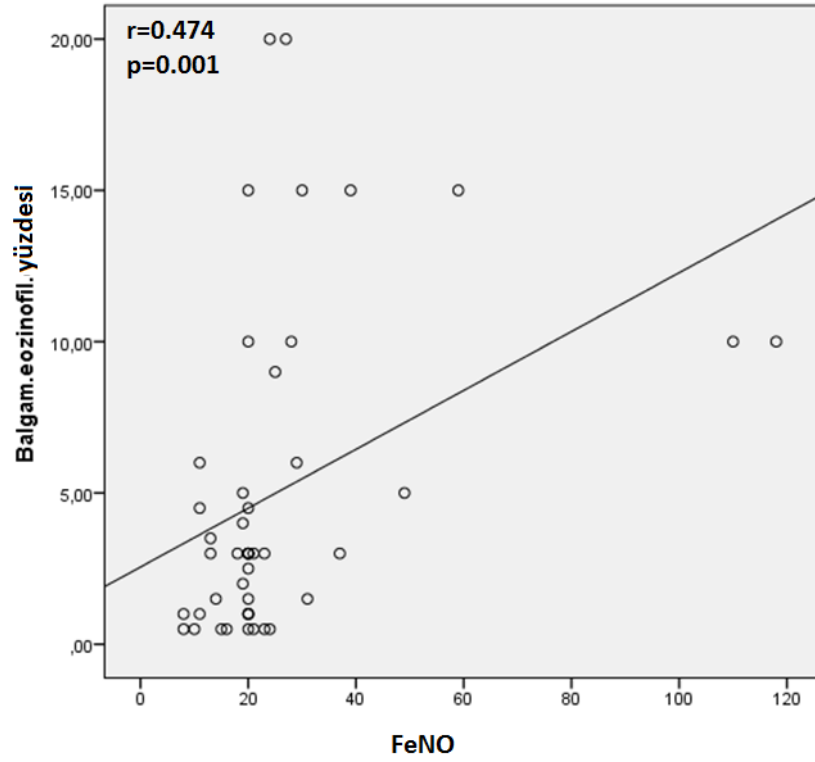
Tüm gruplar incelendiğinde balgam eozinofil yüzdesi ile balgam nötrofil yüzdesi arasında pozitif korelasyon ($r=0.411$, $p<0.001$), FEV1/FVC ($r=-0.391$, $p=0.001$) ve FEF25-75 ($r=-0.390$, $p=0.001$) arasında negatif korelasyon saptandı.

Sadece balgam eozinofil yüzdesi ile periferik nötrofil arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0.474$, $p=0.001$).

Tüm gruplar incelendiğinde balgam nötrofil yüzdesi ile balgam eozinofil yüzdesi ($r=0.411$, $p<0.001$) ve FEV % değişkenlik ($r=0.244$, $p=0.04$) arasında pozitif korelasyon, FEV1 ($r=-0.240$, $p=0.04$), FEV1/FVC ($r=-0.261$, $p=0.03$), FEF25-75 ($r=-0.256$, $p=0.033$) arasında negatif korelasyon saptandı.

Sadece astım grupları dahil olduğunda balgam nötrofil yüzdesi ile AKŞ arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0.292$, $p=0.049$).

Tüm gruplar incelendiğinde FeNO ile balgam eozinofil yüzdesi arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0.360$, $p=0.002$). Bu korelasyon sadece astım grupları dahil olduğunda ($r=0.474$, $p=0.001$) (Şekil 4.9) ve non-obez astım grubu değerlendirildiğinde ($r=0.511$, $p=0.032$) de devam ederken sadece obez astım grubu ele alındığında ilişki kayboldu. FeNO ile diğer hiçbir parametre arasında ilişki gösterilemedi.

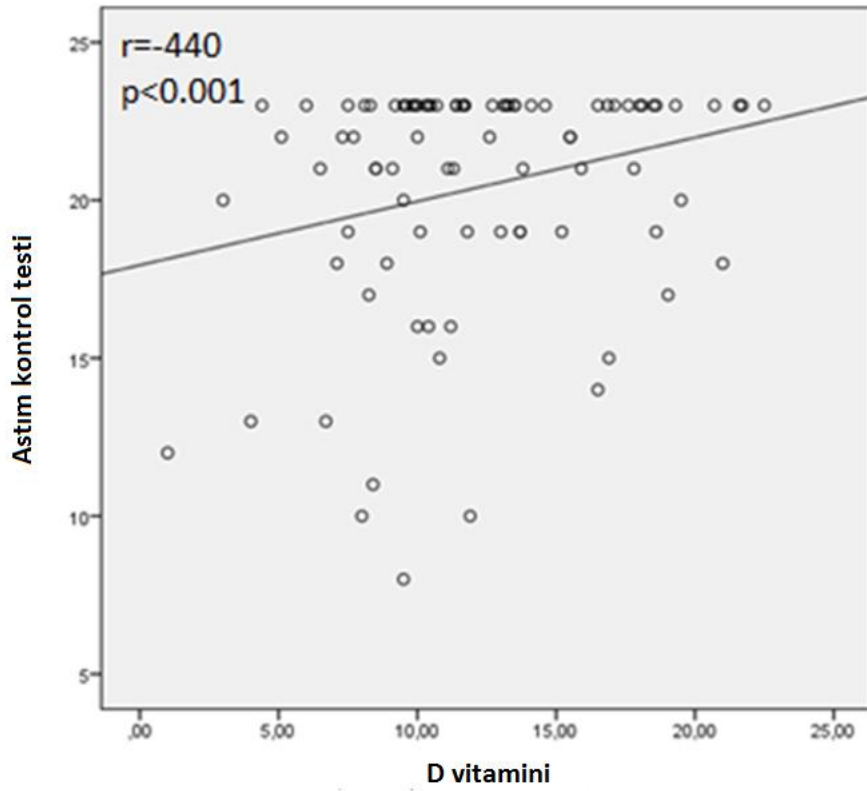


Şekil 4.9. Astımlılarda FeNO ve balgam eozinofil yüzdesi arasındaki korelasyon grafiği

4.11. D vitamini ile diğer parametreler arasındaki ilişkiler

Tüm gruplar incelendiğinde D vitamini ile CRP ($r=0.179, p=0.037$), C4 ($r=0.171, p=0.04$), kan eozinofil yüzde ($r=0.173, p=0.043$), TG ($r=0.233, p=0.007$), HDL ($r=0.233, p=0.007$), AKT ($r=0.239, p=0.02$) arasında pozitif korelasyon saptandı.

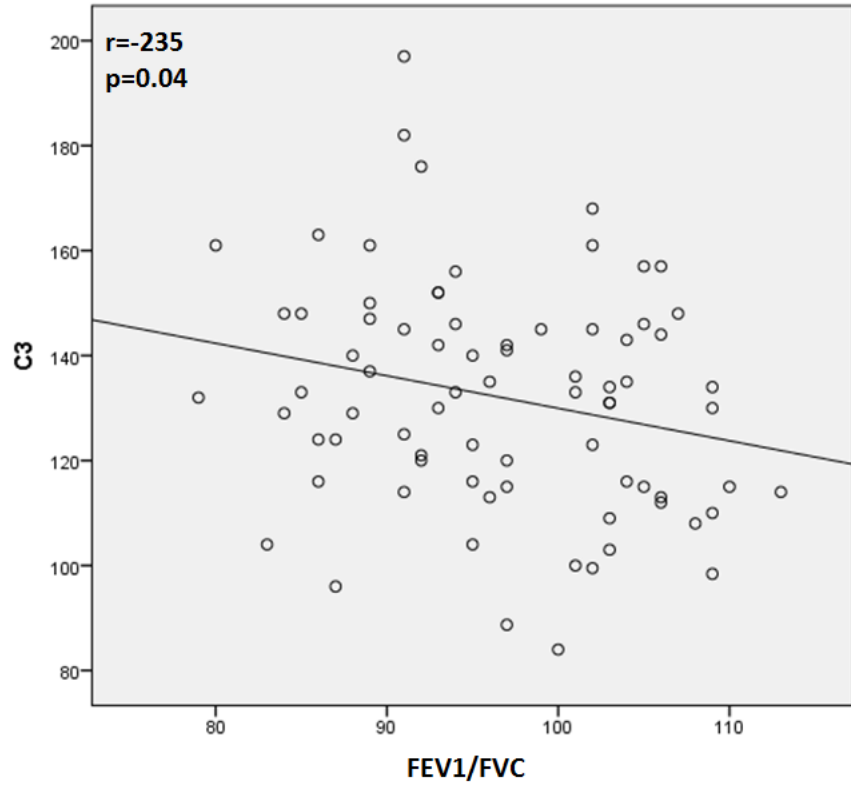
Sadece astım grupları incelendiğinde D vitamini ile AKT arasında pozitif korelasyon ($r=0.239, p=0.02$) saptanması haricindeki diğer korelasyonlar ortadan kalktı. D vitamini ve AKT arasındaki korelasyon grafiği Şekil 4.10'da görülmektedir.



Şekil 4.10. Astımlılarda D vitamini ve astım kontrol testi arasındaki korelasyon grafiği

4.12. C3 ile diğer parametreler arasındaki ilişkiler

Tüm gruplar incelendiğinde C3 ile VKİp ($r=0.597, p<0.001$), CRP ($r=0.593, p<0.001$), C4 ($r=0.579, p<0.001$), TG ($r=0.423, p<0.001$), A.insülin ($r=0.446, p<0.001$), total IgE değerleri ($r=0.258, p=0.003$), arasında pozitif korelasyon, HDL ($r=-0.265, p=0.002$), FEV1/FVC ($r=-0.279, p=0.002$), FEF25-75 ($r=-0.186, p=0.038$) değerleri arasında negatif korelasyon saptandı. Sadece astım grupları dahil olduğunda C3 ile VKİp ($r=0.459, p<0.001$), CRP ($r=0.604, p<0.001$), C4 ($r=0.485, p<0.001$), TG ($r=0.381, p<0.001$), A.insülin ($r=0.398, p<0.001$), total IgE ($r=0.268, p<0.013$) değerleri arasında pozitif korelasyon, HDL ($r=-0.337, p=0.002$), FEV1/FVC ($r=-0.235, p=0.04$) (Şekil 4.11) arasında negatif korelasyon saptandı.



Şekil 4.11. Astımlılarda C3 ile FEV1/FVC arasındaki korelasyon grafiği

5. TARTIŞMA

Bu prospektif kesitsel çalışmada çocuklarda obezitenin hava yolu ve sistemik enflamasyon üzerine etkisini incelemek için astımlı obez ve obez olmayan çocuklar ile astımı olmayan obez ve obez olmayan çocuklar sistemik enflamasyon belirteçleri ve hava yolu enflamasyon hücreleri açısından karşılaştırıldı. Obezitenin hava yolu enflamasyonu üzerine etkisini araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Özellikle çocuk yaş grubunda veriler çok azdır. Bizim çalışmamızda obezitenin hava yolu enflamasyonu üzerinde belirgin bir etkisi saptanmamıştır.

Çalışmamızda astımlı çocuklarda obezitenin hava yolu enflamasyonu üzerine etkisini göstermek için balgam uyarımı yöntemi ile elde edilen balgam incelemesi kullanılmıştır. Havayolu enflamasyonunu değerlendirmenin en güvenilir yöntemi, bronkoskopiyle elde edilen bronşial biyopsi ve BAL incelemeleridir. Bununla beraber bronkoskopi gibi invazif bir yöntemin endikasyonu olmayan çocuklarda uygulanması etik değildir. Bu nedenle klinik değerlendirmelerde ve araştırmalarda havayolu enflamasyonunu gösteren, invazif olmayan yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden enflamasyonu en iyi gösteren uyarılmış balgam incelemesidir. Hipertonik salin inhalasyonu ile uyarılarak çıkarılan balgam örneğinin, bronş mukozasından kaynaklanan hücreleri taşıdığı ve elde edilen balgam örneklerinde hücre dağılımlarının bronş biyopsi ve BAL sıvısı ile uyumlu olduğu bildirilmiştir (5, 6). Bu yöntemin çocuklarda etkin ve güvenilir olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (7, 88).

Balgam uyarım işlemi ve alınan örneğin incelenmesi sırasında uygulanan yöntem sonuçları önemli derecede etkilemektedir. Yöntemin standart ve güvenilir olarak uygulanabilmesi için uyulması gereken kurallar Avrupa Solunum Topluluğu ve Amerikan Toraks Topluluğu tarafından belirlenmiştir (7, 222). Çalışmamızda balgam incelemesi bu öneriler doğrultusunda yapılmıştır.

Yapılan çalışmalarda çocuklarda balgam elde edilme oranı %56-100 arasında bildirilmektedir (7). Balgam uyarımı sırasında hastaların bazıları hiç balgam çıkaramamaktadır. Alınabilen örneklerin de bir kısmı balgamın niteliğinin uygun olmaması nedeniyle değerlendirmeye alınmamaktadır. Balgam örneğinin uygun kabul edilebilmesi için canlı hücre oranının en az %50 olması ve tükürükle

bulaşmışlığı gösteren skuamöz hücre oranının da %20'nin altında olması gerekmektedir (223). Bu öneriler dikkate alınarak yürütülen çalışmamızda olgularımızın %52,7'sinden uygun balgam örneği elde edilebilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda kullanılan sodyum klorür (NaCl) derişiminin balgamın hücresel komponentlerinde ve dağılımında herhangi bir etki yapmadığı gösterilmiştir (225, 226). Bir çalışmada hipertonic NaCl solüsyonlarının izotonik saline göre balgam elde etme başarısı açısından daha iyi olduğu gösterilmiş ancak sadece %3 NaCl kullanımı ve artan derişimlerde NaCl kullanımının benzer başarı sağladığı bildirilmiştir (226). Çalışmamızda %3 NaCl derişimi kullanılmıştır.

