



**T.C.**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ**  
**EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**ASTIMLI HASTALARDA EŞLİK EDEN ALERJİK**  
**RİNİTİN SERUM LEPTİN VE İNTERLÖKİN-6 DÜZEYİ**  
**İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Büşra Kulaksız**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL 2024**





**T.C.  
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
YEDİKULE GÖğÜS HASTALIKLARI VE GÖğÜS CERRAHİSİ  
EğİTİM ARAşTIRMA HASTANESİ**

**ASTIMLI HASTALARDA EşLİK EDEN ALERJİK  
RİNİTİN SERUM LEPTİN VE İNTERLÖKİN-6 DÜZEYİ  
İLE İLİşKİSİ**

**Dr. Büşra Kulaksız**

**TEZ DANIřMANI: Prof. Dr. Birsen Pınar YILDIZ**

**(Tıpta Uzmanlık Tezi)**

**İSTANBUL 2024**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, maddi ve manevi olarak desteğini esirgemeyen, kendisiyle çalışmaktan gurur duyduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. Birsen Pınar Yıldız'a teşekkürlerimi sunarım.

İhtiyaç duyduğum her an desteğini aldığım çok kıymetli Doç. Dr. Didem Görgün Hattatoğlu'na ve tez sürecimde büyük emekleri olan Doç. Dr. Yıldız Tütüncü'ye teşekkür ederim.

Asistanlık süreci boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bize yol gösteren sayın dekanımız Prof. Dr. Erdoğan Çetinkaya'ya, sayın başhekimimiz Prof. Dr. Nurettin Yiyit'e, sayın eğitim görevlilerimiz; Prof. Dr. Halit Çınarka'ya, Prof. Dr. Mustafa Çörtük'e, Prof. Dr. Gülşah Günlüoğlu'na, Prof. Dr. Sedat Altın'a, Prof. Dr. Ekrem Cengiz Seyhan'a, Prof. Dr. Mehmet Atilla Uysal'a, Prof. Dr. Güngör Çamsarı'ya, Uzm. Dr. Murat Kıyık'a, Prof. Dr. Mediha Gönenç Ortaköylü'ye, Prof. Dr. Seda Tural Önür'e, Prof. Dr. Sinem Nedime Sökücü'ye, Prof. Dr. Füsun Şahin'e, Doç. Dr. Elif Tanrıverdi'ye, Doç. Dr. Demet Turan'a, Doç. Dr. Efsun Gonca Uğur Chousein'e, Doç. Dr. Elif Yelda Niksarlıoğlu'na, Doç. Dr. Celal Satıcı'ya, Doç. Dr. Zehra Dilek Kanmaz'a, Doç. Dr. Hatice Kutbay'a, Doç. Dr. Gülfidan Aras'a, Doç. Dr. Funda Seçik Arkın'a, Doç. Dr. Fatma Tokgöz Akyıl'a ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve kendilerinden çok şey öğrendiğim sayın uzmanlarımıza teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık serüvenimin ilk gününde bana her daim destek olacağını söyleyen ve hala kolu kanadı üzerimde olan canım kıdemlim Dr. Öğr. Üyesi Cihan Aydın'a, kliniğimizin biricik uzmanı Dr. Sariha Büyüklüoğlu'na,

Bir insanın kendine vermesi gerektiği değeri en güzel şekilde öğreten, bakış açılarıyla ufkumu genişleten, şu yaşımda kardeş edindiğim Dr. Gülnihal Sebiha Darçın'a,

Benden bir tane daha ben gibi olan, varlığına, sevgisine, dostluğuna şükrettiğim, beraber her şeyin üstesinden gelebileceğim ve bu yolu beraber yürüyeceğim Dr. Betül Kınık'a,

Asistanlığın ilk yıllarının zorluğunu beraber atlattığımız Dr. Tuğçe Özen’e, son yıllarını ise daha keyifli kılan Dr. Nihan Kurt Gürer’e, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Buket Eröz’e, Dr. Şeyma Aydın’a ve tüm asistan arkadaşlarıma, uyum içinde çalıştığımız tüm üçüncü klinik hemşire, sekreter ve personellerine,

Bu mutluluklara beraber geldiğimiz, birlikte çabaladığımız ve beraber bambaşka bir hayat kurduğumuz canım aileme özellikle de emeklerin en büyüğünü veren, desteğini hiç esirgemeyen canım annem Fatma İnan’a, kardeşlerim Şeyma Yağlı ve Hüseyin İnan’a, uzaklardan bizimle gurur duyduğunu bildiğim canım babam Metin İnan’a,

Birbirimize hasret kaldığımız için küçücük kalbinde kocaman bir sabırla benim uzman olmamı bekleyen canım kızım Defneme,

Zor olanı kolay edenim, yol gösterenim, en büyük şansım sevgili eşim Yasin’e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Büşra KULAKSIZ

## İÇİNDEKİLER

|                                          |     |
|------------------------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR.....                            | i   |
| İÇİNDEKİLER.....                         | iii |
| TABLO LİSTESİ .....                      | v   |
| ŞEKİL LİSTESİ .....                      | vi  |
| KISALTMALAR.....                         | vii |
| ÖZET.....                                | ix  |
| ABSTRACT .....                           | xi  |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                   | 13  |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                   | 14  |
| 2.1. ASTIM .....                         | 14  |
| 2.1.1. ASTIM TANIMI.....                 | 14  |
| 2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ.....                | 14  |
| 2.1.3. RİSK FAKTÖRLERİ.....              | 15  |
| 2.1.4. KLİNİK BULGULARI VE TANISI .....  | 15  |
| 2.1.5. TEDAVİSİ .....                    | 17  |
| 2.2. ALERJİK RİNİT .....                 | 21  |
| 2.2.1. TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI ..... | 21  |
| 2.2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....                | 22  |
| 2.2.3. RİSK FAKTÖRLERİ.....              | 23  |
| 2.2.4. KLİNİK BULGULARI VE TANISI .....  | 23  |
| 2.2.5. TEDAVİSİ .....                    | 25  |
| 2.3. OBEZİTE .....                       | 27  |
| 2.3.1. TANIMI .....                      | 27  |
| 2.3.2. SINIFLANDIRILMASI.....            | 27  |
| 2.3.3. ADİPOZ DOKU DİSFONKSİYONU .....   | 28  |
| 2.4. METABOLİK SENDROM.....              | 29  |
| 2.5. LEPTİN .....                        | 30  |
| 2.6. İNTERLÖKİN-6 .....                  | 31  |

|                                                             |           |
|-------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>                              | <b>32</b> |
| 3.1. ETİK KURUL ONAMI.....                                  | 32        |
| 3.2. PROJE DESTEĞİ .....                                    | 32        |
| 3.3. MATERYAL VE METOD.....                                 | 32        |
| 3.3.1. Hastalar .....                                       | 32        |
| 3.3.2. Çalışmada Kullanılan Anketler ve Testler .....       | 34        |
| 3.3.3. Çalışma İçin Belirlenen Laboratuvar Tetkikleri ..... | 36        |
| 3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMİ.....                      | 37        |
| <b>4. BULGULAR.....</b>                                     | <b>38</b> |
| <b>5. TARTIŞMA .....</b>                                    | <b>44</b> |
| <b>6. SONUÇ.....</b>                                        | <b>50</b> |
| <b>7. KAYNAKLAR.....</b>                                    | <b>51</b> |

## TABLO LİSTESİ

|                                                                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. Vücut Kitle İndeksine Göre Sınıflandırma .....                                                                              | 27 |
| Tablo 2. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III (NCEP-ATP III) ölçütlerine göre metabolik sendrom tanısı ..... | 29 |
| Tablo 3. Olgulara ait Demografik Özellikler .....                                                                                    | 38 |
| Tablo 4. Grup 1'deki olgulara ait alerjik rinit ile ilişkili veriler.....                                                            | 39 |
| Tablo 5. Gruplara ait demografik özellikler ve test verileri .....                                                                   | 40 |
| Tablo 6. Gruplara ait eozinofil sayısı, eozinofil/bazofil oranı, nötrofil/lenfosit oranı ve Total IgE değerleri .....                | 41 |
| Tablo 7. Gruplara ait SF-36 Yaşam Kalitesi Anketi, AKT kontrol puanı, GINA kontrol puanı, FEV-1 ve FEV-1(%) değerleri.....           | 42 |
| Tablo 8. Gruplara ait leptin ve IL-6 değerleri .....                                                                                 | 43 |

## ŞEKİL LİSTESİ

|                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. Gruplar ile serum leptin düzeyi arasındaki medyan karşılaştırma kutu grafiği ( $p=0,037$ ) ..... | 43 |
| Şekil 2. Gruplar ile serum IL-6 düzeyi arasındaki medyan karşılaştırma kutu grafiği ( $p=0,695$ ) .....   | 44 |



## **KISALTMALAR**

**AHA** Amerikan Kalp Cemiyeti

**AKT** Astım Kontrol Testi

**ALT** Alanin Transferaz

**ARDS** Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu

**ARIA** Allergic rhinitis and its impact on asthma

**AST** Aspartat Transferaz

**BUN** Kan Üre Azotu

**CRD** Bileşene Dayalı Tanı Testi

**CRP** C Reaktif Protein

**DSÖ** Dünya Sağlık Örgütü

**EGEA** Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy

**ECRHS** Avrupa Birliği Solunum Sağlığı Anketi

**FEV1** 1. Saniye Zorlu Ekspirasyon Hacmi

**FVC** Zorlu Vital Kapasite

**GINA** Global Initiative For Asthma

**HDL** Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

**IFN** İnterferon

**IgE** İmmunoglobulin E

**IL** İnterlökin

**ISAAC** International Study of Allergy Asthma in Childhood

**kD** kilodalton

**LDL** Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

**MCP** Monosit Kemoatraktan Protein

**MPV** Ortalama Trombosit Volümü

**NCEP-ATP 3** Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli 3

**NHLBI** Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü

**NO** Nitrik Oksit

**PARFAIT** Prevalence and Risk Factors of Allergies in Turkey

**PDW** Trombosit Dağılım Genişliği

**PEF** Peak ekspiratuar akım

**RDW** Eritrosit Dağılım Genişliği

**TH2** T-helper 2

**TNF** Tümör Nekroz Faktör

**TNSS** Total Nazal Semptom Skoru

**VAS** Visual Analog Skor

**VKİ** Vücut Kitle İndeksi

**VLDL** Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

**WHS** World Health Survey



# ASTIMLI HASTALARDA EŞLİK EDEN ALERJİK RİNİTİN SERUM LEPTİN VE İNTERLÖKİN-6 DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ

## ÖZET

**Amaç:** Alerjik rinit ve astım arasında, astımlı hastaların %80'inde rinit, rinitli hastaların %30-40'ında astım olması gibi yakın bir ilişki vardır. Astım ve alerjik rinit, obeziteden bağımsız olarak yüksek serum leptin düzeyleri ile ilişkili olabileceği ve leptin düzeyinin her iki hastalığın şiddeti ve sonuçları ile korelasyon gösterebileceği öne sürülmüştür. Bu çalışmanın amacı, obez olmayan astımlı olgularda eşlik eden alerjik rinit varlığının, astım kontrolü, yaşam kalitesi parametreleri, serum leptin ve interlökin-6 (IL-6) düzeyi ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran ve astım tanısı almış olan hastalardan 18-70 yaş arasında 91'i alerjik rinit tanısı almış ve Vücut Kitle İndeksi (VKİ) <25 olan 176 hasta dahil edildi. Hastalar alerjik rinit hastalığı açısından Total Nazal Semptom Skoru (TNSS), r-TNSS ve Visual Analog Skor (VAS) anketi ile sorgulandı. Hastalara astım şiddet ve kontrolünün değerlendirilmesi için Astım Kontrol Testi (AKT) ve GINA Kontrol Anketi uygulandı. Tüm hastalara Yaşam Kalitesi Anketi (SF-36) uygulandı. Tüm olgularda kanda leptin ve IL-6 düzeylerine bakıldı. Astım tanılı hastalar alerjik rinit eşlik eden (Grup 1) ve etmeyen (Grup 2) olarak iki gruba ayrılarak, astıma eşlik eden alerjik rinit varlığının hastalık şiddeti, kontrolü, serum leptin ve IL-6 düzeyleri ile olan ilişkisi değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen hastaların 118'i kadın 58'i erkekti, yaş ortalaması 39,4 ve VKİ ortalaması 24,1'di. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, VKİ ve astım tanı yılı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Alerjik rinitin eşlik ettiği astım hastalarının kan değerlerinde eozinofil sayısı ( $p=0,025$ ), eozinofil/bazofil oranı ( $p=0,003$ ) ve total İmmünglobulin E (IgE) ( $p<0,001$ ) değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksekken, nötrofil/lenfosit oranı ( $p=0,048$ ) ise düşüktü. Alerjik rinitin eşlik ettiği astım hastalarında SF-36 yaşam kalitesi anketinde emosyonel rol güçlüğü ( $p<0,001$ ), ruhsal sağlık ( $p=0,021$ ), sosyal işlevsellik ( $p=0,001$ ) ve ağrı ( $p<0,001$ ) puanları istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü. Ayrıca alerjik rinitin eşlik ettiği astım hastalarında serum

leptin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekken ( $p=0,037$ ), gruplar arasında IL-6 düzeyi açısından ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,695$ ). Alerjik rinit sıklığı ve şiddeti ile serum leptin ve IL-6 düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmadı. Çalışmamızda alerjik rinitin eşlik ettiği astım hastalarında, alerjik rinitin sıklığından ve şiddetinden bağımsız olarak serum leptin düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Alerjik rinit eşlik eden astım hastalarında yaşam kalitesi parametreleri anlamlı olarak daha fazla bozulmuş olarak görüldü.

**Sonuç:** Çalışmamızda astıma eşlik eden alerjik rinitin astım şiddeti ve kontrol durumundan bağımsız olarak yaşam kalitesi parametrelerine negatif etkisi olduğu gösterilmiştir. Astım hastası tedavi ve takibinde, alerjik rinit varlığının astım hastalarında yaşam kalitesi ve hastalık sonuçları ile ilişkili olabileceği göz önüne alınmalıdır. Sonuçlarımızda VKİ normal sınırlarda olan astım hastalarında, alerjik rinit varlığı ile leptin düzeyi arasında rinitin sıklığı ve şiddetinden bağımsız olarak bir ilişki olduğu net olarak ortaya konmuştur. Leptin özellikle alerjik rinit eşlik eden astımda ayırt ettirici olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Astım, alerjik rinit, leptin, interleukin-6

# THE RELATIONSHIP BETWEEN CONCOMITANT ALLERGIC RHINITIS AND SERUM LEPTIN AND INTERLEUKIN-6 LEVELS IN ASTHMATIC PATIENTS

## ABSTRACT

**Objective:** Allergic rhinitis and allergic asthma are closely linked, with around 80% of asthmatic patients also experiencing rhinitis, and 30-40% of rhinitis patients also having asthma. It has been suggested that asthma and allergic rhinitis may be associated with high serum leptin levels, independent of obesity, and that leptin levels may correlate with the severity and outcomes of both diseases. The aim of this study was to investigate the relationship between the presence of concomitant allergic rhinitis and asthma control, quality of life parameters, serum leptin and interleukin-6 (IL-6) levels in non-obese asthmatic patients.

**Materials and Methods:** The study comprised 176 non-obese individuals, aged 18-70 years, who sought treatment at the Chest Diseases outpatient clinic at Yedikule Chest Diseases and Chest Surgery Education and Research Hospital. All patients were diagnosed with asthma, and out of these, 91 were also diagnosed with allergic rhinitis. The patients were assessed for allergic rhinitis using the Total Nasal Symptom Score (TNSS), r-TNSS and VAS score questionnaire. The asthma control test and GINA control questionnaire were used to assess the severity and management of asthma in the patients. The Quality of Life Questionnaire (SF-36) was administered to all patients. The investigation involved collecting blood samples from the patients in order to quantify the levels of leptin and IL-6. Asthma patients were categorized into two groups: Group 1, consisting of patients with allergic rhinitis, and Group 2, consisting of patients without allergic rhinitis. The study aimed to assess the correlation between the presence of allergic rhinitis in asthma patients and the severity of the disease, its control, as well as the levels of serum leptin and IL-6.

**Results:** The study included 118 female patients and 58 male patients. The mean age of the patients was 39.4, and the mean body mass index (BMI) was 24.1. There were no significant differences found within the groups in terms of age, gender, BMI, and the year of asthma diagnosis. In asthma patients with allergic rhinitis, there were

statistically significant increases in eosinophil count ( $p=0.025$ ), eosinophil/basophil ratio ( $p=0.003$ ), and total IgE ( $p<0.001$ ) values. Conversely, the neutrophil/lymphocyte ratio ( $p=0.048$ ) was found to be lower. In patients with asthma and allergic rhinitis, there were statistically significant poorer scores in emotional role difficulty ( $p<0.001$ ), mental health ( $p=0.021$ ), social functioning ( $p=0.001$ ), and pain ( $p<0.001$ ) as measured by the SF-36 quality of life questionnaire. Furthermore, it was shown that asthma patients with allergic rhinitis had a substantially higher blood leptin level ( $p=0.037$ ). However, no significant difference in IL-6 levels was discovered between the groups ( $p=0.695$ ). There was no significant correlation between the frequency and severity of allergic rhinitis and the levels of blood leptin and IL-6. Our investigation demonstrated that asthma patients with allergic rhinitis had significantly elevated serum leptin levels, regardless of the frequency and severity of allergic rhinitis. Quality of life parameters were significantly worse in asthma patients with accompanying allergic rhinitis.

**Conclusion:** In our study, it was shown that allergic rhinitis accompanying asthma has a negative effect on quality of life parameters, regardless of asthma severity and control status. In the treatment and follow-up of asthma patients, it should be taken into consideration that the presence of allergic rhinitis may be related to quality of life and disease outcomes in asthma patients. Our results clearly demonstrated that there is a relationship between the presence of allergic rhinitis and leptin levels in asthma patients with normal BMI, independent of the frequency and severity of rhinitis. Leptin may be a discriminator in asthma patients and especially in asthma accompanied by allergic rhinitis.

**Keywords:** Asthma, allergic rhinitis, leptin, interleukin-6

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Astım, kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterize, birçok farklı tipi olan bir hastalıktır. Sesli solunum, dispne, göğüste sıkışma ve öksürük gibi respiratuar semptomların zamanının ve şiddetinin değişmesiyle birlikte değişken ekspiratuar hava akımı kısıtlaması ile tanımlanır (1). Alerjik rinit, alerjenlerle karşılaşıldığında tekrarlayan hapşırık, burunda konjesyon, burun akıntısı ve kaşıntı semptomları ile karakterize IgE aracılı immün sistemlerin neden olduğu nazal mukozanın inflamatuvar bir hastalığıdır (2). Alerjik rinit ve alerjik astım arasında, astımlı hastaların %80'inde rinit, rinitli hastaların %30'unda astım olması gibi yakın bir ilişki vardır (3). Alerjik astım ve alerjik rinit üst ve alt solunum yollarının alerjen teması ile meydana gelen IgE aracılı inflamasyonu sonucu oluşan semptomatik hastalıklarıdır. Leptin ise, esas olarak vücut yağ kütlesinin düzenlenmesinde etkili olan ancak aynı zamanda proinflamatuvar yanıtta da önemli rolü olan bir moleküldür. Obez olanlarda yükselen ve IL-6 ile yapısal olarak ilişkili bir sitokindir. Astım için obeziteden bağımsız olarak yüksek serum leptin düzeylerinin prediktif olduğu ve hastalığın şiddeti ile korele olduğu gösterilmiştir (4,5). Alerjik rinit de astımdan bağımsız olarak yüksek serum leptin düzeyleri ilişkilendirilmiştir (6). Bu da leptinin hava yollarındaki inflamasyonun düzenlenmesinde etkili olabileceğini göstermektedir.