Çalışmamıza dahil olan hastalarımızın bir kısmı inhaler steroid tedavisi kullanmaktadır ve bazı çalışmalarda KS tedavisi sonrası balgam eozinofil oranlarında düşme olduğu gösterilmiştir (92, 94) Bu nedenle tedavinin balgam hücre dağılımı üzerindeki etkisinin çalışma sonuçlarını etkileyebileceği düşünülebilir. Bununla beraber inhaler kortikosteroid tedavisinin hava yolu eozinofilisini yok ettiğine dair kesin kanıt yoktur (227). Çalışmamıza dahil olan hastaların son 4 hafta boyunca atak geçirmemiş olmasına ve sistemik KS tedavisi kullanmamış olmasına dikkat edilmiş ancak etik olmadığı için almakta oldukları inhale KS tedavisine ara verilmemiştir. Obez ve non-obez astım grupları karşılaştırıldığında, bu grupların tedavi alma sıklığı ve almakta oldukları ortalama dozlar arasında fark olmadığı görülmüş, bu nedenle grupların karşılaştırılabilir olduğu düşünülmüştür.

Eozinofillerin bronş mukozasında toplanması ve aktivasyonu, astımda havayolu enflamasyonunun iyi bilinen özelliğidir (4). Astımda eozinofilik enflamasyonun varlığı çocuk ve erişkinlerde yapılan astım çalışmalarında gösterilmiştir (228-232). Çalışmamızda da obez ve non-obez astımlı grupta obez ve non-obez kontrol grubuna göre balgam eozinofil yüzdesi belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur. Balgam uyarımı işlemi, zaman alıcı olması ve çok pratik bir yöntem olmaması nedeni ile balgam eozinofilisini ön görebilecek parametreler farklı çalışmalarda çalışılmıştır (233-236). Bir meta-analizde periferik kan eozinofil, total IgE ve FeNO değerlerinin havayolu eozinofilisini öngörebileceği gösterilmiştir (237). Çalışmamızda tüm gruplarda, astımlılarda ve non-obez astım grubunda FeNO ile balgam eozinofil yüzdesi arasında pozitif korelasyon saptandı ancak obez astım grubunda korelasyon gösterilemedi.

Nötrofilik ve non-nötrofilik balgam profiline sahip astım ve sağlıklı kontrollerden oluşan bir erişkin çalışmada nötrofilik balgamı sistemik enflamasyon parametrelerinin predikte ettiği gösterilmiştir (161). Çalışmamızda sistemik enflamasyon parametreleri olan C3, C4, CRP ve periferik nötrofil değerleri ile balgam nötrofil oranı arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Bahsedilen çalışmada nötrofilik astım grubunun VKİ'leri daha yüksekti ayrıca daha çok sigara içen hastalardan oluşmaktaydı. Çalışmamızda sigara maruziyeti açısından gruplar arasında fark yoktu. Hem sigara hem de obezite sistemik inflamasyonu arttıran etkenlerdir. Enflamasyon üzerindeki diğer etkilerin varlığı ve bizim çalışmamızın erişkin değil çocuk yaş grubunda yapılmış olmasının farka neden olabileceği düşünülmüştür.

Son yıllarda obezite ve astım prevalansında birbirine paralel belirgin artış görülmesi (1, 238) bu iki hastalık arasındaki bağlantının açıklanması gerekliliğini ortaya koymuştur. O zamandan beri obezite ile astım arasındaki ilişkinin mekanizmasını anlamaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Küme analizleri yaparak astım fenotiplerini inceleyen bir çalışmada hafif-orta astım ve ağır refrakter astım grupları ayrı ayrı incelenmiştir. Obez astım grubu; hafif-orta astım grubunda, artmış astım belirtileri olan, erişkin yaş başlangıçlı, kadın cinsiyette daha fazla, eozinofilik enflamasyonun olmadığı, İKS tedavisine daha iyi yanıt veren grup olarak tanımlanmıştır (26) Obez-astım fenotipinin daha zor kontrollü olması ve glukokortikoid tedavisine iyi yanıt vermemesi nedeni ile obez-astımda hava yolu enflamasyonunun daha fazla olduğu düşünülmüştür (3). Bu nedenle son yıllarda obez astım fenotipini anlamak için hava yolu enflamasyon çalışmaları önem kazanmıştır. Hava yolu enflamasyonunu en iyi değerlendiren, en uygun yöntem balgam uyarılması yöntemi olması nedeni ile obez astım fenotipinde hava yolu enflamasyonunu balgam uyarılması yöntemi ile araştıran çalışmalar ön plana çıkmıştır. Çocuklarda balgam uyarılması ile balgam elde edilmesi erişkinlere göre daha zor olduğu için obez astım fenotipinde hava yolu enflamasyon çalışmaları daha çok erişkinlerde yapılmıştır.

Sutherland ve ark. çalışmamıza benzer olarak erişkinlerde obez astım ve normal kilolu astımlılarda hava yolu enflamasyonunun benzer olduğunu göstermişlerdir (239). Bu çalışma popülasyonu sadece kadınlardan oluşturulmuştur.

Hastaların almakta oldukları İKS tedavileri 4 hafta öncesinden kesilmiştir. Kontrol gruplarında atopi ve BHR tespit edildiğinde çalışmamızdaki gibi hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bahsedilen çalışmada çalışmamıza benzer olarak havayolu eozinofilik enflamasyonu astımlılarda kontrollere göre daha fazla saptanmış ancak obezite olan ve olmayan astımlı hastalar arasında bu açıdan farklılık gösterilememiştir. Ayrıca yine çalışmamıza benzer olarak astım ve kontrol gruplarında havayolu nötrofilik enflamasyonu açısından da fark gösterilememiştir. Todd ve ark. 727 erişkin katılımcının olduğu çalışmada kronik öksürük, astım ve KOAH hastalık gruplarından stabil solunum belirtileri döneminde uyarılmış balgam örneği almışlar ve VKİ ile havayolu enflamasyon hücreleri arasında ilişki göstermemişlerdir (193). Veen ve ark. zor astımlı obez ve non-obez erişkinleri hava yolu enflamasyonu açısından değerlendirdiklerinde obezitenin hava yolu enflamasyonunu artırmadığını, obezlerde hava yolu eozinofili ve nötrofilisinin daha az olduğunu göstermişlerdir (240). Bu çalışmada hasta popülasyonunun tamamı yüksek doz İKS tedavisi ve LABA ve/veya oral kortikosteroid tedavisi almasına rağmen astımı kontrol altında olmayan astımlı hastalardan oluşturulmuştur.

Altmış üç obez astımlı ve 213 normal kilolu astımlı erişkin hastanın hava yolu enflamasyonu açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada çalışmamızın sonuçlarından farklı olarak obezlerde hava yolu enflamasyonunun normal kilolu astımlılara göre daha fazla nötrofilik olma eğiliminde olduğu gösterilmiştir. Eozinofil değerleri benzerdir (241). Bu çalışmada daha önce yapılmış çalışmaların verileri değerlendirilmiştir. Obez astım grubunda normal kilolu astım grubuna göre yaş ortalaması daha büyüktür ve kadın cinsiyet daha fazladır. Başlangıçta kullanılan İKS dozları açısından ve sigara kullanımı açısından fark yoktur. Bu çalışmada kontrol grupları yoktur, bu nedenle nötrofilik enflamasyonun obez astımlılar için spesifik bir durum olup olmadığı bilinmemektedir (241). Çalışmamızda non-obez kontrol grubunda nötrofilik balgam yoktu, obez kontrol, obez astım ve non-obez astım gruplarında nötrofilik balgam oranı birbirine benzerdi. Ayrıca nötrofilik enflamasyon ile VKİp arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Scott ve ark. yine erişkinlerde obez astımda özellikle kadınlarda nötrofilik hava yolu enflamasyonunun daha fazla olduğunu göstermişlerdir (242). Bu çalışma çalışmamıza benzer olarak obez, non-obez astımlı ve kontrol gruplarından oluşmaktaydı ve aynı şekilde astımlı hastalarda

kullanmakta oldukları inhale kortikosteroid tedavisi kesilmeden değerlendirme yapılmıştı. Ancak obez astımlılar non-obez astımlılara göre daha yüksek dozda İKS kullanmaktaydılar. Kortikosteroid tedavisinin hem periferik hem havayolu nötrofilisine neden olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmadaki obez astımlı hastaların daha fazla İKS tedavisi kullanıyor olması havayolu nötrofilisinin daha fazla olmasına yol açmış olabilir. Sözü geçen çalışmada kadın cinsiyetin fazla olmasının, obez grupta inhaler kortikostreoid kullanan hastaların fazla olmasının ve çalışma grubunun erişkinlerden oluşmasının, bizim çalışmamızdan farklı sonuçlar elde edilmesine neden olduğu düşünülebilir.

Çocuklarda ise obezitenin astımda havayolu enflamasyonu üzerine etkisini inceleyen yalnızca bir çalışma vardır. Bu çalışmada kontrol grubunda da atopi varlığı mevcuttur ve obezite tanımlaması z skoru kullanılarak yapılmıştır. Bizim çalışmamızda kontrol grubu tamamen sağlıklı ve atopisi olmayan çocuklardan oluşturulmuş ve obezite tanımlaması rehberlerde belirtildiği gibi vücut kitle indeksinin 95 persentil üzerinde olması olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada, çalışmamıza benzer olarak obezitenin havayolu enflamasyonunu etkilemediği gösterilmiştir. Yine çalışmamıza benzer olarak, obez astımda non-obez astıma göre eozinofilik balgam oranının daha az olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir. Bahsedilen çalışmada çalışma sonucumuzdan farklı olarak obez kızlarda noneozinofilik astım, obez erkeklere göre daha fazla saptanmıştır (192).

Tüm bu çalışmalardan yola çıkarak hem erişkinlerde hem de çocuklarda obezitenin astımda hava yolu enflamasyonu üzerine etkisinin net olmadığı, değişkenlik gösterdiği görülmektedir. Erişkinlerde yapılan bazı çalışmalarda obez astımda nötrofilik enflamasyonun daha belirgin olduğu bildirilmiş, bazı çalışmalarda ise böyle bir fark gösterilememiştir. Bununla beraber çalışmaların çoğunda eozinofilik hava yolu enflamasyonunun obez astımda daha az olduğu saptanmıştır. Çocuklarda bu konuda bildiğimiz kadarıyla yapılan bir tek çalışma vardır ve bu çalışmada obez astımda havayolu enflamasyonu non-obez astıma göre farklı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanamamakla beraber, obez astımlılarda non-obez astımlılara göre eozinofilik balgam sıklığı düşük bulunmuştur (%47.6 ve %66.7). Çalışmamız obez astımlılarda

eozinofilik enflamasyonun daha az etkili olduğunu desteklemekle birlikte konuyla ilgili daha geniş gruplarda yapılacak çalışmalara gerek vardır.

Astım, patogeneğinde lokal enflamasyonun yanı sıra sistemik enflamasyonun da muhtemelen rol aldığı kronik enflamatuar bir hastalıktır (9). Obezitede yağ dokusundan salınan pro-enflamatuar proteinler nedeniyle minimal bir sistemik enflamatuar durum söz konusudur (10). Bu nedenle obezite ve astım ilişkisini açıklarken sistemik enflamasyon mekanizması üzerinde durulmuştur ve sistemik enflamasyonun en önemli belirteçlerinden biri olan CRP düzeyi (11, 12) ile solunum fonksiyonları ve havayolu enflamasyonu arasında ilişki araştırılmaya çalışılmıştır. C-reaktif protein kompleman C1q parçasına direkt olarak bağlanarak klasik kompleman kaskadını aktive edebilir (243). C-reaktif proteinin yanı sıra C3 ve C4'te pro-enflamatuar belirteçlerdir ve kompleman sisteminin astım patogeneğinde rol aldığı düşünülmektedir (13, 14). C-reaktif protein düzeyleri astım ve diğer enflamatuar hastalıklara ek olarak yaş, VKİ, atopi ve sigara maruziyetinden etkilenebilir (206, 244-247). Çalışma grubumuzdaki hastalarda astım haricinde ve obez olan grupta obezite haricinde ek hastalık yoktu. Atopi açısından astımlı gruplarda fark yoktu. Kontrol grubu tamamen sağlıklı, atopisi olmayan bireylerden oluşturuldu. Tüm gruplarda yaş dağılımları, sigara maruziyeti benzerdi ve bireyler son dört hafta içinde enfeksiyon geçirmemişti. Bu açıdan CRP'yi etkileyen parametrelerin çoğunu kontrol ettiğimizi düşünüyoruz.

Çalışmamızda pro-enflamatuar belirteçler olarak CRP, C3, C4 ve kan nötrofil düzeyleri değerlendirildi. Bu parametrelerden en anlamlı korelasyonlar C3 düzeyi ile saptandı ve astım grubunda C3 ile FEV1/FVC arasında zayıf ama anlamlı negatif korelasyon gözlemlendi. Obezlerde obez olmayanlara göre astımdan bağımsız olarak CRP, C3 ve C4 düzeyleri daha yüksek saptandı. Hem tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde ve hem de astımlı hastalar ayrı bir grup olarak değerlendirildiğinde, VKİ ile bu pro-enflamatuar belirteçler arasında pozitif korelasyon saptandı. Astımlı çocuklarda, astım olmayanlara göre C3 ve C4 düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptanırken CRP seviyelerinde fark gözlenmedi.