Bu çalışmanın amacı, astımlı olgularda eşlik eden alerjik rinit varlığının, astım ve allerjik rinit hastalığının şiddeti, kontrolü ve yaşam kalitesi parametrelerinin serum leptin ve IL-6 ile ilişkisinin araştırılmasıdır. Hastalar alerjik rinit hastalığı açısından TNSS, r-TNSS ve VAS skoru anketi ile sorgulandı. Ayrıca alerjik rinit sıklığı (intermittan/persistan) ve şiddeti (hafif/orta-ağır) da sorgulandı. Hastaların astım şiddet ve kontrolünün değerlendirilmesi için AKT ve GINA Kontrol Anketi uygulandı. Tüm hastalar yaşam kalitesi açısından SF-36 Anketi ile değerlendirildi.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. ASTIM**

#### **2.1.1. ASTIM TANIMI**

Astım, kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterize, birçok alt tipi olan bir hastalıktır. Sesli solunum, dispne, göğüste sıkışma ve öksürük gibi respiratuar semptomların zamanının ve şiddetinin değişmesiyle birlikte değişken ekspiratuar hava akımı kısıtlaması ile tanımlanır. Semptomların zamanı ve şiddeti genellikle egzersiz, alerjen veya tahriş edici maruziyet, hava durumunda değişme veya viral solunum yolu enfeksiyonları gibi faktörler tarafından tetiklenir. Semptomlar ve hava akışı kısıtlaması spontan veya medikal tedaviyle düzelebilir. Ayrıca bazen haftalarca veya aylarca semptomlar yok olabilir. Bununla beraber, hastalar hayatı tehdit edebilecek ve hastalara ve topluma önemli bir yük oluşturabilecek dönem dönem astım alevlenmeleri yaşayabilir. Astım ölümlerinin çoğu düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana gelir. Astım, doğrudan veya dolaylı uyaranlara karşı hava yolunun fazla cevap vermesiyle ve kronik hava yolu inflamasyonu ile ilişkilidir. Bu durum genellikle semptomlar yokken veya akciğer fonksiyonları normal olduğunda bile devam eder, fakat tedavi ile normal haline dönebilir (1).

#### **2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ**

Astım sık görülen ve ülkeden ülkeye değişen şekilde nüfusun %1-29'unu ve tüm dünyada milyonlarca kişiyi etkileyen kronik bir hastalıktır. Astım sıklığı ülkeler arasında farklılıklar göstermekte, bu farklılıklar genetik ve çevresel faktörlerin değişmesiyle ile açıklanmaktadır. Ülkemizde erişkinlerde astım prevalansı için yapılmış birçok çalışma vardır. Ülkemizdeki erişkinlere yönelik astım araştırmalarının çoğu Avrupa Birliği Solunum Sağlığı Anketi (ECRHS) kullanılarak yapılmıştır. Bu verilere göre, ülkemizde erişkinlerdeki astım prevalansı %1,2-9,4 arasında, astım benzeri semptom prevalansı ise %9,8-27,3 arasında bildirilmiştir (1,7,8).

Ülkemizde bu konuda erişkinlerde yapılmış en geniş çalışma olan, Türk Toraks Derneği'nce gerçekleştirilen çok merkezli, 14 ayrı şehirden toplam 25.843 kişinin katıldığı PARFAIT çalışmasında; astım sıklığı ülke genelinde erkeklerde %7,1 kadınlarda ise %9,0 olarak saptanmıştır (9). Dünya'da astım prevalansının

değerlendirildiği, Dünya Sağlık Örgütü'ne üye olan 70 ülkenin verilerinin değerlendirildiği WHS çalışmasında, ülkemizde doktor tarafından tanı konulan astım prevalansı %2,06 ve hışıltı semptomu prevalansı ise %11,34 bulunmuştur (10). Bu çalışmada ülkemizde doktor tarafından tanı konulmuş astım sıklığı dünya genelindeki prevalanstan daha düşük görünmektedir. Aynı çalışmada dünya genelindeki doktor tarafından tanı konulmuş astım ve hışıltı semptomu prevalansı sırasıyla, %4,27 ve %8,61'dir.

### 2.1.3. RİSK FAKTÖRLERİ

Genetik yatkınlık, kadın cinsiyeti, anne karnında sigara dumanı maruziyeti, obezite, ev tozu akarı, fare, hamam böceği, kedi, köpek, küf mantarı ve polen kaynaklı inhaler alerjene maruziyet, atopi varlığı, çocukluk çağında hijyenik ortamda büyüme, çocukluk çağıda geçirilmiş akciğer enfeksiyonları, aktif veya pasif sigara içiciliği ve iç veya dış ortam hava kirliliği gibi durumların astım gelişimini tetiklediği; emzirme, normal doğum, erken yaşta daha az antibiyotik kullanımı ve daha az hijyenik ortamda büyüme gibi durumların ise astıma karşı koruduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (8).

### 2.1.4. KLİNİK BULGULARI VE TANISI

Hırıltı solunum semptomları, nefes darlığı, öksürük ve/veya göğüs sıkışması, astımın tipik semptomlarıdır. Semptomlar genellikle geceleri veya sabahın erken saatlerinde daha kötüdür. Semptomlar sıklık ve şiddet açısından değişkenlik gösterir. Semptomlar viral enfeksiyonlar, alerjene maruz kalma, egzersiz, hava değişiklikleri, kahkaha, egzoz dumanı, sigara dumanı veya güçlü kokular gibi tahriş edici maddeler tarafından tetiklenir.

Astımın birçok klinik fenotipi tanımlanmıştır (11–14). En yaygın olanlarından bazıları şunlardır:

**Alerjik astım:** Genellikle çocukluk çağında başlayan, geçmişinde ve/veya ailede atopik dermatit, alerjik rinit veya gıda veya ilaç alerjisi gibi alerjik hastalık öyküsü olan en sık görülen astım fenotipidir. Bu hastaların indüklenmiş balgamlarının tedavi öncesinde incelendiğinde genellikle eozinofilik hava yolu inflamasyonunu ortaya

çıkartır. Bu astım fenotipine sahip hastalar genellikle inhaler kortikosteroid tedavisine iyi yanıt verir.

**Alerjik olmayan astım:** Bazı hastalarda astım, alerji ile ilişkili değildir. Bu hastaların balgamı incelendiğinde nötrofilik ve eozinofilik bir hücresel profili olabilir veya sadece birkaç inflamatuvar hücre içerebilir. Alerjik olmayan astımı olan hastalar genellikle inhaler kortikosteroidde daha az kısa süreli yanıt gösterir.

**Öksürük varyantlı astım ve öksürük baskın astım:** Bazı çocuklarda ve yetişkinlerde öksürük astımın tek belirtisi olabilir ve bronşiyal provokasyon testi dışında değişken hava akışı sınırlaması olmayabilir. Bazı hastalarda daha sonra hırıltı ve bronkodilatör duyarlılığı da gelişir. İnhaler kortikosteroid içeren tedavi etkilidir.

**Yetişkin başlangıçlı (geç başlangıçlı) astım:** Bazı yetişkinler, özellikle kadınlar, astımla ilk kez yetişkin yaşamında karşılaşabilir. Bu hastalar alerjik olmama eğilimindedir ve genellikle yüksek dozda inhaler kortikosteroid tedavisine nispeten dirençlidir. Mesleki astım (işyerinde maruz kalmaya bağlı astım), yetişkin başlangıçlı astım olarak kabul edilmemektedir.

**Kalıcı hava akışı sınırlaması olan astım:** Uzun süredir devam eden astımı olan bazı hastalarda, kalıcı veya geri dönüşümlü olmayan hava akışı daralması geliştirir. Bunun hava yolu duvarının yeniden yapılanmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

**Obezite ile astım:** Astımlı bazı obez hastalar, daha belirgin solunum yolu semptomlarına ve daha az eozinofilik farklı bir hava yolu inflamasyon paternine sahiptir.

Astım tanısı; hastanın hışıltılı solunum, nefes darlığı, öksürük, göğüste sıkışma hissi gibi solunumsal semptomların karakteristik seyrine sahip olmasıyla, fizik muayenede hava yolu obstrüksiyonu olmasıyla ve hastada değişken hava akımı kısıtlanmasının gösterilmesiyle konur. Hastaların genellikle birden çok solunum semptomu vardır. İzole semptoma sahip olan hastalar oldukça nadirdir. Semptomların sıklığı ve şiddeti zaman içerisinde değişkenlik gösterebilir. Semptomlar gece veya sabah uyanınca kötüleşebilir. Semptomlar genellikle egzersiz, gülme, alerjene maruziyet, soğuk hava ile tetiklenir ve viral infeksiyonlardan sonra kötüleşir. Fizik muayenede ise en sık rastlanan muayene bulgusu hava yolu obstrüksiyonunu gösteren

hışıltı ve ronküslerdir. Her derin inspirasyondan sonra öksürük gelişmesi, hava yolu duyarlılığının indirekt göstergesidir ve astımı düşündürür. Değişken hava akımı kısıtlanması ise; solunum fonksiyonlarında değişkenlik, pozitif reversibilite testi, iki hafta boyunca günde iki kez yapılan peak ekspratuvar akım (PEF) tetkiklerinde değişkenlik, solunum fonksiyonlarında 4 hafta süre ile verilen anti-inflamatuar tedavi sonrası anlamlı düzelme, pozitif egzersiz provokasyon testi ve pozitif bronş provokasyon testlerinden en az birinin pozitif olması ile gösterilir (1,8).