Pro-enflamatuar proteinlerden olan C3, C4 düzeylerinin obezlerde daha yüksek olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiş ancak obezite ve astım arasındaki

ilişki üzerine bu pro-enflamatuar proteinlerin etkisi çok çalışılmamıştır. Bildiğimiz kadarıyla daha önce sadece Bekkers ve ark. C3 serum konsantrasyonlarının VKİ'den bağımsız olarak astım semptom sıklığı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (210). Çalışmamızda özellikle serum C3 konsantrasyonu non-obez astımda, non-obez kontrole göre daha yüksekti ancak obez astımda obez kontrole göre belirgin yükseklik yoktu. Bu sonuç C3 seviyesinin astıma bağlı yükseldiğini düşündürmekteydi. Bununla beraber C3 konsantrasyonu VKİp ve belçevresi ile pozitif korelasyon gösteriyordu ve non-obez astım grubundaki hastaların VKİp değerleri, non-obez kontrol grubundan, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, daha yüksekti. Bu bulgular da C3 değerlerinin daha çok obeziteden etkilendiği yönünde değerlendirildi.

Zor astımlı hastalarda yapılan bir çalışmada çalışmamıza benzer olarak obezlerde hs-CRP düzeyi daha yüksek saptanmıştır (240). Bu çalışmada sağlıklı kontrol grubu olmadığı için astımlı ve sağlıklı kontroller arasındaki CRP düzeyi karşılaştırılmamıştır. Erişkinlerde yapılan başka bir çalışmada hs-CRP düzeyi obezlerde nonobezlere göre daha yüksek ve astımlılarda astım olmayanlara göre daha yüksek bulunmuş, obezite ve astım arasında fark bulunmamıştır (239). Erişkinlerde yapılan bir diğer çalışmada obezlerde nonobezlere, astımlılarda astımlı olmayanlara, obez astımda obez kontrole göre hs-CRP düzeyleri daha yüksek saptanmıştır (242). Bu çalışmada obezitenin sistemik enflamasyon üzerine olan etkisi neticesinde astıma katkı sağladığı desteklenmiştir. Bizim çalışmamızda da obez hastalarda CRP düzeyleri obez olmayanlardan yüksek olmakla birlikte, astım olanlarda astım olmayanlardan farklı bulunmamıştır. Yüksek sensitif CRP (hs-CRP) düşük seviyedeki enflamasyonu daha iyi gösteren bir belirteçtir (244). Astımlı grup ve kontrol grubu arasında CRP açısından fark saptamamış olmamızın nedeni hs-CRP belirtecini değil de CRP'yi kullanmış olmamız ve çalışmamızın erişkin değil çocukluk yaş grubunda yapılmış olması olabilir.

Çalışmamıza benzer şekilde obez olan ve olmayan astımlı ve kontrol grubu hastalarını değerlendiren Jensen ve ark. çocuklarda CRP düzeylerini gruplar arasında farklı bulmamışlardır (192). Bu çalışmada kontrol grubunda da atopi mevcuttur ve atopi varlığı açısından gruplar farklılık oluşturmaktadır. Buna ek olarak cinsiyet de gruplar arasında farklı dağılım göstermektedir ve obezite tanımlaması z skoruna göre

yapılmıştır. CRP düzeyinin özellikle atopiden etkilenebilen bir parametre olması çalışma sonuçlarını etkilemiş olabilir. Bununla beraber Hint popülasyonunda yapılan bir erişkin çalışmada da 30 obez astımlı ve 30 normal kilolu astımlı hasta karşılaştırılmış ve hs-CRP düzeyleri açısından fark gözlenmemiştir. Bu çalışmada gruplar arasında atopi, FENO, TG, FEV1, FEV1/FVC, FEF25-75 düzeyleri açısından fark saptanmamıştır. Çalışmalar arasındaki bu farklılıklar CRP düzeylerinin ve obezite ve astımla ilişkisinin birden çok parametreden etkilenen karmaşık bir etkileşim olduğunu düşündürmektedir ve konunun aydınlatılması için geniş gruplarda klinik belirtilerin ve daha çok parametrenin değerlendirilebildiği çalışmaların yapılması yararlı olabilir.

Genç erişkinlerde yapılan 2 çalışmada, serum CRP düzeylerinin slunum fonksiyon testi parametreleriyle ters korelasyon gösterdiği ve bu ilişkinin astım tanısı ve obezite varlığından bağımsız olduğu gösterilmiştir (248, 249). Bizim çalışmamızda sadece C3 ile FEV1/FVC arasında zayıf negatif korelasyon gözlendi, CRP ve C4 değerleri solunum fonksiyon testleri ile ilişkili bulunmadı. Sözü geçen çalışmaların geniş toplumsal çalışmalar olması ve hs-CRP düzeylerinin bakılmış olması sonuçlar arasında fark olmasına neden olmuş olabilir. C3 ve astım obezite arasındaki ilişkinin açığa çıkarılması için daha geniş gruplarda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Halvani ve ark. erişkin astımlılarda kontrol grubuna göre hs-CRP düzeylerini daha yüksek bulmuşlardır (250). Bu çalışmada astım grubu inhale steroid kullanan ve kullanmayan olarak ayrılmış ve İKS kullanan grupta İKS kullanmayan gruba göre hem sistemik enflamasyonun hem de havayolu enflamasyonunun daha az olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada İKS kullanan, kullanmayan ve kontrol gruplarının VKİ'leri birbirine benzerdir. Çalışmamızda tedavi kullanan ve kullanmayan grupta sistemik enflamasyon ve havayolu enflamasyon parametreleri açısından herhangi bir fark saptanmadı. Bizim çalışmamızda da gruplar arasında VKİp ve obezite sıklığı farklı değildi. Çalışmalar arasındaki farkın farklı yaş gruplarının değerlendirilmesi ve CRP ölçüm yöntemlerindeki farktan kaynaklanabileceği düşünüldü.

Son yıllarda insanların daha çok kapalı ortamlarda zaman geçirmeye meyilli olmaları, güneşe maruziyetin daha az olması ve alınan gıdaların D vitamini

yönünden yetersiz olması ile birlikte astım yaygınlığında artış olması nedeni ile D vitamini eksikliğinin astımda rolü olduğu düşünülmüş ve sıkça çalışılmaya başlanmıştır (15). D vitamininin antimikrobiyal peptid üretimine neden olması neticesinde virüs, bakteri ve mantarları öldürme özelliğiyle doğal immün sistemde rolü olduğu bilinmektedir (16). D vitamini eksikliğinde solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlık olduğu saptanmıştır (17, 18). Bu yatkınlığın astımlı çocuklarda daha fazla olduğu gösterilmiştir (19). Ayrıca çocuklarda astım ataklarının en sık nedeninin solunum yolu enfeksiyonları olduğu bilinmektedir (20, 21). D vitamini takviyesi sonrasında solunum yolu enfeksiyonlarının sıklığının azaldığı gösterilmiştir (22). Bunun yanı sıra D vitamini düşük olan çocuklarda daha fazla inhale kortikosteroid kullanımı ihtiyacı olduğu gösterilmiş (23) ve steroid dirençli astımlı hastalarda D vitamini takviyesi ile birlikte inhale steroid tedavi cevabının arttığı saptanmıştır (24).

Obezlerde D vitamininin daha düşük olduğu, VKİ ile D vitamini arasında doğrusal ve ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (25). D vitamininin obezlerde yağ dokusunda fazlaca tutulmuş olması nedeniyle dolaşımda daha düşük ölçülmüş olabileceği düşünülmektedir (218). Ayrıca obezler, D vitamininden zengin gıdaları daha az tüketmeleri ve hareketsiz yaşam tarzlarından dolayı güneşe daha az maruz kalmaktadırlar (219). Obez astım fenotipinde belirtildiği gibi astım belirtilerinin daha fazla olması ve steroide cevabının daha kötü olmasının (26) nedeni D vitamininin belirtilen bu mekanizmalarıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda astımlılarda kontrol grubuna göre D vitamini düzeyleri daha düşüktü ve D vitamini düzeyi ile astım kontrol testi arasında pozitif yönde bir ilişki vardı. Çalışmamızın sonuçlarına benzer olarak Chinellato ve ark. İtalyan çocuklarda astımlılarda D vitamini düzeyini daha düşük bulmuşlar ve düşük D vitamini düzeylerini azalmış astım kontrol düzeyleri ile ilişkili bulmuşlardır (251). Uysalol ve ark. da benzer olarak astımlı çocuklarda kontrol grubuna göre D vitaminini daha düşük bulmuş ve D vitamini düzeyi ile astım kontrolü arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir (252). Çocuklarda yapılan başka bir çalışmada yine çalışmamıza benzer olarak D vitamini düzeyinin AKT ile korele olduğu gösterilmiştir (253). Çalışmamızda İKS dozu ile D vitamini arasında ilişki yoktu. Bununla birlikte Krobtrakulchai ve ark. Taylandlı astımlı çocuklarda D vitamini düzeyini kontrol

grubuna göre daha düşük saptamışlar ancak D vitamini düzeyi ile astım kontrol parametresi arasında herhangi bir ilişki göstermemişlerdir (254).

Menon ve ark. astımlılarda ve normal kontrollerde D vitamini düzeylerini farklı bulmamışlar fakat obez astımlılarda ve obez kontrollerde D vitamini düzeylerini non-obez astım ve kontrollere göre daha düşük bulmuşlardır (255). Çalışmamızda astımlılarda, astımlı olmayan kontrollere göre D vitamini düzeyleri daha düşüktü ancak obezlerde obez olmayanlara göre fark yoktu ve VKİp ile D vitamini arasında herhangi bir ilişki gösterilemedi. Bu çalışmada çalışmamızdan farklı olarak 2-19 yaş grubu çocuklar çalışmaya dahil olmuştur, çalışmaya dahil olan kişi sayısı çalışmamıza göre daha fazladır ve retrospektif vaka-kontrol çalışmasıdır.

Obezitenin erişkinlerde daha fazla astım belirtilerine eşlik ettiği gösterilmişken (211) çocuklarda astım belirtilerini arttırdığına yönelik kesin kanıt gösterilmemiştir (2, 192, 256). Bununla birlikte hem erişkin, hem de çocuklarda obezitenin astımda steroide yanıtı azalttığı gösterilmiştir (176, 257). Çalışmamızda astım kontrolü açısından obez ve obez olmayan astımlı hastalarda fark saptanmadı.

Sonuç olarak; çalışmamızda çocuklarda obezitenin astımdan bağımsız olarak sistemik enflamasyonu arttırdığı, havayolu enflamasyonunu etkilemediği gösterilmiştir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmada 6-18 yaşlarında, 73 erkek, 73 kız hasta değerlendirilmiştir.
2. Olguların 45'ini non-obez astımlı, 46'sını obez astımlı, 26'sını obez kontrol ve 29'unu non-obez kontrol grubundaki çocuklar oluşturmaktadır.
3. Gruplar arasında yaş dağılımı ve evde sigaraya maruz kalma açısından fark bulunmamıştır.
4. Astım obez grubunda obez kontrol ve non-obez kontrol grubuna göre daha fazla erkek hasta mevcuttur (sırasıyla $p=0.012$ ve $p=0.009$).
5. Non-obez ve obez astımlı hastaların atopi sıklıkları arasında fark saptanmamıştır.
6. Non-obez ve obez astımlı hastaların başlangıçta kullandıkları inhale steroid, LABA ve LTRA tedavileri arasında fark gözlenmemiştir.
7. Non-obez ve obez astımlı hastaların kullanmakta oldukları budesonid eşdeğeri inhale kortikosteroid dozları arasında fark saptanmamıştır.
8. Non-obez astımlı grupta 27 (%60), obez astımlı grupta 21 (%45.7), obez kontrol grubunda 18 (%69.2), non-obez kontrol grubunda 10 (%34.5) olmak üzere toplam 76 olgudan incelemeye uygun balgam örneği alınabilmektedir.
9. Non-obez astımlı grupta 41 (%91.1), obez astımlı grupta 42 (91.3), obez kontrol grubunda 25 (%96.2), non-obez kontrol grubunda 16 (55.2) olmak üzere toplam 124 olgudan FeNO incelemesi yapılabilmektedir.
10. Non-obez ve obez astımlı hastaların astım kontrol düzeyleri arasında fark gözlenmemiştir.
11. Non-obez astım ve obez astım gruplarında alerjik rinit, egzema ve besin alerjisi varlığı açısından fark saptanmamıştır.
12. Non-obez kontrol grubunda non-obez astım ve obez astım grubuna göre ailede alerjik hastalık varlığı daha azdır (sırasıyla $p=0.001$ ve $p<0.001$).
13. Non-obez astım grubunda, balgam eozinofil yüzdesi obez kontrol ve non-obez kontrol grubuna göre daha yüksekti (sırasıyla $p<0.001$ ve $p=0.003$).

Obez astım grubunda obez kontrol grubuna göre balgam eozinofil yüzdesi daha yüksekti ($p=0.011$).

Balgam eozinofil yüzdesi açısından non-obez astım ve obez astım ($p=0.041$), obez astım ve non-obez kontrol, obez kontrol ve non-obez kontrol grupları arasında anlamlı fark görülmedi.

14. Eozinofilik balgam sıklığı non-obez astım grunda obez kontrol ve non-obez kontrol grubuna göre daha yüksekti (sırasıyla $p<0.001$ ve $p=0.003$).

Non-obez astım grubunda (%66.7) obez astım (%47.6) grubuna göre eozinofilik balgam sıklığı daha fazla olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Obez astım ile obez kontrol ve non-obez kontrol grupları arasında ve obez kontrol ve non-obez kontrol grupları arasında eozinofilik balgam sıklığı farklı değildi.

15. Balgam nötrofil yüzdesi açısından gruplar arasında fark gözlenmedi.

16. Obez astım grubunda non-obez astım ve non-obez kontrol grubuna göre CRP seviyeleri daha yüksektir (her iki karşılaştırma için $p<0.001$)

Obez kontrol grubunda non-obez astım ve non-obez kontrol grubuna göre CRP seviyeleri daha yüksektir (sırasıyla $p=0.003$ ve $p=0.008$)

Obez astım ve obez kontrol grupları arasında ve non-obez astım ve non-obez kontrol grupları arasında CRP seviyeleri açısından fark saptanmamıştır.

17. Obez astım grubunda non-obez astım ve non-obez kontrol grubuna göre C3 seviyeleri daha yüksektir (her iki karşılaştırma için $p<0.001$).

Obez kontrol grubunda non-obez astım ve non-obez kontrol grubuna göre C3 seviyeleri daha yüksektir (sırasıyla $p=0.001$ ve $p<0.001$)

Non-obez astım grubunda non-obez kontrol grubuna göre C3 seviyeleri daha yüksektir ($p=0.001$)

Obez astım ve obez kontrol grupları arasında C3 seviyeleri açısından fark yoktur.

18. Obez astım grubunda non-obez astım grubuna göre C4 seviyeleri daha yüksektir ($p<0.001$).

Obez astım ve obez kontrol gruplarında non-obez kontrol grubuna göre C4 seviyeleri daha yüksektir (sırasıyla $p<0.001$ ve $p=0.011$).

Non-obez astım grubu ile non-obez kontrol ve obez kontrol grupları arasında C4 seviyeleri açısından fark yoktur.

Obez astım ve obez kontrol grupları arasında C4 seviyeleri açısından fark saptanmamıştır.

19. Gruplar arasında AKŞ düzeyleri açısından fark saptanmamıştır.

20. Obez astım grubunda non-obez astım ve non-obez kontrol grubuna göre insülin düzeyleri daha yüksektir (her iki karşılaştırma için $p=0.002$).

Obez kontrol grubunda, non-obez astım ve non-obez kontrol grubuna göre insülin düzeyleri daha yüksektir (her iki karşılaştırma için $p=0.001$).

Obez astım ile obez kontrol ve non-obez astım ile non-obez kontrol grupları arasında insülin düzeyleri açısından fark saptanmamıştır.

21. Obez astım ve obez kontrol gruplarında, non-obez kontrol grubuna göre TG düzeyleri daha yüksektir (sırasıyla $p=0.006$ ve $p=0.003$).

Non-obez astım grubu ile obez astım, obez kontrol ve non-obez kontrol grupları arasında trigliserid düzeyleri açısından fark saptanmamıştır.

Obez astım ve obez kontrol grupları arasında trigliserid düzeyleri açısından fark saptanmamıştır.

22. Astım obez grubunda, non-obez kontrol grubuna göre daha düşük HDL seviyeleri gözlenmiştir ($p=0.006$).

Non-obez astım ile obez astım, obez kontrol ve non-obez kontrol grupları arasında HDL düzeyleri açısından fark saptanmamıştır.

Obez astım ve obez kontrol grupları arasında HDL düzeyleri açısından fark saptanmamıştır.

Obez kontrol ve non-obez kontrol grupları arasında HDL düzeyleri açısından fark saptanmamıştır.

23. Non-obez astım grubunda obez kontrol grubuna göre periferik kan eozinofil yüzdesi daha yüksektir ($p=0.006$).

Non-obez astım grubu ile obez astım ve non-obez kontrol grupları arasında periferik kan eozinofil yüzdeleri açısından fark saptanmamıştır.

Obez astım ile obez kontrol ve non-obez kontrol grupları arasında periferik kan eozinofil yüzdeleri açısından fark saptanmamıştır.

Obez kontrol ve non-obez kontrol grupları arasında periferik kan eozinofil yüzdeleri açısından fark saptanmamıştır.

24. Non-obez astım grubunda obez kontrol ve non-obez kontrol gruplarına göre daha yüksek total IgE düzeyleri saptanmıştır (sırasıyla $p=0.001$ ve $p<0.001$).

Obez astım grubunda obez kontrol ve non-obez kontrol gruplarına göre daha yüksek total IgE düzeyleri saptanmıştır (her iki karşılaştırma için $p<0.001$).

Non-obez astım ile obez astım ve obez kontrol ile non-obez kontrol grupları arasında total IgE düzeyleri açısından fark saptanmamıştır.

25. Gruplar arasında D vitamini düzeyleri açısından fark saptanmamıştır.

26. Gruplar arasında FEV1 değerleri açısından fark gözlenmemiştir.

27. Non-obez astım grubunda non-obez kontrol grubuna göre FEV1 % değişkenlik düzeyi daha yüksektir.

Obez astım grubunda obez kontrol ve non-obez kontrol gruplarına göre daha yüksek FEV1 % değişkenlik düzeyi saptanmıştır (sırasıyla $p=0.001$ ve $p<0.001$).

Non-obez astım ile obez astım ve obez kontrol grupları arasında ve obez kontrol ve non-obez kontrol grupları arasında FEV1 % değişkenlik düzeyi açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

28. Non-obez kontrol grubunda obez astım ve non-obez astım grubuna göre FVC% değeri daha düşüktü (her iki karşılaştırma için $p=0.003$).

Non-obez astım grubu ile obez astım ve obez kontrol grupları arasında FVC % değeri arasında fark saptanmamıştır.

Obez astım grubu ile obez kontrol grubu arasında FVC% değeri arasında fark saptanmamıştır.

Obez kontrol ve non-obez kontrol grupları arasında FVC% değeri arasında fark saptanmamıştır.

29. Astımlı grupta astımlı olmayan gruba göre daha fazla erkek vardı ($p=0.004$). İki grubun yaşları, VKİp'leri, bel çevresi ölçümleri birbirine benzerdi.
30. Astımlı grupta astımlı olmayan gruba göre kan eozinofil yüzdesi, balgam eozinofil yüzdesi, balgam nötrofil yüzdesi, total IgE düzeyi, C3, C4, nitrik oksit düzeyi ve FVC % değeri ve FEV1 % değişkenlik değeri daha yüksekti (sırasıyla $p=0.007$; $p<0.001$; $p=0.041$; $p<0.001$; $p=0.048$; $p=0.025$; $p=0.043$; $p=0.006$; $p<0.001$)
31. Astımlı grupta astımlı olmayan gruba göre D vitamini düzeyi, FEV1/FVC değeri, FEF25-75 değeri daha düşüktü (sırasıyla $p=0.047$; $p<0.001$; $p<0.001$).
32. CRP, kan nötrofil, AKŞ, A.insülin, TG, HDL, FEV1 değerleri astım olan ve olmayan iki grup arasında farklı değildi.
33. Obezlerde obez olmayanlara göre CRP, C3, C4, TG ve açlık insülin değerleri daha yüksekti (sırasıyla $p<0.001$; $p<0.001$; $p<0.001$; $p=0.002$; $p<0.001$).
34. Obezlerde obez olmayanlara göre balgam eozinofil yüzdesi, HDL değeri ve FEV1/FVC değeri daha düşük saptandı (sırasıyla $p=0.024$; $p=0.013$; $p=0.019$).
35. Obez ve non-obez iki grup cinsiyet, yaş dağılımı açısından benzerdi. Kan eozinofil yüzdesi, AKŞ, total IgE, D vitamini düzeyleri, balgam nötrofil yüzdesi, FEV1, FEV1 % değişkenlik, FVC, FEF25-75, nitrik oksit değerleri, AKT parametresi ve İKS dozları açısından fark yoktu.
36. Kontrol grubu ile tedavi alan ve almayan astım grubu karşılaştırıldığında; kan eozinofil yüzdesi kontrol grubu ve tedavi alan astım grubu arasında farklıydı, tedavi alan astım grubunda daha yüksekti ($p=0.015$).

37. Balgam eozinofil yüzdesi kontrol grubunda tedavi almayan ve alan astım grubuna göre daha düşüktü (her iki karşılaştırma için $p<0.001$)
38. Balgam nötrofil yüzdesi kontrol grubunda tedavi almayan astım grubuna göre daha düşüktü ($p=0.007$).
39. Tedavi almayan astım grubunda, kontrol ve tedavi alan astım grubuna göre FEV1 değeri daha düşüktü (sırasıyla $p=0.004$; $p=0.008$)
40. Kontrol grubunda, tedavi almayan ve alan astım grubuna göre FEV1% değişkenlik daha düşüktü (sırasıyla $p<0.001$; $p=0.004$), ayrıca tedavi alan astım grubunda almayan astım grubuna göre daha düşüktü ($p=0.009$)
41. Kontrol grubunda tedavi alan astım grubuna göre FVC değeri daha düşüktü ($p=0.002$)
42. Kontrol grubunda tedavi alan ve almayan astım grubuna göre FEV1/FVC değeri daha yüksekti (her iki karşılaştırma için $p<0.001$).
43. Kontrol grubunda tedavi alan ve almayan astım grubuna göre FEF25-75 değeri daha yüksekti (her iki karşılaştırma için $p<0.001$), ayrıca tedavi alan grupta almayan gruba göre bu değer daha yüksekti ($p=0.016$).
44. Tedavi alan ve almayan grup, yaş dağılımı, cinsiyet, VKİp, bel çevresi ölçümü açısından benzerdi. CRP, C3, C4 seviyeleri, kan eozinofil yüzdesi, kan nötrofil sayısı, balgam eozinofil oranı, balgam nötrofil oranı, FVC, FEV1/FVC değerleri, AKT parametresi farklı değildi.
45. Tüm gruplar dahil edildiğinde balgam eozinofil yüzdesi ile FEV1/FVC ve FEF25-75 arasında negatif korelasyon olduğu gözlenmiştir (sırasıyla $r=-0.394, p=0.001$ ve $r=-0.390, p=0.001$). Kontrol grupları dışarıda bırakıldığında bu ilişkinin ortadan kaybolduğu görülmüştür.
46. Tüm gruplar dahil edildiğinde balgam eozinofil yüzdesi ile balgam nötrofil yüzdesi ve periferik kan nötrofil sayısı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $r=0.411, p<0.001$ ve $r=0.403, p=0.003$). Kontrol grupları dışarıda bırakıldığında balgam eozinofil yüzdesi ile sadece periferik kan nötrofil sayısı arasında pozitif korelasyon kalmıştır ($r=0.474, p=0.001$).

47. Tüm gruplar dahil edildiğinde balgam nötrofil yüzdesi ile FEV1, FEV1/FVC ve FEF2575 değerleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $r=-0.240, p=0.044$; $r=-0.261, p=0.03$ ve $r=-0.256, p=0.033$). Kontrol grupları dışarıda bırakıldığında bu ilişki ortadan kaybolmuştur.
48. Tüm gruplar dahil edildiğinde VKİp ile FVC arasında pozitif korelasyon ($r=0.223, p=0.01$) FEV1/FVC arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($r=-0.271, p=0.002$). Kontrol grupları dışarıda bırakıldığında bu ilişki ortadan kaybolmuştur.
49. Tüm gruplar dahil edildiğinde VKİp ile CRP, C3, C4 düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $r=0.446, p<0.001$; $r=0.597, p<0.001$ ve $r=0.416, p<0.001$). Sadece astım grupları değerlendirildiğinde VKİp ile CRP, C3, C4 arasındaki pozitif korelasyon devam etmektedir (sırasıyla $r=0.480, p<0.001$; $r=0.459, p<0.001$; $r=0.431, p<0.001$).
50. Astım grupları değerlendirildiğinde D vitamini düzeyi ve AKT arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0.239, p=0.027$).
51. Tüm gruplar dahil edildiğinde FeNO ile balgam eozinofil yüzdesi arasında pozitif korelasyon vardı ($r=0.360, p=0.002$). Sadece astım grupları dahil olduğunda bu korelasyon devam etmekteydi ($r=0.474, p=0.001$).

7. ÖZET

Obezitenin Astımlı Çocuklarda Havayolu ve Sistemik Enflamasyon Üzerine Etkileri

Giriş: Astım ve obezite, çocukluk çağında sıklığı giderek artan, birbirleriyle ilişkili oldukları düşünülen hastalıklardır. Çalışmamızda astımlı çocuklarda obezitenin havayolu ve sistemik enflamasyon üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya 45 non-obez astımlı, 46 obez astımlı, 26 obez kontrol ve 29 non-obez kontrol olmak üzere toplam 146 hasta alındı. Periferik kan eozinofil ve nötrofil dağılımına, serum CRP, C3, C4, AKŞ, açlık insülin, TG, HDL, D vitamini değerlerine bakıldı. Olgulara solunum havasında nitrik oksit ölçümü, solunum fonksiyon testi, balgam uyarımı işlemi yapıldı. Gruplar, havayolu enflamasyonu, sistemik enflamasyon ve solunum fonksiyon testleri açısından ve D vitamini değerleri açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Non-obez astım grubunda, obez kontrol ve non-obez kontrol gruplarına göre (sırasıyla $p<0.001$ ve $p=0.003$) ve obez astım grubunda obez kontrol grubuna göre ($p=0.011$) balgam eozinofil yüzdesi daha yüksekti. Eozinofilik balgam sıklığı non-obez astım grubunda (%66.7), obez astım grubuna (%47.6) göre daha fazlaydı ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Serum CRP ve C3 konsantrasyonları obez astım grubunda, non-obez astım (her iki parametrenin karşılaştırması için $p<0.001$) ve non-obez kontrol gruplarına (her iki parametrenin karşılaştırması için $p<0.001$) göre daha yüksekti, obez kontrol grubunda non-obez astım ($p=0.003$ ve $p=0.001$) ve non-obez kontrol gruplarına ($p=0.008$ ve $p<0.001$) göre daha yüksekti. Ayrıca serum C3 konsantrasyonu non-obez astım grubunda non-obez kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı ($p=0.001$).

D vitamini ile AKT arasında pozitif yönde korelasyon tespit edildi ($r=0.239$, $p<0.001$). Dahil olan tüm gruplarda ve astım gruplarında solunum havasında nitrik oksit ölçüm değeri ve eozinofilik havayolu enflamasyonu arasında pozitif yönde korelasyon tespit edildi ($r=0.360$, $p=0.002$; $r=0.474$, $p=0.001$).

Sonuç: Çalışmamızda, ocuklarda obezitenin astımdan bağımsız olarak sistemik enflamasyonu arttırdığı ancak havayolu enflamasyonunu değiştirmediği görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Astım, balgam uyarımı, ocuklar, D vitamini, fenotip, havayolu enflamasyonu, obezite, sistemik enflamasyon.