Tanısal süreç esnasında en az bir kez FEV1 düşüklüğü ve FEV1/FVC de azalmanın tespit edilmesi (normalde erişkinlerde  $>0,75-0,80$  ve çocuklarda  $>0,90$ ), solunum fonksiyonlarında değişkenliği gösterir. Erişkinde 200-400 mcg salbutamol veya eşdeğerinden 10-15 dk sonra FEV1'de başlangıç değerine göre %12 ve 200 ml artış olması pozitif reversibilitayı gösterir. Erişkinde ortalama günlük PEF değişkenliği %10'dan fazla olması astımı düşündürür. Erişkinde solunum yolu infeksiyonu olmadan 4 hafta tedaviden sonra FEV1 değerinde bazale göre %12'den fazla ve 200 ml artış olması astım tanısını destekler. Erişkinde egzersiz sonrası FEV1'de bazale göre %10'dan fazla ve 200 ml düşüş olması pozitif egzersiz provokasyon testini gösterir. Standart metakolin veya histamin dozları ile provokasyon sonrası FEV1'de %20'den fazla veya standardize hiperventilasyon, hipertoniksalin veya mannitol sonrasında FEV1'de %15'den fazla düşme olması pozitif bronş provokasyon testini gösterir (1,8).

### **2.1.5. TEDAVİSİ**

Astım tedavisinin hedefi günlük semptom kontrolü sağlamak ve hastalık ile ilişkili gelecekte ortaya çıkacak risklerden korumaktır. Gelecek risklerden korunma kapsamında atakların azaltılması veya önlenmesi, kalıcı hava akımı kısıtlanmasına gidişin engellenmesi, ilaç kullanımının yan etki açısından güvenli sınırlarda tutulması hedeflenir.

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar kontrol edici ilaçlar, rahatlatıcı veya semptom giderici ilaçlar ve ağır astımda kullanılan, fenotipik tedavi olarak da adlandırılan ilave ilaçlar olarak üç gruba ayrılır. Kontrol edici ilaçlar, antiinflamatuar etkileri sayesinde astımın kontrol altında kalmasını sağlayan, sıklıkla her gün ve uzun

süre kullanılan ilaçlardır. Bu grupta inhaler kortikosteroid, inhaler kortikosteroid ile uzun etkili  $\beta$ -2 agonist kombinasyonu ve lökotrien reseptör antagonistleri yer almaktadır (1).

**İnhaler kortikosteroid (beklometazon dipropiyonat, budesonid, flutikazon propiyonat, flutikazon furoat, mometazon furoat, siklesonid):** Persistan astımın tedavisinde kullanılan en etkili anti-inflamatuar ilaçlardır. Tüm erişkin astım hastalarının ağır atak geçirme riskini düşürmek ve semptomların kontrolünü sağlamak amacıyla inhaler steroid içeren kontrol edici tedavi almaları önerilir. Steroidlerin akciğer ve hava yollarında anti-inflamatuar etkisi ve vasküler geçirgenliği, hava yolundaki sekresyonları, hava yolu aşırı duyarlılığını ve yeniden yapılanmasını azaltıcı ve engelleyici etkisi bulunmaktadır. İnhal steroidlerin lokal yan etkileri orofaringeal kandidiyazis, ses kısıklığı ve hava yolu irritasyonuna bağlı oluşan öksürüktür. Yüksek dozlarda kullanılmadığı sürece sistemik yan etki profili düşüktür (1,15).

**İnhaler kortikosteroid ile uzun etkili  $\beta$ -2 agonist kombinasyonu (formoterol, salmeterol, vilanterol trifenoat):**  $\beta$ -2 agonistler, havayolları düz kasları üzerinde bulunan  $\beta$ -2 adrenerjik reseptörleri uyarak bronkodilatasyon sağlarlar. Ayrıca mast hücreleri ve diğer inflammatuar hücrelerin mediatör salınımının inhibisyonu, mukosilier klirensin artışı ve havayolu ödeminin azaltılması gibi etkileri de mevcuttur.  $\beta$ -2 agonistlerin düzenli olarak kullanılması bronkodilatör ve bronkoprotektif etkilerine karşı taşıfilaksiye yol açabilir (1,16,17).

**Lökotrien antagonistleri (montelukast):** Hafif persistan astımı olan erişkin hastalardan inhaler steroid kullanmak istemeyenler, eşlik eden alerjik riniti olanlarına veya inhaler steroide karşı yan etki gelişenlerine idame tedavi olarak lökotrien antagonistleri önerilir. Ancak kontrol edici ilaç olarak yalnız başına kullanıldığında, etki gücü düşük doz inhale steroidden daha azdır (1,18). Nadiren nöropsikiyatrik yan etkileri görülebilir.

Astım tedavisinde kullanılan rahatlatıcı ve semptom giderici ilaçlar ise kısa etkili inhaler  $\beta$ -2 agonist, kısa etkili inhaler anti-kolinerjik, sistemik/inhaler kortikosteroid, kısa etkili teofilin ve magnezyum sülfattır.

**Kısa etkili inhaler  $\beta$ -2 agonist (salbutamol, terbutalin, albuterol):** Kısa etkili inhaler  $\beta$ -2 agonistler astımda sadece gerektiğinde, en düşük doz ve sıklıkta olmak şartıyla, inhaler steroid ile veya bunu idame alan hastalarda kullanılmalıdır. Havayolları düz kaslarında bulunan beta2-adrenerjik reseptörleri uyararak bronkodilatasyon sağlarlar. Egzersiz sırasında oluşan bronkospazmı önlemek amacıyla egzersiz öncesinde kullanılabilirler. Kullanımının sıklaşması ve artması astım kontrolünde kötüleşme anlamına gelir ve tedavi yeniden değerlendirilmelidir (1).

**Kısa etkili inhaler anti-kolinerjik (ipratropium bromid):** Ataklarda kısa etkili inhale anti-kolinerjikler, kısa etkili  $\beta$ -2 agonistlerle birlikte kullanılabilir. Astımda yalnız başına kullanımında semptom giderici etkisi ve etki başlangıç hızı inhale beta2-agonist kadar güçlü değildir. Kısa etkili  $\beta$ -2 agonistler gibi, inhaler kortikosteroid tedavisi almayan hastalarda yalnız başına kullanılmamalıdır. Asetilkolin muskarin reseptörlerini bloke ederek bronkodilatasyon sağlarlar (1).

**Sistemik/inhaler kortikosteroid:** Astım atak tedavisinde kısa süreli yüksek doz inhale steroid veya sistemik steroid kullanılabilir. Sistemik steroidlerin ağır astım ataklarında kısa süreli kullanımı, hastane yatışlarını, acil başvurularını, morbiditeyi azaltmakta ve tedavi sonrası nüksleri engellemektedir. Nüksün engellenmesi amacıyla steroidlerin intramüsküler veya intravenöz olarak uygulanmasının, peroral kullanıma üstünlüğü yoktur (1,19).

**Kısa etkili teofilin:** Astım atak tedavisinde kısa etkili teofilin kısa süreli kullanılabilir, ancak kısa etkili  $\beta$ -2 agonistten daha yavaş etkilidir. Adenozin reseptörlerini inhibe ederek direkt etki olarak bronkodilatasyon yapar, indirekt etki olarak ise inflamasyonu baskılar. Düşük güvenlik profilinden dolayı astım ataklarında intravenöz teofilin önerilmemektedir (1).

**Magnezyum Sülfat:** Astım atak tedavisinde rutin olarak önerilmemekle birlikte, standart tedaviye cevap vermeyen ağır astım ataklarında intravenöz uygulanmasının bazı hastalarda hastane yatışlarını azalttığı ve akciğer fonksiyonlarda iyileşmeye yol açtığı gösterilmiştir. Kalsiyum kanal blokajı yaparak düz kas kontraksiyonunu ve mast hücrelerden histamin salınımını bloke ederek bronkodilatasyon ve antiinflamatuvar etki gösterir (1,20).

Ağır astım tedavisinde kullanılan fenotipik tedaviler ise uzun etkili inhaler anti-kolinerjik, uzun etkili teofilin, uzun süreli düşük doz sistemik steroid, antibiyotikler ve biyolojik ajanlardır.

**Uzun etkili inhaler anti-kolinerjik (tiotropium):** İnhaler steroid ve uzun etkili  $\beta$ -2 agonistle kontrole altına alınamayan orta ve ağır persistan astım hastaları için ek tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Parasempatik sinir sistemi muskarinik reseptörlerinin blokajı ile etkilerini gerçekleştirirler. Yapılan çalışmalarda akciğer fonksiyonlarında iyileşme sağladığı ve steroid gerektiren atakları engellediği gösterilmiştir (21,22).

**Uzun etkili teofilin:** İnhaler steroid ve uzun etkili  $\beta$ -2 agonistle kontrole altına alınamayan orta ve ağır persistan astım hastaları için ek tedavi seçeneği olarak teofilin eklenmesi fayda sağlayabilir. İdame astım tedavisinde teofilin düşük dozlarda hafif anti-inflamatuar ve zayıf bir bronkodilatördür. Bronkodilatör etkisini fosfodiesteraz enziminin inhibisyonu üzerinden düz kasları gevşeterek gösterir. Astımda alerjene geç immün cevabı bloke ettiği düşük dozlarda antiinflamatuar, immünomodülatör etkisiyle kullanılmaktadır. Nörolojik, kardiyak ve gastrointestinal yan etkileri görülebilir (23–25).

**Uzun süreli sistemik steroid:** Ağır ve kontrol altına alınamayan persistan astım hastalarında uzun süreli oral steroid tedavisi astım kontrolünü artırabilir, ancak yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Optimum astım tedavisine ilaveten iki haftadan uzun süreli oral steroid verilebilir ve bu durumda osteoporozu engelleyici tedavi gibi sistemik yan etkileri azaltan önlemler alınmalıdır. Depo steroidlerin intramuskuler uygulanması yan etkilerin fazla olması nedeniyle önerilmemektedir (1)

**Makrolid grubu antibiyotik (azitromisin):** Azitromisinin haftada 3 gün kullanımı eozinofilik olsun veya olmasın persistan astıma sahip olan ve yüksek doz inhaler steroid ve uzun etkili  $\beta$ -2 agoniste cevap vermeyen semptomatik erişkin astımlılarda atakları azalttığı gösterilmiştir. Uzun QT gibi kardiyak ve gastrointestinal yan etkileri görülebilir (1).

**Anti-IgE (omalizumab):** Kortikosteroidler (inhaler/oral) ve uzun etkili  $\beta$ -2 agonistlerle kontrol altına alınamayan ağır alerjik astımı olan, yıl boyunca alerjene

(akar, küf, ev hayvanı) duyarlı 6 yaş ve üzeri hastalarda önerilir. Alerjenin mast ve bazofil hücreleri üzerinde bulunan reseptörüyle etkileşimini engelleyerek etkilidir. Uygulama dozu hastanın kilosu ve serum total IgE düzeyinin tedavinin başındaki değerlerine göre belirlenir. Serum total IgE düzeyi 30-1500 IU/ml olan astımlılarda kullanılabilir (1,26).

**Anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab):** Kortikosteroidler (inhaler/oral) ve uzun etkili  $\beta$ -2 agonistlerle kontrol altına alınamayan ağır eozinofilik astımı olan ve kanda eozinofil sayısı 150 hücre/mL ve üzeri hastalarda ilave tedavi olarak endikedir. Mepolizumab ve reslizumab, eozinofillerin olgunlaşmasına, bronş mukozasına göçüne, aktive olmasına ve yaşam süresinin uzamasına neden olan TH2 lenfositlerden salınan IL-5'e, benralizumab ise IL-5 reseptörüne bağlanan monoklonal antikorlardır (1,26)

**Anti-IL 4 reseptör alfa (dupilumab):** Kortikosteroidler (inhaler/oral) ve uzun etkili  $\beta$ -2 agonistlerle kontrol altına alınamayan orta-ağır eozinofilik veya oral steroid bağımlı persistan astımı olan hastalarda endikedir. hem IL-4 hem de IL-13 sinyal yollarını inhibe ederek tip 2 inflamatuvar hastalıklarda etkili rekombinan IgG4 monoklonal antikordur (1,26).

## **2.2. ALERJİK RİNİT**

### **2.2.1. TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI**

Alerjik rinit, alerjenlerle karşılaşıldığında tekrarlayan hapşırık, burun tıkanıklığı, burun akıntısı ve kaşıntı semptomları ile karakterize IgE aracılı immün sistemlerin neden olduğu nazal mukozanın inflamatuvar bir hastalığıdır (2). Alerjik rinite; gözde sulanma, kaşıntı ve kızarıklık gibi göz semptomları da eşlik ettiğinde alerjik Rinokonjunktivit olarak tanımlanır (27).

Alerjik rinitin, yapılan çalışmalarda yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürdüğü ve çocuklarda ve yetişkinlerde uyku kalitesini ciddi oranda azalttığı gösterilmiştir (28).

Alerjik rinit sınıflandırılması eski ve yeni sınıflandırma olarak ikiye ayrılmaktadır. 2001 yılına kadar güncelliğini koruyan eski sınıflandırmaya göre alerjik rinit, ikiye ayrılmaktadır. Birincisi mevsimsel alerjik rinit olarak adlandırılan daha çok ev dışı polen veya mantar gibi alerjenlere karşı gelişen bir durumdur. İkincisi ise Perennial

Alerjik Rinit olarak adlandırılan daha çok ev içerisindeki ev tozu akarları gibi yıl boyunca maruz kalınan alerjenlerle ortaya çıkan bir durumdur. Bu sınıflandırmanın bazı durumlarda yetersiz kalması üzerine ARIA (Allergic rhinitis and its impact on asthma) çalışma grubu 2001 yılında yeni bir sınıflandırma yayınlamıştır(29).

Yeni sınıflandırmada semptomların süresi ve şiddeti esas alınmıştır. Semptomların süresi açısından sınıflandırıldığında; semptomlar haftada dört günden az veya ardışık dört haftadan az sürüyorsa intermittan/aralıklı alerjik rinit, haftada dört günden fazla veya ardışık dört haftadan fazla sürüyorsa persistan/sürekli alerjik rinit olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Semptomların şiddeti olarak sınıflandırıldığında ise günlük hayatı, okul/iş performansını veya uykuyu etkilemiyorsa ve rahatsız edici semptomlar yoksa hafif; bunlardan en az biri varsa orta-ağır şiddette olmak üzere ikiye ayrılmıştır.

### **2.2.2. EPİDEMİYOLOJİ**

Alerjik rinitin görülme sıklığı tüm dünyada giderek artmaktadır. Bu durumun muhtemel sebepleri arasında enfeksiyonlar, hava kirliliği ve sigara gibi faktörler gösterilebilir. Alerjik rinitin saptanan sıklığı ülkeden ülkeye ve çalışmadan çalışmaya farklılık gösterse de yapılan çalışmalarda yetişkinlerin yaklaşık %25'inde ve çocukların yaklaşık %40'ında alerjik rinit görüldüğü gösterilmiştir (30)

Erişkin yaş grubunda alerjik rinit sıklığı ile ilgili yapılmış çalışma sayısı sınırlıdır. ECRHS, 1990'lı yıllarda 20-44 yaş grubunda 22 ülkede 48 merkezde yapılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre alerjik rinit sıklığı %20,9 bulunmuş, farklı ülkelerde sıklığın %9,5-40,9 arasında değiştiği saptanmıştır (31).

Çocukluk çağında alerjik rinit sıklığı ile ilgili yapılmış çok sayıda standardize çalışma bulunmaktadır. Özellikle 1990'lı yıllardan sonra ISAAC (International Study of Allergy Asthma in Childhood) yöntemiyle çok sayıda ülke ve merkezde çalışmalar yapılmıştır. ISAAC Faz 3 çalışmalarında son bir yıl içindeki alerjik rinokonjunktivit sıklığının 6-7 yaş grubunda %1,8-24,2 ve 13-14 yaş grubunda %1- 45,1 arasında değiştiği belirlenmiştir (32).

Sonuç olarak, alerjik rinit tüm dünyada özellikle gelişmiş ülkelerde yaşayan çocuklarda sık görülen, yaşamı olumsuz olarak etkileyen, gelişmekte olan ülkelerde de sıklığı giderek artan bir hastalıktır. Ülkemizde bugüne kadar yapılan çalışmalar,

alerjik rinitin erişkinlerde %1,6-27,7 ve çocuklarda %2,9-39,9 oranları arasında dağılım gösterdiğini ve son 10 yıl içinde alerjik rinit prevalansında bir artış olduğunu düşündürmektedir (33).

### **2.2.3. RİSK FAKTÖRLERİ**

Genetik yatkınlık, ailede atopi öyküsü, inhaler alerjenlere maruz kalma, çocuklukta hayvan kepeğine maruz kalma, hava kirliliği, annenin sigara içmesi, erken yaşta antibiyotik kullanımı ve temiz çevrede yaşama (hijyen hipotezi) gibi durumlar AR gelişimini tetiklediği; erken çocukluk döneminde çiftlikte yaşama, sık enfeksiyon geçirme, artan kardeş sayısı ve emzirme gibi durumların da alerjik rinit gelişimine karşı koruyucu olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (34).

### **2.2.4. KLİNİK BULGULARI VE TANISI**

Alerjik rinit tanısı ayrıntılı öykü, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleriyle konur.

Öyküde semptomların türü, ortaya çıkma zamanı, süresi ve sıklığı, semptomlara sebep olduğu düşünülen çevresel maruziyet, kullandığı ilaçlar, astım veya obstrüktif uyku apnesi gibi eşlik eden hastalıklar, ailede atopik hastalık öyküsü, ailede sigara içen kişi varlığı, anne sütü alıp almadığı, yaşadığı çevre ve evde hayvan bulunup bulunmadığı sorgulanmalıdır. Alerjenle temas ettikten sonra semptomların ortaya çıkması ve semptomların sadece belirli yerlerde veya zamanlarda görülmesi alerjik rinitin tipik özelliklerindendir(35).

Alerjik rinitin klasik semptomları, rahatsız edici alerjene maruz kaldıktan sonra ortaya çıkan tekrarlayan hapşıрма, kaşıntı, burun akıntısı, burun tıkanıklığı ve gözde sulanma ataklarıdır. Kaşıntı alerjik etiyolojiyi en çok düşündüren semptomdur ve sadece burnu değil aynı zamanda damağı, boğazı, gözleri ve kulakları da kapsayabilir. Burun akıntısı çoğu zaman seröz ve ön taraftandır ve bu durum burun çekmesine veya sık sümürmeye sebep olur. Daha az sıklıkla burun akıntısı, geniz akıntısı olarak arka tarafta da görülebilir. Burun tıkanıklığı sıklıkla çift taraflıdır. Bu durum koku ve tat kaybına da neden olabilir. Gözde sulanma, kaşıntı ve kızarıklık gibi oküler semptomlar da alerjik rinite eşlik edebilir. Yukarıdaki semptomlara ek olarak genel halsizlik, yorgunluk, horlama ve uyku sorunları da eşlik edebilir (29,36,37).