ABSTRACT

Effects of obesity on airway and systemic inflammation on asthmatic children

Background: Asthma and obesity are conditions whose prevalences increase gradually in childhood and which are considered to be interrelated. The aim of this study is to examine effects of obesity on airway and systemic inflammation on asthmatic children.

Material methods: Forty five non-obese asthmatic, 46 obese asthmatic, 26 obese control and 29 non-obese control patients have been included in the study. Distribution of peripheral blood and serum CRP, C3, C4, fasting blood glucose, fasting insulin, TG, HDL, vitamin D levels have been evaluated. Measurement of FeNO, pulmonary function test and sputum induction have been conducted. Groups have been compared according to airway and systemic inflammation, pulmonary function test and vitamin D levels.

Results: In non-obese asthmatic group, compared to obese control and non-obese control groups ($p < 0.001$; $p = 0.003$, respectively) and obese asthma group, compared to obese control group ($p = 0.011$) percentage of sputum eosinophilia were higher. Frequency of eosinophilic asthma in non-obese asthma group (66.7 %) were higher than obese asthma group (47.6 %), but the difference was not significant statistically. Serum CRP and C3 concentrations were higher in obese asthma group than non-obese asthma (for comparison of both parameters $p < 0.001$) and non-obese control groups (for comparison of both parameters $p < 0.001$), and also were higher than non-obese asthma ($p = 0.003$ and $p = 0.001$) and non-obese control groups ($p = 0.008$ and $p < 0.001$) in obese control group. Additionally, it has been determined that serum C3 concentrations were higher in non-obese asthma group compared to non-obese control group ($p = 0.001$). Positive correlation has been detected between vitamin D and asthma control test ($r = 0.239$, $p < 0.001$). Between measurement of FeNO and eosinophilic airway inflammation, a positive correlation has been detected in all the included groups ($r = 0.360$, $p = 0.002$) and asthma groups ($r = 0.474$, $p = 0.001$).

Conclusions: It has been observed in this study that obesity increases systemic inflammation independently of asthma, but does not alter airway inflammation.

Key Words: airway inflammation, asthma, children, obesity, phenotype, sputum induction, systemic inflammation.vitamin D

8. KAYNAKLAR

1. Lobstein T, Baur L, Uauy R, TaskForce IIO. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2004;5 Suppl 1:4-104.
2. Jensen ME, Wood LG, Gibson PG. Obesity and childhood asthma - mechanisms and manifestations. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2012;12(2):186-92.
3. Stream AR, Sutherland ER. Obesity and asthma disease phenotypes. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2012;12(1):76-81.
4. Global Initiative for Asthma (GINA).Global Strategy for Asthma Management and Prevention. National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute Revised 2002 NIH Publications No:02-3659.
5. Grootendorst DC, Sont JK, Willems LN, Kluin-Nelemans JC, Van Krieken JH, Veselic-Charvat M, et al. Comparison of inflammatory cell counts in asthma: induced sputum vs bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 1997;27(7):769-79.
6. Pizzichini E, Pizzichini MM, Kidney JC, Efthimiadis A, Hussack P, Popov T, et al. Induced sputum, bronchoalveolar lavage and blood from mild asthmatics: inflammatory cells, lymphocyte subsets and soluble markers compared. *The European respiratory journal*. 1998;11(4):828-34.
7. Gibson PG, Grootendor DC, Henry RL, Pin I, Ryttila PH, Wark P, et al. Sputum induction in children. *The European respiratory journal Supplement*. 2002;37:44s-6s.
8. Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R, Girgis-Gabardo A, Denburg JA, Hargreave FE, et al. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax*. 1992;47(1):25-9.
9. Navratil M, Plavec D, Dodig S, Jelcic Z, Nogalo B, Erceg D, et al. Markers of systemic and lung inflammation in childhood asthma. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2009;46(8):822-8.
10. Boulet LP. Asthma and obesity. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2013;43(1):8-21.
11. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2001;103(13):1813-8.
12. Tall AR. C-reactive protein reassessed. *The New England journal of medicine*. 2004;350(14):1450-2.

13. Wills-Karp M. Complement activation pathways: a bridge between innate and adaptive immune responses in asthma. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2007;4(3):247-51.
14. Sarma JV, Ward PA. The complement system. *Cell and tissue research*. 2011;343(1):227-35.
15. Litonjua AA, Weiss ST. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007;120(5):1031-5.
16. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2008;4(2):80-90.
17. Wayse V, Yousafzai A, Mogale K, Filteau S. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. *European journal of clinical nutrition*. 2004;58(4):563-7.
18. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiology and infection*. 2006;134(6):1129-40.
19. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA, Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of internal medicine*. 2009;169(4):384-90.
20. Singh AM, Busse WW. Asthma exacerbations. 2: aetiology. *Thorax*. 2006;61(9):809-16.
21. Sykes A, Johnston SL. Etiology of asthma exacerbations. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;122(4):685-8.
22. Aloia JF, Li-Ng M. Re: epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiology and infection*. 2007;135(7):1095-6; author reply 7-8.
23. Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, Hauk PJ, Goleva E, Leung DY. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;125(5):995-1000.
24. Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, Peek E, Urry Z, Richards DF, et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(1):146-55.
25. Turer CB, Lin H, Flores G. Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children. *Pediatrics*. 2013;131(1):e152-61.

26. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;178(3):218-24.
27. Global Strategy for asthma management and prevention 2015 (update). Available from <http://www.ginasthma.org>
28. Leung R, Wong G, Lau J, Ho A, Chan JK, Choy D, et al. Prevalence of asthma and allergy in Hong Kong schoolchildren: an ISAAC study. *The European respiratory journal*. 1997;10(2):354-60.
29. Downs SH, Marks GB, Sporik R, Belosouva EG, Car NG, Peat JK. Continued increase in the prevalence of asthma and atopy. *Archives of disease in childhood*. 2001;84(1):20-3.
30. Burney P. The changing prevalence of asthma? *Thorax*. 2002;57 Suppl 2:II36-II9.
31. Ones U, Akcay A, Tamay Z, Guler N, Zencir M. Rising trend of asthma prevalence among Turkish schoolchildren (ISAAC phases I and III). *Allergy*. 2006;61(12):1448-53.
32. Liu AH, Covar RA, Spahn JD, Leung DYM. Childhood Asthma. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (ed). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th Edition, Saunders, Philadelphia 2007. 953-970.
33. Rahman I, Kelly F. Biomarkers in breath condensate: a promising new non-invasive technique in free radical research. *Free radical research*. 2003;37(12):1253-66.
34. Shore SA. Obesity and asthma: possible mechanisms. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;121(5):1087-93; quiz 94-5.
35. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *The European respiratory journal*. 2008;31(1):143-78.
36. Umut S BS. Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. . *Türk Toraks Dergisi*. 2009 Cilt:10 (Ek:10).
37. Postma DS, Bleecker ER, Amelung PJ, Holroyd KJ, Xu J, Panhuysen CI, et al. Genetic susceptibility to asthma--bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. *The New England journal of medicine*. 1995;333(14):894-900.
38. Gold MS, Kemp AS. Atopic disease in childhood. *The Medical journal of Australia*. 2005;182(6):298-304.

39. Laprise C, Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a three-year follow-up. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997;156(2 Pt 1):403-9.
40. ED. B. Global strategy for asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma (GINA). www.ginasthma.org Erişim tarihi: 10052012. 2011.
41. Liebhart J, Dobek R, Malolepszy J, Wojtyniak B, Pisiewicz K, Plusa T, et al. The Prevalence of Allergic Diseases in Poland - the Results of the PMSEAD Study in Relation to Gender Differences. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*. 2014;23(5):757-62.
42. Visness CM, London SJ, Daniels JL, Kaufman JS, Yeatts KB, Siega-Riz AM, et al. Association of childhood obesity with atopic and nonatopic asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2006. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2010;47(7):822-9.
43. Sin DD, Sutherland ER. Obesity and the lung: 4. Obesity and asthma. *Thorax*. 2008;63(11):1018-23.
44. Flaherman V, Rutherford GW. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. *Archives of disease in childhood*. 2006;91(4):334-9.
45. Gilliland FD, Berhane K, Islam T, McConnell R, Gauderman WJ, Gilliland SS, et al. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *American journal of epidemiology*. 2003;158(5):406-15.
46. Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, Sherrill DL, Holberg CJ, Martinez FD. Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;170(1):78-85.
47. Scholtens S, Wijga AH, Brunekreef B, Kerkhof M, Postma DS, Oldenwening M, et al. Maternal overweight before pregnancy and asthma in offspring followed for 8 years. *International journal of obesity*. 2010;34(4):606-13.
48. Weinmayr G, Forastiere F, Buchele G, Jaensch A, Strachan DP, Nagel G, et al. Overweight/obesity and respiratory and allergic disease in children: international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) phase two. *PloS one*. 2014;9(12):e113996.
49. Kalyoncu AF, Coplu L, Selcuk ZT, Emri AS, Kolacan B, Kocabas A, et al. Survey of the allergic status of patients with bronchial asthma in Turkey: a multicenter study. *Allergy*. 1995;50(5):451-5.
50. Mungan D, Celik G, Bavbek S, Misirligil Z. Pet allergy: how important for Turkey where there is a low pet ownership rate. *Allergy and asthma*

proceedings : the official journal of regional and state allergy societies. 2003;24(2):137-42.

51. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. American journal of respiratory and critical care medicine. 2000;161(5):1501-7.
52. Stick SM, Burton PR, Gurrin L, Sly PD, LeSouef PN. Effects of maternal smoking during pregnancy and a family history of asthma on respiratory function in newborn infants. Lancet. 1996;348(9034):1060-4.
53. Stick S. The effects of in-utero tobacco-toxin exposure on the respiratory system in children. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2006;6(5):312-6.
54. Tepper RS, Williams-Nkomo T, Martinez T, Kisling J, Coates C, Daggy J. Parental smoking and airway reactivity in healthy infants. American journal of respiratory and critical care medicine. 2005;171(1):78-82.
55. Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology. 2004;15 Suppl 16:4-5, 9-32.
56. American Thoracic Society. What constitutes an adverse health effect of air pollution? Official Statement of the American Thoracic Society, 2000, Am J Respir Crit Care Med, 162 (2), 665-673.
57. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, Vora H, Thomas D, Berhane K, et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. The New England journal of medicine. 2004;351(11):1057-67.
58. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. The Journal of allergy and clinical immunology. 2005;115(6):1238-48.
59. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. The Journal of allergy and clinical immunology. 2005;115(6):1109-17; quiz 18.
60. Türk Toraks Derneği Astım ve Alerji Çalışma Grubu. Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2014; Vol. 15 (1): 1-86.
61. Bartemes KR, Kita H. Dynamic role of epithelium-derived cytokines in asthma. Clinical immunology. 2012;143(3):222-35.
62. Beier KC, Kallinich T, Hamelmann E. Master switches of T-cell activation and differentiation. The European respiratory journal. 2007;29(4):804-12.

63. Barnes PJ. Pathophysiology of allergic inflammation. *Immunological reviews*. 2011;242(1):31-50.
64. Risse PA, Jo T, Suarez F, Hirota N, Tolloczko B, Ferraro P, et al. Interleukin-13 inhibits proliferation and enhances contractility of human airway smooth muscle cells without change in contractile phenotype. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology*. 2011;300(6):L958-66.
65. Zimmermann N, Hershey GK, Foster PS, Rothenberg ME. Chemokines in asthma: cooperative interaction between chemokines and IL-13. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2003;111(2):227-42; quiz 43.
66. Poon AH, Eidelman DH, Martin JG, Laprise C, Hamid Q. Pathogenesis of severe asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2012;42(5):625-37.
67. Global Strategy for asthma management and prevention 2014 (update). Available from <http://www.ginasthma.org>
68. Brand PL, Duiverman EJ, Waalkens HJ, van Essen-Zandvliet EE, Kerrebijn KF. Peak flow variation in childhood asthma: correlation with symptoms, airways obstruction, and hyperresponsiveness during long-term treatment with inhaled corticosteroids. *Dutch CNSLD Study Group. Thorax*. 1999;54(2):103-7.
69. Kerstjens HA, Brand PL, de Jong PM, Koeter GH, Postma DS. Influence of treatment on peak expiratory flow and its relation to airway hyperresponsiveness and symptoms. *The Dutch CNSLD Study Group. Thorax*. 1994;49(11):1109-15.
70. Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, Neumann PJ, Dockery DW, et al. FEV(1) is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2001;107(1):61-7.
71. Osborne ML, Pedula KL, O'Hollaren M, Ettinger KM, Stibolt T, Buist AS, et al. Assessing future need for acute care in adult asthmatics: the Profile of Asthma Risk Study: a prospective health maintenance organization-based study. *Chest*. 2007;132(4):1151-61.
72. Li D, German D, Lulla S, Thomas RG, Wilson SR. Prospective study of hospitalization for asthma. A preliminary risk factor model. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;151(3 Pt 1):647-55.
73. Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, Dockery DW, Schouten JP, Weiss ST, et al. A single measure of FEV1 is associated with risk of asthma attacks in long-term follow-up. *Chest*. 2004;126(6):1875-82.
74. Ulrik CS. Outcome of asthma: longitudinal changes in lung function. *The European respiratory journal*. 1999;13(4):904-18.