Alerjik rinit şüphesi olan hastalarda tam bir kulak burun boğaz muayenesi yapılmalıdır. Kulak muayenesinde alerjik rinite sekonder östaki disfonksiyonuna bağlı olarak gelişen efüzyonlu otitis media görülebilir. Nazal endoskopide mavimsi, soluk ve ödemli nazal mukoza ve seröz sekresyon görülebilir. Yüz muayenesinde ise periorbital siyanoz ve göz kapaklarında şişkinlik, burun semptomlarını azaltmak için avuç içi ile burnu yukarı doğru kaldırarak silmeye bağlı (alerjik selam) burun sırtında transvers çizgi ve uzamış obstrüksiyona bağlı olarak uzamış yüz, açık ağız, düzleşmiş malar çıkıntılar, pinch burun deformitesi, yüksek damak arkı ve retrognati görülebilir (38–40).

Alerjik rinitin laboratuvar tetkikleriyle tanısında temelde in vitro ve in vivo olmak üzere birçok test kullanılır. İn vitro testlerden periferik kan sayımı ile eozinofili saptanabilir. Fakat bu durum alerjik rinit için yüksek sensitif ve spesifik değildir (41). Serum Total IgE düzeyleri belirgin yükseldiğinde atopik rahatsızlıkları olan hastaları belirlemede yardımcı olabilir. Fakat spesifitesi düşüktür. Paraziter enfeksiyonlarda, multiple myelom hastalığında ve bazı immün yetmezlik sendromlarında da Total IgE seviyeleri yüksek çıkabilir (42). Serum spesifik IgE ölçümü, anamnez ve fizik muayene ile desteklendiğinde alerjik rinit tanısı için değerli bir testtir. Bu test, in vivo cilt testlerinin aksini anti-histaminik kullanımından, deri hastalıklarından ve kronik hastalıklardan etkilenmemesi yönünden de avantajlıdır (43,44). Bazofil aktivasyon testi, alerjik rinit ile lokal alerjik rinit ayırımında kullanılan kan bazofillerinin yüzeyindeki aktivasyon belirteçlerinin ekspresyonunu ölçen bir akış sitometri laboratuvar testidir. Fakat günümüzde yaygın kullanılmamaktadır (45). Bileşene dayalı tanı testi (CRD), çoklu duyarlılığa sahip, belirsiz semptomları olan ve tedaviye yanıt vermeyen hastalarda spesifik alerjen tespitine yarayan pahalı bir testtir (46). Nazal sitoloji ve nazal IgE ölçümü, nazal smearde eozinofili sayısı ölçülerek alerjik rinit ayırımında kullanılan sensitivitesi düşük spesifitesi yüksek bir testtir (47).

İn vivo testlerden deri prick testi, ciltte spesifik alerjene karşı üretilen IgE'ye bağlı reaksiyonu göstermek için kullanılır. Sensitivitesi ve spesifitesi çok yüksek bir yöntemdir. Prick testi; kullanılan ilaçlardan, yaştan ve bazı cilt hastalıklarından etkilenir. Klinik olarak alerjik rinit düşünülen hastada prick testinin pozitif çıkması alerjik rinit tanısını koydurur. Klinik olarak alerjik rinit düşünülen hastada prick testi negatif çıktığında ise yalancı negatifliğe sebep olan ilaç kullanımı, test yanlışlığı vb.

durumların araştırılması gerekir (48). Nazal provakasyon testi, şüphelenilen bir antijenin burun boşluğuna doğrudan uygulanmasından sonra hastanın semptomlarında ve burun boşluğunun hacminde meydana gelen değişikliklerin doğrudan değerlendirilmesi ile yapılır. Birçok alerjene duyarlılığı olan hastalarda semptomlardan asıl sorumlu antijeni bulmaya yardımcı olur. Semptom skorunun yüksek olması pozitif sonuç lehine yorumlanır (49,50).

### 2.2.5. TEDAVİSİ

Alerjik rinit tedavisi çevresel faktörler ve alerjenlerden korunma, ilaç tedavisi ve immünoterapi şeklinde üç ana başlıkta toplanabilir.

Alerjik rinit kontrolünde, alerjen (ev tozu akarı, polen, kedi, köpek, hamam böceği, küf) veya tahriş edici faktörlere (hava kirliliği, sigara dumanı) maruziyeti azaltmaya yönelik tedbirler uzun süredir kılavuzlarda yer almaktadır. Yapılan çalışmalarda çevresel ve tetikleyici faktörlerin kontrolü ile alerjik rinit semptomlarında rahatlama olduğu gösterilmiştir fakat tek başına olarak hastalığın kontrolünde etkisi sınırlı olarak kalmıştır (51,52).

Alerjik rinit tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar; oral/nazal kortikosteroidler, oral/nazal anti-histaminikler, lökotrien reseptör antagonistleri, biyolojik ilaçlar, nazal anti-kolinerjik sprey ve mast hücre stabilizatörü olan nazal kromolindir.

İntranazal kortikosteroidler, alerjik rinit tedavisinde kullanılan ilk basamak ve en güçlü ilaç grubudur. İntranazal kortikosteroidler (mometazon, flutikazon furoat, flutikazon propiyonat, beklometazon dipropiyonat, budesonid, triamsinolon), hem güçlü anti-enflamutar etkiye sahiptirler hem de erken ve geç faz alerjik reaksiyonu önemli ölçüde baskırlar (53). Yapılan klinik çalışmalarda hem mevsimsel hem de sürekli alerjik rinit tedavisinde bütün nazal semptomların azaltılmasında etkili olduğu gösterilmiştir (54,55). Kısıtlı yan etki profili ve burun tıkanıklığını kontrol etmedeki üstünlüğü nedeniyle intranazal kortikosteroidler, alerjik rinit birinci basamak tedavisi olarak kabul edilir. Sistemik steroidlerin, ciddi morbidite ve sistemik yan etkileri nedeniyle alerjik rinit tedavisinde kullanımı kısıtlıdır (34).

Anti-histaminikler, alerjik rinit tedavisinde kullanılan etkili ilaçlardan biridir. İntranazal ve oral olmak üzere iki formu vardır. Oral anti-histaminikler ise birinci ve

ikinci kuşak olmak üzere ikiye ayrılırlar. Birinci kuşak anti-histaminiklerin (difenhidramin, klorfeniramin, bromfeniramin ve hidroksizin) anti-kolinerjik, anti-alfa adrenerjik ve anti-serotonin etkileri ikinci kuşağa göre daha fazladır. Lipofilik özellikleri nedeniyle kan beyin bariyerini geçip sedasyona sebep olabilirler. İkinci kuşak anti histaminiklerin (loratidin, desloratidin, feksofenadin, setirizin, levosetirizin, bilastin, ebastin ve rupatidin) ise anti-kolinerjik yan etkileri yoktur. Lipofobik özelliklerinden dolayı kan beyin bariyerini geçişleri çok sınırlıdır. Burun tıkanıklığı haricindeki diğer şikayetlere oldukça etkilidirler. İntranazal anti-histaminikler (azelastin ve olopatadin), alerjik rinit tedavisinin kontrolünde nazal semptomlarda oral gruba göre daha etkili oküler semptomlarda ise daha zayıftır (34,56–58).

Lökotrien antagonistleri (montelukast), alerjik rinit semptomlarını kontrol etmede intranazal kortikosteroidlerden düşük etkinlikte, antihistaminiklere eşit etkinlikte olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (59–61). Nöropsikiyatrik yan etkileri nedeniyle tek başına ilk tercih olarak kullanılmaması önerilir (34). Anti-kolinerjik ilaçlar (ipratropium bromid) intra-nazal olarak kullanıldığında alerjik rinitin sulu burun akıntısını gidermede oldukça etkilidir (62). Kromolin sodyum, çocuklarda ve hamilelerde güvenli olmasıyla öne çıkan ve etki profili anti-histaminiklere benzeyen alerjik rinit tedavisinde etkili bir ilaçtır (63). Biyolojik ilaçlardan Omalizumab, monoklonal anti-IgE antikorudur ve hem mevsimsel hem de sürekli alerjik rinitte etkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (34).

Alerjene özgü immünoterapi, semptomları azaltmak amacıyla alerjik hastayı duyarsızlaştırmak için belirli bir süre boyunca kontrollü, tekrarlanan alerjen uygulamasını içerir. Korunma önlemleri alınıp çok sayıda ilaç tedavileri denenmesine rağmen kontrol altına alınamayan alerjik rinit hastalarında bu tedavi uygulanabilir. Alerjik rinit için immünoterapi subkutan ve sublingual yolla uygulanabilir. Hem subkutan hem de sublingual uygulamaların tedavinin başlangıcından sonraki 2-4 ay içinde etkin olduğu gösterilmiştir (34). Ayrıca yapılan çalışmalar, alerjik rinit hastalarında alerjene özgü immünoterapinin daha sonra astım gelişme riskini önemli ölçüde azalttığını (%40) ve monosensitize kişilerde yeni alerjik duyarlılığın gelişmesini önlediğini göstermiştir (64).

## 2.3. OBEZİTE

### 2.3.1. TANIMI

Obezite, vücutta aşırı yağ birikimi ve vücut yağının anormal dağılımı olarak tanımlanmaktadır. Son birkaç on yılda obezite, dünya çapında giderek artan bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Obezite; tip 2 diyabet, hepatik steatoz, kardiyovasküler hastalıklar, dislipidemi, hipertansiyon, akciğer hastalıkları ve uyku apnesi gibi hastalıklarla komplike hale gelir. Obezite, rutin olarak beden kitle indeksinin 30 veya daha üstü olmasıyla tanımlanan vücutta aşırı yağ birikimidir (65,66).

Obezitede solunum uyumunda azalma, basit obezitede ise akciğer uyumunda yaklaşık %25 azalma vardır. Göğüs kafesine veya karına binen fazla ağırlık, göğüs duvarının sertleşmesine ve daha az esnek olmasına neden olarak solunum kontrolünde değişiklik meydana getirir. Obezitede akciğer kompliyansı ve solunum kontrolü değişir, boyun ve dil çevresindeki yağlanma nedeniyle üst hava yolu geometrisi değişir, solunum talebi ve solunum hızı artar ve tidal hacim azalır. Sonuç olarak, solunum yolu hastalıklarında obeziteye bağlı morbidite ve mortalite önemli oranda artmıştır(65).

### 2.3.2. SINIFLANDIRILMASI

Obezite tanısında ve sınıflandırılmasında uygulama kolaylığı nedeniyle VKİ kullanılmaktadır. VKİ, ağırlığın (kg) boyun karesine (m<sup>2</sup>) oranlanması (kg/ m<sup>2</sup>) ile hesaplanır. VKİ'ye göre sınıflandırma Tablo 1'de verilmiştir. VKİ vücut yağ oranını göstermede bazen yanıltıcı sonuçlar verse de kullanım kolaylığı nedeniyle sık tercih edilir. VKİ'nin  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> olması obezite olarak tanımlanmaktadır (67).

**Tablo 1. Vücut Kitle İndeksine Göre Sınıflandırma**

| VKİ (kg/m <sup>2</sup> ) | Sınıflandırma             |
|--------------------------|---------------------------|
| <18.5                    | Zayıf                     |
| 18.5-24.9                | Sağlıklı                  |
| 25-29.9                  | Fazla kilolu              |
| 30-34.9                  | Evre 1 Obez               |
| 35-39.9                  | Evre 2 Obez               |
| $\geq 40$                | Evre 3 Obez (Morbid obez) |

### 2.3.3. ADİPOZ DOKU DİSFONKSİYONU

Beyaz yağ dokusu, vücut yağının büyük kısmını oluşturur ve aynı zamanda sistemik olarak adipokinleri ve sitokinleri salgılayan en büyük endokrin organ olarak hizmet eder. Adipokinler çeşitli metabolik ve fizyolojik sinyal kaskadlarında yer alır ve insülin sinyalini, glukoz alımını, yağ asidi oksidasyonunu ve diğer metabolik süreçleri düzenler (68). Kilo alımı ve obezite, stromal vasküler fraksiyonda immün hücrelerin infiltrasyonu ile birlikte iltihaplı ve işlevsiz adipositlerin ortaya çıkması ile karakterize edilen beyaz yağ dokusunun fenotipik bir değişimine neden olur (69,70). İltihaplı adipositler, hem lokal hem de sistemik olarak proinflamatuvar sitokinler salgılar ve bu sayede hem yağ dokusunun kendisinin hem de uzak organların normal işlevini bozar (71). Enflamasyon nedeniyle yağ dokusunda leptin ekspresyonu artar. Leptin transkripsiyonu hipoksi ve inflamatuvar sitokinler tarafından indüklenir. Proinflamatuvar sitokinlerin enerji harcanması için leptin aktivitesini arttırdığı bir mekanizmayı tetikleyen TNF- $\alpha$  tarafından, leptin reseptörü ekspresyonu indüklenir. Leptin, iştahı engelleyen ve enerji harcamasını uyaran, bu sebeple dolaylı olarak enerji harcamasını artıran bir adipokindir (72).

Kemik iliği kaynaklı inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu, beyaz yağ dokusu metaflamasyonunun önemli bir özelliğidir. Artan beyaz yağ dokusunda inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonunun neredeyse her zaman adiposit fonksiyon bozukluğuna ve glukoz intoleransı ve insülin direnci gibi metabolik fonksiyon bozukluğuna neden olduğu iyi bilinmektedir. Yağ dokusu makrofajları bu süreçte keşfedilen ve incelenen ilk bağışıklık hücresi popülasyonudur (73). TNF- $\alpha$ , indüklenbilir NO sentaz, MCP-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar mediatörlerin ana kaynağı aktiflenmiş yağ dokusu makrofajlarıdır. Hotamışlıgil ve ark. ilk olarak 1993 yılında obez hayvan modellerinden elde edilen yağ dokusunda, özellikle yağ dokusu makrofajlarında, TNF- $\alpha$ 'nın gen ve protein ekspresyonunun yukarı doğru düzenlendiğini bildirmiştir (74). Bu ilk gözlemi, obezitede TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-18 ve MCP-1 dahil olmak üzere proinflamatuvar adipokinlerin yukarı regülasyonunu ve bunların insülin direnci ve tip 2 diyabet gelişimindeki rolünü gösteren birçok doğrulayıcı deneysel hayvan ve klinik çalışma izlemiştir (72–74).

## 2.4.METABOLİK SENDROM

Metabolik sendrom tanımı, ilk olarak 1998'de DSÖ tarafından yapılmıştır. Daha sonra 1999 yılında Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu, bu tanımı geliştirmiştir. Günümüze kadar yapılan tüm metabolik sendrom tanımları arasında bugün en popüler olanı, Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) ve Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBI) tarafından değiştirilen Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III (NCEP-ATP III)'ün 2001 yılında yaptığı tanımdır (12) (Tablo 2). Bir kişide bu kriterlerden en az üçünün olması metabolik sendrom tanısı aldırır (75).

**Tablo 2. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III (NCEP-ATP III) ölçütlerine göre metabolik sendrom tanısı**

|                                     |                                              |
|-------------------------------------|----------------------------------------------|
| Bel çevresi                         | Erkeklerde >102 cm<br>Kadınlarda >88 cm      |
| Kan basıncı                         | ≥130/85 mmHg                                 |
| Trigliserid düzeyi                  | ≥150 mg/dl                                   |
| Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) | Erkeklerde <40 mg/dl<br>Kadınlarda <50 mg/dl |
| Açlık kan şekeri                    | ≥100 mg/dl                                   |

Metabolik sendromun altında yatan nedenleri genetik ve çevreseldir. Etiyolojisinde ilk olarak aşırı kilo, obezite ve fiziksel hareketsizlik vardır. Bu da insülin direncine, insülinin fazla salgılanmasına, endotel hasarına ve inflamasyona yol açar. Birden fazla hormon ve sitokin salgılanması, yağ hücresi fonksiyonunda değişiklikler meydana getirir. Bu süreç sonunda özellikle kalp kası gibi kaslarda sağlıklı yağ birikimi ile sonuçlanır (76,77).

Yeni metabolik sendromlu kişilerde plazma adipokinlerinin (leptin, adiponektin, visfatin), metabolik sendromun sistemik düşük dereceli inflamatuvar sürecine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Birçok çalışma bu inflamatuvar sürecine, adipoz doku belirteçleri olarak kabul edilen leptin, adiponektin ve resistinin; ayrıca adipoz dokudan

salgılanan TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin etkisini öne sürmektedir. Bu sitokinler aynı zamanda insülin direncinde de rol oynar. Yağ dokusu tarafından üretilen TNF- $\alpha$ 'nın aşağı regülasyonu, eozinofil göçünü ve toplanmasını azaltarak bronşiyal epitel hücreleri tarafından IL-4 ve IL-5 üretimini azaltabilir. Leptinin hava yolu fonksiyonunu etkilediği ve obeziteye bağlı astım gelişimi olasılığını arttırdığı; visfatinin de tip 2 diyabet gelişimi olasılığını artırdığı öne sürülmüştür (78).

Obez hastalarda astım, yağ dokusundan salgılanan leptin ve/veya adiponektin nedeniyle inhale kortikosteroidlerin aksine lökotrien antagonistlerine daha hızlı yanıt verebilir; bu durum alevlenme dönemlerinde obez ve obez olmayan astımlılarda altta yatan hava yolu inflamasyonundaki farklılıkları yansıtır. Birçok çalışma, obezite ve cinsiyetten bağımsız olarak leptin, adiponektin ve ghrelinin hem stabil durum hem de astım alevlenmesi sırasında astım patogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini öne sürmüştür. Sonuç olarak, aşırı kilo ve obezite, normal kilolu bireylerle karşılaştırıldığında daha zayıf astım kontrolü ve daha da önemlisi astım tedavisine genel olarak daha zayıf yanıt ile ilişkilidir(78).

## 2.5. LEPTİN

Yunancada zayıf anlamına gelen leptos kelimesinden türetilen leptin, ilk olarak 1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından genetik olarak obez farelerde tanımlanmıştır(79). Leptin gıda alımını, vücut kütleini, üreme fonksiyonunu düzenler ve fetal büyüme, proinflamatuvar immün yanıtlar, anjiyogenez ve lipolizde hayati bir rol oynar. Çalışmalar, dolaşımdaki leptin konsantrasyonunun açlık sırasında azaldığını, ancak yeniden beslenme, aşırı beslenme ve cerrahi stres sırasında arttığını göstermiştir. Bu etkiler, vücut kütleini korumak için çeşitli yolların leptin sinyal sistemini nasıl düzenlediğine dair genel bir bakış sağlar (80–82).