75. Killian KJ, Watson R, Otis J, St Amand TA, O'Byrne PM. Symptom perception during acute bronchoconstriction. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;162(2 Pt 1):490-6.
76. Rosi E, Stendardi L, Binazzi B, Scano G. Perception of airway obstruction and airway inflammation in asthma: a review. *Lung*. 2006;184(5):251-8.
77. Lampe E, Saback FL, Yoshida CF, Niel C. Infection with GB virus C/hepatitis G virus in Brazilian hemodialysis and hepatitis patients and asymptomatic individuals. *Journal of medical virology*. 1997;52(1):61-7.
78. Veler H, Clayton RG. Astım. Güler N (Çeviri editörü). *Çocuk Göğüs Hastalıkları*. İstanbul: Medikal Yayıncılık; 2007. s.95-115. .
79. Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? *Thorax*. 2004;59(11):922-4.
80. Frey U, Brodbeck T, Majumdar A, Taylor DR, Town GI, Silverman M, et al. Risk of severe asthma episodes predicted from fluctuation analysis of airway function. *Nature*. 2005;438(7068):667-70.
81. Julius SM, Davenport KL, Davenport PW. Perception of intrinsic and extrinsic respiratory loads in children with life-threatening asthma. *Pediatric pulmonology*. 2002;34(6):425-33.
82. Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G, Hida W, Homma M, Shirato K, et al. Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *The New England journal of medicine*. 1994;330(19):1329-34.
83. Magadle R, Berar-Yanay N, Weiner P. The risk of hospitalization and near-fatal and fatal asthma in relation to the perception of dyspnea. *Chest*. 2002;121(2):329-33.
84. Bukstein D, Kraft M, Liu AH, Peters SP. Asthma end points and outcomes: what have we learned? *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006;118(4 Suppl):S1-15.
85. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;160(3):1001-8.
86. Volbeda F, Broekema M, Lodewijk ME, Hylkema MN, Reddel HK, Timens W, et al. Clinical control of asthma associates with measures of airway inflammation. *Thorax*. 2013;68(1):19-24.
87. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet*. 2006;368(9537):804-13.

88. Li AM, Tsang TW, Chan DF, Lam HS, So HK, Sung RY, et al. Sputum induction in children with asthma: a tertiary-center experience. *Pediatric pulmonology*. 2006;41(8):720-5.
89. Davies AR, Hancox RJ. Induced sputum in asthma: diagnostic and therapeutic implications. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2013;19(1):60-5.
90. Brightling CE. Cough due to asthma and nonasthmatic eosinophilic bronchitis. *Lung*. 2010;188 Suppl 1:S13-7.
91. Djukanovic R, Sterk PJ, Fahy JV, Hargreave FE. Standardised methodology of sputum induction and processing. *The European respiratory journal Supplement*. 2002;37:1s-2s.
92. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9347):1715-21.
93. Chlumsky J, Striz I, Terl M, Vondracek J. Strategy aimed at reduction of sputum eosinophils decreases exacerbation rate in patients with asthma. *The Journal of international medical research*. 2006;34(2):129-39.
94. Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, Boulet LP, Lemiere C, Pizzichini E, et al. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *The European respiratory journal*. 2006;27(3):483-94.
95. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, Li AM, Turner C, Kynaston JA, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax*. 2012;67(3):199-208.
96. Papaportfyriou A, Tseliou E, Loukides S, Kostikas K, Bakakos P. Noninvasive evaluation of airway inflammation in patients with severe asthma. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2013;110(5):316-21.
97. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *The European respiratory journal*. 2014;43(2):343-73.
98. Ricciardolo FL. Multiple roles of nitric oxide in the airways. *Thorax*. 2003;58(2):175-82.
99. Ricciardolo FL. Revisiting the role of exhaled nitric oxide in asthma. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2014;20(1):53-9.
100. American Thoracic S, European Respiratory S. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of

exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. American journal of respiratory and critical care medicine. 2005;171(8):912-30.

101. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. American journal of respiratory and critical care medicine. 2011;184(5):602-15.
102. Jouaville LF, Annesi-Maesano I, Nguyen LT, Bocage AS, Bedu M, Caillaud D. Interrelationships among asthma, atopy, rhinitis and exhaled nitric oxide in a population-based sample of children. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2003;33(11):1506-11.
103. Strunk RC, Szeffler SJ, Phillips BR, Zeiger RS, Chinchilli VM, Larsen G, et al. Relationship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children. The Journal of allergy and clinical immunology. 2003;112(5):883-92.
104. Berry MA, Shaw DE, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2005;35(9):1175-9.
105. Warke TJ, Fitch PS, Brown V, Taylor R, Lyons JD, Ennis M, et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. Thorax. 2002;57(5):383-7.
106. Lemiere C, Ernst P, Olivenstein R, Yamauchi Y, Govindaraju K, Ludwig MS, et al. Airway inflammation assessed by invasive and noninvasive means in severe asthma: eosinophilic and noneosinophilic phenotypes. The Journal of allergy and clinical immunology. 2006;118(5):1033-9.
107. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, Casoni G, Busljetic K, Turato G, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. American journal of respiratory and critical care medicine. 2003;167(3):418-24.
108. Soler-Cataluna JJ, Cosio B, Izquierdo JL, Lopez-Campos JL, Marin JM, Aguero R, et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. Archivos de bronconeumologia. 2012;48(9):331-7.
109. Brightling CE, Symon FA, Birring SS, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID. Comparison of airway immunopathology of eosinophilic bronchitis and asthma. Thorax. 2003;58(6):528-32.

110. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;172(4):453-9.
111. Dweik RA, Sorkness RL, Wenzel S, Hammel J, Curran-Everett D, Comhair SA, et al. Use of exhaled nitric oxide measurement to identify a reactive, at-risk phenotype among patients with asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;181(10):1033-41.
112. Hastie AT, Moore WC, Meyers DA, Vestal PL, Li H, Peters SP, et al. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;125(5):1028-36 e13.
113. Amelink M, de Groot JC, de Nijs SB, Lutter R, Zwinderman AH, Sterk PJ, et al. Severe adult-onset asthma: A distinct phenotype. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;132(2):336-41.
114. Erkocoglu M, Kaya A, Ozcan C, Akan A, Vezir E, Azkur D, et al. The effect of obesity on the level of fractional exhaled nitric oxide in children with asthma. *International archives of allergy and immunology*. 2013;162(2):156-62.
115. Schneider A, Schwarzbach J, Faderl B, Welker L, Karsch-Volk M, Jorres RA. FENO measurement and sputum analysis for diagnosing asthma in clinical practice. *Respiratory medicine*. 2013;107(2):209-16.
116. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;169(4):473-8.
117. Pedrosa M, Cancelliere N, Barranco P, Lopez-Carrasco V, Quirce S. Usefulness of exhaled nitric oxide for diagnosing asthma. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2010;47(7):817-21.
118. Sandrini A, Taylor DR, Thomas PS, Yates DH. Fractional exhaled nitric oxide in asthma: an update. *Respirology*. 2010;15(1):57-70.
119. Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM. Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Chest*. 2003;123(3):751-6.
120. Berkman N, Avital A, Breuer R, Bardach E, Springer C, Godfrey S. Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma: comparison with bronchial provocation tests. *Thorax*. 2005;60(5):383-8.
121. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 2009). <http://www.gemasma.com>.

122. Perez de Llano LA. Nitric oxide (NO) in managing asthma. *Archivos de bronconeumologia*. 2012;48(2):35-6.
123. Jones SL, Kittelson J, Cowan JO, Flannery EM, Hancox RJ, McLachlan CR, et al. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(5):738-43.
124. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *The New England journal of medicine*. 2005;352(21):2163-73.
125. Cowan DC, Cowan JO, Palmay R, Williamson A, Taylor DR. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma. *Thorax*. 2010;65(5):384-90.
126. Perez-de-Llano LA, Carballada F, Castro Anon O, Pizarro M, Golpe R, Balloira A, et al. Exhaled nitric oxide predicts control in patients with difficult-to-treat asthma. *The European respiratory journal*. 2010;35(6):1221-7.
127. Kinnula VL. Production and degradation of oxygen metabolites during inflammatory states in the human lung. *Current drug targets Inflammation and allergy*. 2005;4(4):465-70.
128. Moser B, Bodrogi F, Eibl G, Lechner M, Rieder J, Lirk P. Mass spectrometric profile of exhaled breath--field study by PTR-MS. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2005;145(2-3):295-300.
129. Rock F, Barsan N, Weimar U. Electronic nose: current status and future trends. *Chemical reviews*. 2008;108(2):705-25.
130. Paredi P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Faster rise of exhaled breath temperature in asthma: a novel marker of airway inflammation? *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;165(2):181-4.
131. Piacentini GL, Bodini A, Zerman L, Costella S, Zanolla L, Peroni DG, et al. Relationship between exhaled air temperature and exhaled nitric oxide in childhood asthma. *The European respiratory journal*. 2002;20(1):108-11.
132. Piacentini GL, Bodini A, Peroni D, Ress M, Costella S, Boner AL. Exhaled air temperature and eosinophil airway inflammation in allergic asthmatic children. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2004;114(1):202-4.
133. Svensson H, Bjermer L, Tufvesson E. Exhaled breath temperature in asthmatics and controls after eucapnic voluntary hyperventilation and a methacholine challenge test. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2014;87(2):149-57.

134. Paredi P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Correlation of exhaled breath temperature with bronchial blood flow in asthma. *Respiratory research*. 2005;6:15.
135. Hoffmeyer F, Raulf-Heimsoth M, Bruning T. Exhaled breath condensate and airway inflammation. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2009;9(1):16-22.
136. Horvath I, Hunt J, Barnes PJ, Alving K, Antczak A, Baraldi E, et al. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *The European respiratory journal*. 2005;26(3):523-48.
137. Guevara JP, Wolf FM, Grum CM, Clark NM. Effects of educational interventions for self management of asthma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2003;326(7402):1308-9.
138. Wilson SR, Strub P, Buist AS, Knowles SB, Lavori PW, Lapidus J, et al. Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;181(6):566-77.
139. Merriam-Webster's Collegiate Dictionary 11th edn (Merriam-Webster, Inc., 2008).
140. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature medicine*. 2012;18(5):716-25.
141. Rackemann FM. A working classification of asthma. *The American journal of medicine*. 1947;3(5):601-6.
142. Pelaia G, Vatrella A, Busceti MT, Gallelli L, Calabrese C, Terracciano R, et al. Cellular Mechanisms Underlying Eosinophilic and Neutrophilic Airway Inflammation in Asthma. *Mediators of inflammation*. 2015;2015:879783.
143. Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy*. 2012;67(7):835-46.
144. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology*. 2006;11(1):54-61.
145. Wang F, He XY, Baines KJ, Gunawardhana LP, Simpson JL, Li F, et al. Different inflammatory phenotypes in adults and children with acute asthma. *The European respiratory journal*. 2011;38(3):567-74.
146. Carroll N, Carello S, Cooke C, James A. Airway structure and inflammatory cells in fatal attacks of asthma. *The European respiratory journal*. 1996;9(4):709-15.

147. Walford HH, Doherty TA. Diagnosis and management of eosinophilic asthma: a US perspective. *Journal of asthma and allergy*. 2014;7:53-65.
148. Fleming L, Tsartsali L, Wilson N, Regamey N, Bush A. Sputum inflammatory phenotypes are not stable in children with asthma. *Thorax*. 2012;67(8):675-81.
149. McGrath KW, Icitovic N, Boushey HA, Lazarus SC, Sutherland ER, Chinchilli VM, et al. A large subgroup of mild-to-moderate asthma is persistently noneosinophilic. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012;185(6):612-9.
150. Traister RS, Uvalle CE, Hawkins GA, Meyers DA, Bleecker ER, Wenzel SE. Phenotypic and genotypic association of epithelial IL1RL1 to human TH2-like asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015;135(1):92-9.
151. Takatsu K, Nakajima H. IL-5 and eosinophilia. *Current opinion in immunology*. 2008;20(3):288-94.
152. Al-Samri MT, Benedetti A, Prefontaine D, Olivenstein R, Lemiere C, Nair P, et al. Variability of sputum inflammatory cells in asthmatic patients receiving corticosteroid therapy: A prospective study using multiple samples. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;125(5):1161-3 e4.
153. Cox G. Glucocorticoid treatment inhibits apoptosis in human neutrophils. Separation of survival and activation outcomes. *J Immunol*. 1995;154(9):4719-25.
154. Thomson NC, Chaudhuri R. Asthma in smokers: challenges and opportunities. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2009;15(1):39-45.
155. Shannon J, Ernst P, Yamauchi Y, Olivenstein R, Lemiere C, Foley S, et al. Differences in airway cytokine profile in severe asthma compared to moderate asthma. *Chest*. 2008;133(2):420-6.
156. Al-Ramli W, Prefontaine D, Chouiali F, Martin JG, Olivenstein R, Lemiere C, et al. T(H)17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009;123(5):1185-7.
157. Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ. Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet*. 1999;353(9171):2213-4.
158. Woodruff PG, Khashayar R, Lazarus SC, Janson S, Avila P, Boushey HA, et al. Relationship between airway inflammation, hyperresponsiveness, and obstruction in asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2001;108(5):753-8.
159. Green RH, Brightling CE, Woltmann G, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup

with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax*. 2002;57(10):875-9.

160. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;181(4):315-23.
161. Wood LG, Baines KJ, Fu J, Scott HA, Gibson PG. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma. *Chest*. 2012;142(1):86-93.
162. Baines KJ, Simpson JL, Wood LG, Scott RJ, Gibson PG. Transcriptional phenotypes of asthma defined by gene expression profiling of induced sputum samples. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;127(1):153-60, 60 e1-9.
163. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER, Bousquet J, Busse W, Dahlen SE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor-alpha blockade in severe persistent asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;179(7):549-58.
164. Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, Scott RJ, Gibson PG. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;177(2):148-55.
165. Richeldi L, Ferrara G, Fabbri LM, Lasserson TJ, Gibson PG. Macrolides for chronic asthma. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2005(4):CD002997.
166. Nair P, Gaga M, Zervas E, Alagha K, Hargreave FE, O'Byrne PM, et al. Safety and efficacy of a CXCR2 antagonist in patients with severe asthma and sputum neutrophils: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2012;42(7):1097-103.
167. Bacci E, Cianchetti S, Bartoli M, Dente FL, Di Franco A, Vagaggini B, et al. Low sputum eosinophils predict the lack of response to beclomethasone in symptomatic asthmatic patients. *Chest*. 2006;129(3):565-72.
168. Dixon AE, Pratley RE, Forgione PM, Kaminsky DA, Whittaker-Leclair LA, Griffes LA, et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;128(3):508-15 e1-2.
169. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;180(5):388-95.

170. Dougherty RH, Sidhu SS, Raman K, Solon M, Solberg OD, Caughey GH, et al. Accumulation of intraepithelial mast cells with a unique protease phenotype in T(H)2-high asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;125(5):1046-53 e8.
171. Wenzel SE. Complex phenotypes in asthma: current definitions. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2013;26(6):710-5.
172. Parker JM, Oh CK, LaForce C, Miller SD, Pearlman DS, Le C, et al. Safety profile and clinical activity of multiple subcutaneous doses of MEDI-528, a humanized anti-interleukin-9 monoclonal antibody, in two randomized phase 2a studies in subjects with asthma. *BMC pulmonary medicine*. 2011;11:14.
173. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;187(8):804-11.
174. Danielewicz H. What the Genetic Background of Individuals with Asthma and Obesity Can Reveal: Is beta2-Adrenergic Receptor Gene Polymorphism Important? *Pediatric allergy, immunology, and pulmonology*. 2014;27(3):104-10.
175. Papoutsakis C, Priftis KN, Drakouli M, Prifti S, Konstantaki E, Chondronikola M, et al. Childhood overweight/obesity and asthma: is there a link? A systematic review of recent epidemiologic evidence. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2013;113(1):77-105.
176. Forno E, Lescher R, Strunk R, Weiss S, Fuhlbrigge A, Celedon JC, et al. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;127(3):741-9.
177. Boulet LP. Obesity and atopy. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2015;45(1):75-86.
178. Biring MS, Lewis MI, Liu JT, Mohsenifar Z. Pulmonary physiologic changes of morbid obesity. *The American journal of the medical sciences*. 1999;318(5):293-7.
179. Beuther DA, Sutherland ER. Obesity and pulmonary function testing. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;115(5):1100-1.
180. Fadell EJ, Richman AD, Ward WW, Hendon JR. Fatty infiltration of respiratory muscles in the Pick-wickian syndrome. *The New England journal of medicine*. 1962;266:861-3.
181. Naimark A, Cherniack RM. Compliance of the respiratory system and its components in health and obesity. *J Appl Physiol*. 1960;15:377-82.

182. Zerah F, Harf A, Perlemuter L, Lorino H, Lorino AM, Atlan G. Effects of obesity on respiratory resistance. *Chest*. 1993;103(5):1470-6.
183. Hedenstierna G, Santesson J, Norlander O. Airway closure and distribution of inspired gas in the extremely obese, breathing spontaneously and during anaesthesia with intermittent positive pressure ventilation. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 1976;20(4):334-42.
184. Sin DD, Jones RL, Man SF. Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction. *Archives of internal medicine*. 2002;162(13):1477-81.
185. Bedell GN, Wilson WR, Seeborn PM. Pulmonary function in obese persons. *The Journal of clinical investigation*. 1958;37(7):1049-60.
186. Rubinstein I, Zamel N, DuBarry L, Hoffstein V. Airflow limitation in morbidly obese, nonsmoking men. *Annals of internal medicine*. 1990;112(11):828-32.
187. Fredberg JJ, Inouye DS, Mijailovich SM, Butler JP. Perturbed equilibrium of myosin binding in airway smooth muscle and its implications in bronchospasm. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;159(3):959-67.
188. Sierra-Honigsmann MR, Nath AK, Murakami C, Garcia-Cardena G, Papapetropoulos A, Sessa WC, et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science*. 1998;281(5383):1683-6.
189. Torday JS, Sun H, Wang L, Torres E, Sunday ME, Rubin LP. Leptin mediates the parathyroid hormone-related protein paracrine stimulation of fetal lung maturation. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology*. 2002;282(3):L405-10.
190. Shore SA, Schwartzman IN, Mellema MS, Flynt L, Imrich A, Johnston RA. Effect of leptin on allergic airway responses in mice. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;115(1):103-9.
191. Shore SA, Rivera-Sanchez YM, Schwartzman IN, Johnston RA. Responses to ozone are increased in obese mice. *Journal of applied physiology*. 2003;95(3):938-45.
192. Jensen ME, Gibson PG, Collins CE, Wood LG. Airway and systemic inflammation in obese children with asthma. *The European respiratory journal*. 2013;42(4):1012-9.
193. Todd DC, Armstrong S, D'Silva L, Allen CJ, Hargreave FE, Parameswaran K. Effect of obesity on airway inflammation: a cross-sectional analysis of body mass index and sputum cell counts. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2007;37(7):1049-54.

194. McLachlan CR, Poulton R, Car G, Cowan J, Filsell S, Greene JM, et al. Adiposity, asthma, and airway inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007;119(3):634-9.
195. Schaub B, von Mutius E. Obesity and asthma, what are the links? *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2005;5(2):185-93.
196. Butland BK, Strachan DP, Rudnicka AR. C-reactive protein, obesity, atopy and asthma symptoms in middle-aged adults. *The European respiratory journal*. 2008;32(1):77-84.
197. Warnberg J, Nova E, Moreno LA, Romeo J, Mesana MI, Ruiz JR, et al. Inflammatory proteins are related to total and abdominal adiposity in a healthy adolescent population: the AVENA Study. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;84(3):505-12.
198. Nazmi A, Gonzalez DC, Oliveira IO, Horta BL, Gigante DP, Victora CG. Life course weight gain and C-reactive protein levels in young adults: findings from a Brazilian birth cohort. *American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council*. 2009;21(2):192-9.
199. Thomas NE, Baker JS, Graham MR, Cooper SM, Davies B. C-reactive protein in schoolchildren and its relation to adiposity, physical activity, aerobic fitness and habitual diet. *British journal of sports medicine*. 2008;42(5):357-60.
200. Engstrom G, Hedblad B, Janzon L, Lindgarde F. Weight gain in relation to plasma levels of complement factor 3: results from a population-based cohort study. *Diabetologia*. 2005;48(12):2525-31.
201. Gabrielsson BG, Johansson JM, Lonn M, Jernas M, Olbers T, Peltonen M, et al. High expression of complement components in omental adipose tissue in obese men. *Obesity research*. 2003;11(6):699-708.
202. Peake PW, Kriketos AD, Campbell LV, Charlesworth JA. Response of the alternative complement pathway to an oral fat load in first-degree relatives of subjects with type II diabetes. *International journal of obesity*. 2005;29(4):429-35.
203. Choy LN, Rosen BS, Spiegelman BM. Adipsin and an endogenous pathway of complement from adipose cells. *The Journal of biological chemistry*. 1992;267(18):12736-41.
204. Jartti T, Saarikoski L, Jartti L, Lisinen I, Jula A, Huupponen R, et al. Obesity, adipokines and asthma. *Allergy*. 2009;64(5):770-7.
205. Michelson PH, Williams LW, Benjamin DK, Barnato AE. Obesity, inflammation, and asthma severity in childhood: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004. *Annals of allergy*,

asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 2009;103(5):381-5.

206. Olafsdottir IS, Gislason T, Thjodleifsson B, Olafsson I, Gislason D, Jogi R, et al. C reactive protein levels are increased in non-allergic but not allergic asthma: a multicentre epidemiological study. *Thorax*. 2005;60(6):451-4.
207. Delgado J, Barranco P, Quirce S. Obesity and asthma. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2008;18(6):420-5.
208. Sabiston C, Castonguay A, Barnett T, O'Loughlin J, Lambert M. Body image and C-reactive protein in adolescents. *International journal of obesity*. 2009;33(5):597-600.
209. Shima M. Air pollution and serum C-reactive protein concentration in children. *Journal of epidemiology / Japan Epidemiological Association*. 2007;17(5):169-76.
210. Bekkers MB, Brunekreef B, de Jongste JC, Kerkhof M, Smit HA, Postma DS, et al. Childhood overweight and asthma symptoms, the role of pro-inflammatory proteins. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2012;42(1):95-103.
211. 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;63(1):14-20.
212. Vortmann M, Eisner MD. BMI and health status among adults with asthma. *Obesity*. 2008;16(1):146-52.
213. Peters JI, McKinney JM, Smith B, Wood P, Forkner E, Galbreath AD. Impact of obesity in asthma: evidence from a large prospective disease management study. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2011;106(1):30-5.
214. Tantisira KG, Litonjua AA, Weiss ST, Fuhlbrigge AL, Childhood Asthma Management Program Research G. Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *Thorax*. 2003;58(12):1036-41.
215. Sutherland ER, Camargo CA, Jr., Busse WW, Meltzer EO, Ortega HG, Yancey SW, et al. Comparative effect of body mass index on response to asthma controller therapy. *Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies*. 2010;31(1):20-5.
216. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2006;26(5):968-76.

217. Eneli IU, Skybo T, Camargo CA, Jr. Weight loss and asthma: a systematic review. *Thorax*. 2008;63(8):671-6.
218. Drincic AT, Armas LA, Van Diest EE, Heaney RP. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obesity*. 2012;20(7):1444-8.
219. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;72(3):690-3.
220. Neyzi O GH, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F ve ark. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi, ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Derg*. 2008:1-14.
221. Skin test used in type I allergy Position paper. Sub-Committee on Skin Tests of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 1989; 44:22-30.
222. Paggiaro PL, Chanez P, Holz O, Ind PW, Djukanovic R, Maestrelli P, et al. Sputum induction. *The European respiratory journal Supplement*. 2002;37:3s-8s.
223. Efthimiadis A, Spanevello A, Hamid Q, Kelly MM, Linden M, Louis R, et al. Methods of sputum processing for cell counts, immunocytochemistry and in situ hybridisation. *The European respiratory journal Supplement*. 2002;37:19s-23s.
224. Pavord ID, Pizzichini MM, Pizzichini E, Hargreave FE. The use of induced sputum to investigate airway inflammation. *Thorax*. 1997;52(6):498-501.
225. Bacci E, Cianchetti S, Paggiaro PL, Carnevali S, Bancalari L, Dente FL, et al. Comparison between hypertonic and isotonic saline-induced sputum in the evaluation of airway inflammation in subjects with moderate asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 1996;26(12):1395-400.
226. Popov TA, Pizzichini MM, Pizzichini E, Kolendowicz R, Punthakee Z, Dolovich J, et al. Some technical factors influencing the induction of sputum for cell analysis. *The European respiratory journal*. 1995;8(4):559-65.
227. Pavord ID, Sterk PJ, Hargreave FE, Kips JC, Inman MD, Louis R, et al. Clinical applications of assessment of airway inflammation using induced sputum. *The European respiratory journal Supplement*. 2002;37:40s-3s.
228. Barbato A, Panizzolo C, Gheno M, Sainati L, Favero E, Faggian D, et al. Bronchoalveolar lavage in asthmatic children: evidence of neutrophil activation in mild-to-moderate persistent asthma. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2001;12(2):73-7.

229. Gibson PG, Henry RL, Thomas P. Noninvasive assessment of airway inflammation in children: induced sputum, exhaled nitric oxide, and breath condensate. *The European respiratory journal*. 2000;16(5):1008-15.
230. Gibson PG, Wlodarczyk JW, Hensley MJ, Gleeson M, Henry RL, Cripps AW, et al. Epidemiological association of airway inflammation with asthma symptoms and airway hyperresponsiveness in childhood. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;158(1):36-41.
231. Just J, Fournier L, Momas I, Zambetti C, Sahraoui F, Grimfeld A. Clinical significance of bronchoalveolar eosinophils in childhood asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2002;110(1):42-4.
232. Marguet C, Jouen-Boedes F, Dean TP, Warner JO. Bronchoalveolar cell profiles in children with asthma, infantile wheeze, chronic cough, or cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;159(5 Pt 1):1533-40.
233. Schleich FN, Manise M, Sele J, Henket M, Seidel L, Louis R. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. *BMC pulmonary medicine*. 2013;13:11.
234. Ullmann N, Bossley CJ, Fleming L, Silvestri M, Bush A, Saglani S. Blood eosinophil counts rarely reflect airway eosinophilia in children with severe asthma. *Allergy*. 2013;68(3):402-6.
235. Ricciardolo FL, Di Stefano A, Silvestri M, Van Schadewijk AM, Malerba M, Hiemstra PS, et al. Exhaled nitric oxide is related to bronchial eosinophilia and airway hyperresponsiveness to bradykinin in allergen-induced asthma exacerbation. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2012;25(1):175-82.
236. Soter S, Barta I, Antus B. Predicting sputum eosinophilia in exacerbations of COPD using exhaled nitric oxide. *Inflammation*. 2013;36(5):1178-85.
237. Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, Cohen JF, Spijker R, Sterk PJ, et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory medicine*. 2015;3(4):290-300.
238. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Global Initiative for Asthma P. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;59(5):469-78.
239. Sutherland TJ, Cowan JO, Young S, Goulding A, Grant AM, Williamson A, et al. The association between obesity and asthma: interactions between systemic and airway inflammation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;178(5):469-75.

240. 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;63(5):570-4.
241. Telenga ED, Tideman SW, Kerstjens HA, Hacken NH, Timens W, Postma DS, et al. Obesity in asthma: more neutrophilic inflammation as a possible explanation for a reduced treatment response. *Allergy*. 2012;67(8):1060-8.
242. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Wood LG. Airway inflammation is augmented by obesity and fatty acids in asthma. *The European respiratory journal*. 2011;38(3):594-602.
243. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *The Journal of clinical investigation*. 2003;111(12):1805-12.
244. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clinical chemistry*. 1999;45(12):2136-41.
245. Takemura M, Matsumoto H, Niimi A, Ueda T, Matsuoka H, Yamaguchi M, et al. High sensitivity C-reactive protein in asthma. *The European respiratory journal*. 2006;27(5):908-12.
246. Panaszek B, Liebhart E, Liebhart J, Pawlowicz R, Fal AM. Serum concentration of C-reactive protein is not a good marker of bronchial hyperresponsiveness. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*. 2007;55(5):341-5.
247. Nybo M, Hansen HS, Siersted HC, Rasmussen F. No relationship between lung function and high-sensitive C-reactive protein in adolescence. *The clinical respiratory journal*. 2010;4(4):230-6.
248. Rasmussen F, Mikkelsen D, Hancox RJ, Lambrechtsen J, Nybo M, Hansen HS, et al. High-sensitive C-reactive protein is associated with reduced lung function in young adults. *The European respiratory journal*. 2009;33(2):382-8.
249. Hancox RJ, Poulton R, Greene JM, Filsell S, McLachlan CR, Rasmussen F, et al. Systemic inflammation and lung function in young adults. *Thorax*. 2007;62(12):1064-8.
250. Halvani A, Tahghighi F, Nadooshan HH. Evaluation of correlation between airway and serum inflammatory markers in asthmatic patients. *Lung India : official organ of Indian Chest Society*. 2012;29(2):143-6.
251. Chinellato I, Piazza M, Sandri M, Peroni D, Piacentini G, Boner AL. Vitamin D serum levels and markers of asthma control in Italian children. *The Journal of pediatrics*. 2011;158(3):437-41.

252. Uysalol M, Mutlu LC, Saracoglu GV, Karasu E, Guzel S, Kayaoglu S, et al. Childhood asthma and vitamin D deficiency in Turkey: is there cause and effect relationship between them? *Italian journal of pediatrics*. 2013;39:78.
253. Gupta A, Sjoukes A, Richards D, Banya W, Hawrylowicz C, Bush A, et al. Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;184(12):1342-9.
254. Krobtrakulchai W, Praikanahok J, Visitsunthorn N, Vichyanond P, Manonukul K, Pratumvinit B, et al. The effect of vitamin d status on pediatric asthma at a university hospital, Thailand. *Allergy, asthma & immunology research*. 2013;5(5):289-94.
255. Menon J, Maranda L, Nwosu BU. Serum 25-hydroxyvitamin D levels do not correlate with asthma severity in a case-controlled study of children and adolescents. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2012;25(7-8):673-9.
256. Kopel SJ, Walders-Abramson N, McQuaid EL, Seifer R, Koinis-Mitchell D, Klein RB, et al. Asthma symptom perception and obesity in children. *Biological psychology*. 2010;84(1):135-41.
257. Peters-Golden M, Swern A, Bird SS, Hustad CM, Grant E, Edelman JM. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *The European respiratory journal*. 2006;27(3):495-503.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Karar Formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

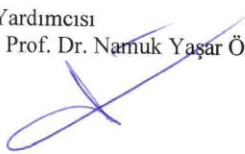
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Obezitenin Astımlı Çocuklarda Havayolu ve Sistemik İnflamasyon Üzerine Etkileri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2015-020

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	İrfan Baştuğ Cad. Ziraat Mah. Kurtdereli Sok. No:10 Dşkapi/Altındağ - ANKARA
	TELEFON	312 596 98 59
	FAKS	312 347 23 30
	E-POSTA	diskapi.cocuk.eah@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uzm. Dr. Emine VEZİR			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Çocuk Alerji Yandal Asistanı)			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
DESTEKLEYİCİ				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☒		
	Diğer ise belirtiniz			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLAR ARASI ☐

Etik Kurul Başkan Yardımcısı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Namuk Yaşar ÖZBEK
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Obezitenin Astımlı Çocuklarda Havayolu ve Sistemik İnflamasyon Üzerine Etkileri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2015-020

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☒		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2015-020	Tarih: 27.04.2015		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Fatma DEMİREL

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Fatma DEMİREL	Çocuk Endokrinoloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hast. Hem. Onk. E.A.H.	E ☐ K ☒	E ☒ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Namuk Yaşar ÖZBEK	Çocuk Hematoloji ve Onkoloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hast. Hem. Onk. E.A.H.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Yavuz SANISOĞLU	Biyoistatistik	Yıldırım Beyazıt Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Meltem ÖZGÜNER	Histoloji ve Embriyoloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hast. Hem. Onk. E.A.H.	E ☐ K ☒	E ☒ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Suna EMİR	Çocuk Onkoloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hast. Hem. Onk. E.A.H.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Cahide YILMAZ	Çocuk Nöroloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hast. Hem. Onk. E.A.H.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Umut Selda BAYRAKÇI	Çocuk Nefroloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hast. Hem. Onk. E.A.H.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. H. Tuğrul TIRYAKI	Çocuk Cerrahi	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hast. Hem. Onk. E.A.H.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Kemal SAYAR	Farmakoloji	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	X. Sayar

Etik Kurul Başkan Yardımcısı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Namuk Yaşar ÖZBEK
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

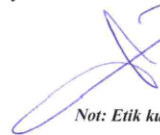
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Obezitenin Astımlı Çocuklarda Havayolu ve Sistemik İnflamasyon Üzerine Etkileri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2015-020

Doç. Dr. Emine DİBEK MISIRLIOĞLU	Çocuk Alerji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hast. Hem. Onk. E.A.H.	E ☐	K ☒	E ☒	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Nida DİNÇEL	Çocuk Nefroloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hast. Hem. Onk. E.A.H.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Ramazan YÜKSEL	Fizyoloji	Yıldırım Beyazıt Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Av. Gökçen Bilge ŞENTÜRK	Avukat	Ankara Barosu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Müd. Yrd. Talip KESKİN	Sağlık Kurumları İşletmeciliği	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hast. Hem. Onk. E.A.H.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkan Yardımcısı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Namuk Yaşar ÖZBEK
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

Ek 2. Astım Kontrol Testi

4-11 yaş için astım kontrol testi

1.adım: 1- 4. soruları çocuğunuzun cevaplandırmasına izin verin. Çocuğunuz okumakta zorlanıyorsa yardım edebilirsiniz. 5-7.soruları ise çocuğunuzun sizi etkilemesine izin vermeden kendiniz cevaplandırın.

Hiçbir cevap doğru ya da yanlış değildir.

2.adım: her sorunun cevabına ait puanı puan kutucuğuna yazın.

3.adım: toplam puanı hesaplayın

4.adım: çocuğunuzun toplam puanını doktorunuzla beraber değerlendirin*.

1. Astımın bugün nasıl?

				PUAN
0	1	2	3	
Çok kötü	Kötü	İyi	Çok iyi	

2. Koşarken, egzersiz yaparken astımın ne kadar sorun yaratıyor?

				PUAN
0	1	2	3	
Çok büyük sorun yaratıyor, istediklerimi yapamıyorum.	Sorun oluşturuyor ve bunu sevmiyorum	Biraz sorun yaratıyor ama her şey yolunda.	Sorun yaratmıyor.	

3. Astımından dolayı öksürüyor musun?

				PUAN
0	1	2	3	
Evet, her zaman.	Evet, çoğu zaman.	Evet bazen	Hayır hiçbir zaman	

4. Astımından dolayı geceleri uyanıyor musun ?

				PUAN
0	1	2	3	
Evet, her zaman.	Evet, çoğu zaman.	Evet bazen	Hayır hiçbir zaman	

lütfen bu soruları kendiniz cevaplayın.

5. 4 hafta içinde çocuğunuzun ortalama kaç gün gündüz astım belirtileri oldu?

5	4	3	2	1	0	Puan
Hiç olmadı	1-3 gün	4-10 gün	11-18 gün	19-24 gün	Her gün	

6. son 4 hafta içinde çocuğunuzun kaç kere gün içinde astıma bağlı hışıltısı oldu?

5	4	3	2	1	0	Puan
Hiç olmadı	1-3 gün	4-10 gün	11-18 gün	19-24 gün	Her gün	

7. son 4 hafta içinde kaç kere çocuğunuzun astımına bağlı gece uyanması oldu?

5	4	3	2	1	0	Puan
Hiç olmadı	1-3 gün	4-10 gün	11-18 gün	19-24 gün	Her gün	

Toplam puan:

***Toplam puan 19 ve altında ise çocuğunuzun astımı yeterli kontrol altında olmayabilir.**

ASTIM KONTROL TESTİ (AKT) (12 yaşından büyük hastalar için)

1) Son 4 hafta içerisinde astımınız sizin işte, okulda veya evde yeterince çalışmanızı ne sıklıkla engelledi?

1. Her zaman
2. Çoğu zaman
3. Bazen
4. Çok az
5. Hiçbir zaman

2) Son 4 hafta içerisinde ne sıklıkla nefes darlığı hissettiniz?

1. Günde birden fazla
2. Günde 1 kez
3. Haftada 3-6 kez
4. Haftada 1 veya 2 kez
5. Hiçbir zaman

3) Son 4 hafta içerisinde astım şikâyetleriniz (hırıltı, öksürük, nefes darlığı, göğüs sıkışması veya ağrısı) kaç kez gece veya sabah normal kalkış saatinizden önce sizi uyandırdı?

1. Haftada 4 veya daha fazla gece
2. Haftada 2 veya 3 gece
3. Haftada 1 kez
4. 1 veya 2 kez
5. Hiçbir zaman

4) Son 4 hafta içerisinde rahatlatıcı inhaler cihazınızı veya salbutamol türü nebulizer ilacınızı kaç kez kullandınız?

1. Günde 3 kez veya daha fazla
2. Günde 1 veya 2 kez
3. Haftada 2 veya 3 kez
4. Haftada 1 kez veya daha az
5. Hiçbir zaman

5) Son 4 haftadaki astım kontrolünüzü nasıl değerlendirirsiniz?

1. Kontrol dışı
2. Çok az kontrol altında
3. Biraz kontrol altında
4. Epey kontrol altında
5. Tamamen kontrol altında

Ek 3. Hasta Kontrol Formu

BARKOD

KABUL FORMU

1-) ADI-SOYADI:

2-) BARKOT NO:

3-) TEL NO:

4-) CİNSİYET:

5-) DOĞUM TARİHİ:

6-) YAŞADIĞI ŞEHİR:

7-) VA/ BOY:

8-) BEL ÇEVRESİ:

9-) BMI:

10-) Tansiyon:

11-) Hiç astım atak geçirdiniz mi? 0-H, 1-E

12-) Doktor tarafından astım tanısı dendi mi? 0-H, 1-E

13-) Son 1 yılda hiç vizing oldu mu? 0-H, 1-E

14-) Son 1 yılda hiç ventolin nebül aldı mı? 0-H, 1-E

15-) Son 1 yılda eforla nefes darlığı, vizing oldu mu? 0-H, 1-E

16-) Son 1 yılda göğüste sıkışma hissiyle uykudan uyandı mı? 0-H, 1-E

17-) Son 1 yılda öksürükle uykudan uyandı mı? 0-H, 1-E

18-) Son 1 yılda nefes kısıtlılığı ile uykudan uyandı mı? 0- H, 1-E

(Astım tanısı olmayan hastalara sorulmalı. Bu sorularla astım tanısı olması muhtemel hastalara astım tanısı testleri yapılmalıdır)

ÖZGEÇMİŞ

PRENATAL Yapılan diyet Var mı?

.

NATAL: Doğum Zamanı: Miad .

Prematür _____ Postmatür _____ ***Doğum şekli*** ___NSVY_C/S

Doğum kilosu(gram): _____

POST NATAL:

Anne Sütü aldı mı? Evet _____ Kaç ay _____ Hayır ***Ek gıdalara başlama yaşı:***

_____ ***Sadece anne sütü süresi:*** _____

İlk yıl inek Sütü aldı mı? _____ Evet _____ Hayır ***Kaçıncı Ay:*** _____ **D vit. Kullandı mı?**

Kaç ay? _____

SOYGEÇMİŞ

Anne yaşı _____ ***Baba yaşı*** _____ ***Akrabalık:*** Evet—Hayır ***Yakınlık:*** _____

Toplam kaç çocuk var? _____ ***Hasta kaçınıcı çocuk?*** _____

HASTA VE AİLEDE ALLERJİK HASTALIK ÖYKÜSÜ:

(Not: Hastanın tanı aldığı yaşları lütfen yazınız)

		Astım	AR	Egzama	Besin All	İlaç All	Anafilaksi	Angiödem
HASTA	Yok							
Anne	Yok							
Baba	Yok							
Kardeşler	Yok							
Diğer*	Yok							

(Dede-nine-dayı-hala-amca-teyze-kuzenler)

YAŞAM KOŞULLARI:

Yaşanılan yer: _Şehir_ _Kasaba_Köy_ _

Evde toplam kaç kişi yaşıyor: _____

Sigara: Yok___Var___Anne___Baba___Diğer___*Toplam sayı/paket* _____ *Yer:* Ev içi

(mutfak)_____Ev dışı (balkon)_____

ASTIM TANI TARİHİ:

ASTIM TANISAL TESTLER:

FEV1:

REVERSİBİLİTE:

METAKOLİN:

EFOR TESTİ:

KULLANDIĞI İLAÇLAR:

LABORATUAR BULGULARI				
Tam kan sayımı		BK:	Hb:	Plt: Eos (%/sayı): % /
Kant. Ig'ler		IgE:	IgA:	IgM: IgG:
Deri Testleri	Prick			
	P - P			
	Yama			
C3/C4				
CRP				
AKŞ/A. İNSÜLİN				
DVİT				
NO				
BALGAM				
SERUM AYRILACAK		Adiponektin:	İL-6:	İL-10: TNF-A: LEPTİN:
		REZİSTİN:	PAİ-1:	8-İZOPROSTAN:
		KİTİN:	TRİPTAZ:	

HASTA GRUBU

- 1- OBEZ
- 2- OBEZ-ASTİM
- 3- ASTİM
- 4- KONTROL
- 5- METABOLİK SENDROM
- 6- METABOLİK SENDROM-ASTİM