Obezite sistemik inflamatuvar sitokinleri ve dokulara immün hücre alımını artırır. Orta derece obeziteye kilo ve yağ artışı, metabolik bozukluklar ve düşük dereceli sistemik inflamasyon eşlik etmektedir. Bazı çalışmalar, obeziteyi sistemik düşük dereceli inflamasyon olarak tanımlamış ve bu durumun serumdaki sitokin, kemokin ve leptin düzeylerini yükselttiğini göstermiştir (83,84). Ovalbumin uygulanmış farelerle yapılan bir çalışmada, obez olanların obez olmayanlara göre daha şiddetli hava yolu inflamasyonu, bronkoalveolar lavaj sıvısında daha fazla eozinofiller ve daha

yüksek leptin seviyeleri olduğu gösterilmiştir (85). Çalışmalarda kilo kaybının dolaşımdaki leptin konsantrasyonunu azalttığı ve astım semptomlarını iyileştirdiği rapor edilmiştir. Bununla beraber orta veya ağır kilo kaybından sonra azalan leptin düzeylerinin, obez yetişkinlerde akciğer fonksiyonundaki iyileşmenin bir göstergesi olduğu gösterilmiştir (86).

## 2.6.İTERLÖKİN-6

Sitokinler, komşu hücrelerdeki sinyalleri ileten veya sinyalleri uzak organlara ileten küçük (15-20 kD) çözünür proteinlerdir. Sitokinler bağışıklık sisteminde, metabolizma süreçlerinde, yaşlanma ve kanserlerin düzenlenmesinde çeşitli roller oynar. IL-6, inflamatuvar hastalıklarla ilgili sitokinin en belirgin örneğidir. IL-6, 1970 yıllarında ilk olarak Kishimoto ve ark. tarafından, B hücrelerinin antikor üreten hücrelere farklılaşmasını aktive eden, T hücreleri tarafından üretilen çözünür bir protein olarak tanımlandı; bu sebeple başlangıçta B hücresi uyarıcı faktör 2 olarak biliniyordu. Molekül ilk olarak 1988 yılında "Akut Fazın ve İmmün Yanıtlarının Düzenlenmesi: Yeni Bir Sitokin" başlıklı bir konferansta IL-6 olarak adlandırıldı ve tanıtıldı (87,88).

Lenfosit simülasyonu da dahil olmak üzere bağışıklık tepkisindeki önemli koruyucu rolünün olmasıyla beraber, IL-6'nın sistemik seviyeleri enfeksiyonlar sırasında hızla artar ve IL-6'yı uyarmadaki yetersizlik, tekrarlayan veya kalıcı viral, bakteriyel, parazitik veya mantar enfeksiyonlarıyla ilişkilidir. Ayrıca IL-6 seviyeleri, romatoid artrit gibi oto-immun hastalıklarda da yüksek seyreder. IL-6, akut faz yanıtının güçlü bir aktivatörüdür ve sistemik inflamasyonun sık olarak kullanılan bir biyobelirteç olan CRP'nin hepatik üretimini indükler. Sepsis, Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) ve son olarak da COVID-19 gibi kritik hastalıklarda IL-6'da yükselmeler tespit edilmiş olup, bu durum sitokinin biyolojik etkilerini inhibe etmek için tasarlanmış tedavilerin değerlendirilmesine yol açmıştır (89,90).

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1. Etik Kurul Onamı**

Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak tasarlandı ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'na başvuru yapılarak 15.12.2022 tarihindeki 2022-304 sayılı karar ile onay alındı.

#### **3.2. Proje Desteği**

Araştırma bütçesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nden 2023/062 numaralı kararla destek alınarak karşılanmıştır.

#### **3.3. Materyal ve Metod**

##### **3.3.1. Hastalar**

Çalışmaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi polikliniğine Şubat 2023-Haziran 2024 tarihleri arasında ayaktan başvuran 18-70 yaş arasındaki hastalar değerlendirilerek, alerjik riniti olan ve olmayan olmak üzere toplamda 176 astım hastası dahil edilmiştir. Çalışmamız tek merkezli, tanımlayıcı/kesitsel bir çalışmadır. Toplam 4061 hastada ön değerlendirme yapılmış, bunlardan hasta alım ve dışlanma kriterlerine uygun olanlar çalışmaya davet edilerek kabul eden ve onam veren hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 18-70 yaş arasında sadece astım hastalığı olup, KBB muayenesi ve semptomların değerlendirilmesi ile rinit tanısı dışlananlar,
- 18-70 yaş arasında astım hastalığı olup, KBB muayenesi ve semptomların değerlendirilmesi, prick test pozitif sonuç ile alerjik rinit tanısı almış olanlar,
- VKİ <25 olanlar,
- Araştırmayı kabul edip onam formunu imzalayan hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- Gebeler,
- Emzirenler,
- VKİ $\geq$ 25 üstü olanlar,
- Step 5 ağır astım tanısı almış olan hastalar,
- Herhangi bir nedenle immunsupresif tedavi, oral kortikosteroid ve biyolojik ajan kullanan hastalar
- Herhangi bir organ yetmezliği bulgusu, orta-ağır kronik hastalık öyküsü olanlar

Hastaların yaşları, eğitim ve çalışma durumları, boy ve kilo ölçüleri, sigara kullanımları, kaç yıldır astım tanılı oldukları, kullandıkları ilaçları, rinit varlığı, alerjen duyarlılıkları ve ek hastalıkları kendilerine soruldu. Laboratuvar tetkiklerinden açlık kan şekeri, BUN, albümin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin, total bilirubin, AST, ALT, Laktat Dehidrogenaz, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL, CRP, Lökosit, Hemoglobin, Hemotokrit, RDW-cv, RDW-sd, Trombosit, MPV, PDW, lenfosit, monosit, nötrofil, eozinofil, bazofil, lenfosit %, monosit %, nötrofil %, eozinofil %, bazofil %, eozinofil/bazofil oranı, nötrofil/lenfosit oranı ve total IgE değerleri kaydedildi. Hastalardan alınan kan örnekleri hastanemiz laboratuvarında santrifüj edilip serumlar ayrılarak Koç Üniversitesi Biyokimya laboratuvarına transferi sağlandı, leptin ve interlökin-6 düzeyleri Koç Üniversitesi Biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Hastaların alerjik rinit varlığı uygun semptomlar, deri prick testi ve rinoskopik muayene ile doğrulanmış olgular olarak kabul edildi, bu kriterlere uygun olanlar çalışmaya dahil edildi ve Grup 1 olarak tanımlandı. Herhangi bir rinit semptomu olmayan, KBB muayenesinde rinit tanısı almamış astım hastaları çalışma kriterlerine uygun olanlar dahil edildi ve Grup 2 olarak tanımlandı. Çalışmaya alınan tüm hastalarda rinit varlığını değerlendirmek için rinit semptomları sorgulandı, TNSS, r-TNSS ve VAS skoru anketi uygulandı. Alerjik rinit hastalığı açısından anket sonuçları kaydedildi ve alt grup analizlerinde kullanılmak üzere değerlendirildi.

Ayrıca hastaların alerjik rinit sıklığı (intermittan/persistan) ve şiddeti (hafif/orta-ağır) de sorgulandı. Hastaların astım şiddet ve kontrolünün değerlendirilmesi için AKT ve GINA Kontrol Anketi uygulandı. Tüm hastalar yaşam kalitesi açısından SF-36 Anketi ile değerlendirildi.

Astım tanılı hastalar alerjik rinit eşlik eden (Grup 1) ve etmeyen (Grup 2) olarak iki gruba ayrılarak, astıma eşlik eden alerjik rinit varlığının hastalık kontrolü, ağırlığı, tüm klinik ve biyokimyasal parametreler, serum leptin ve IL-6 düzeyleri ile olan ilişkisi değerlendirildi.

### **3.3.2. Çalışmada Kullanılan Anketler ve Testler**

AKT, günümüzde en çok kullanılan ve astımın iyi veya kötü seyrinde olduğunu gösteren önemli bir testtir. AKT, beş sorudan oluşan bir ankettir. Hastalar, her bir soruya bir ile beş arasında puan verir. Beş sorunun toplam puanı, test sonucunu oluşturur. Toplam puan 25 ise tam kontrol, 24-20 ise kısmi kontrol ve  $\leq 19$  ise kontrol altında değil olarak değerlendirilir.

GINA Semptom Kontrolü Değerlendirme Testi, son dört haftalık dönemi değerlendiren toplamda dört sorudan oluşan bir ankettir. Dört soru, temel dört semptomu sorgulamaktadır. Hiç semptom olmamasında iyi kontrollü astım, bir veya iki semptom olmasında yetersiz kontrollü astım, üç veya dört semptom olmasında ise kötü kontrollü astım olarak adlandırılmaktadır (1).

Hastaların alerjik rinit şiddetini belirlemek için TNSS, r-TNSS ve VAS skoru uygulandı. TNSS; burun tıkanıklığı, burun akıntısı, burun kaşıntısı ve hapşıрма olmak üzere dört sorudan ve 0,1,2 ve 3 olmak üzere dört puandan oluşmaktadır. r-TNSS anketi ise burun tıkanıklığı, burun akıntısı, burun kaşıntısı, hapşıрма, gözlerde kaşıntı, gözlerde sulanma, gözlerde kızarıklık, gözlerde şişlik, gece burun tıkanıklığı, uykuya dalmakta zorluk ve gece burun şikayetleri nedeniyle uyanma olmak üzere 11 sorudan oluşmaktadır. 0,1,2 ve 3 olmak üzere dört puan ile derecelendirilmektedir. Hastaların verdiği puanlar toplanarak toplam skor elde edildi. VAS skoru, sadece puan üzerinden semptomların şiddetini göstermektedir. “0” puan hiç yakınma olmamasına, “10” puan ise çok şiddetli yakınma olmasına denk gelir. VAS skorunun 0-3 arasında olması hafif

hastalık, 4-7 arasında olması orta şiddette hastalık, 8-10 arasında olması ise şiddetli hastalık anlamındadır.

Alerjik rinitli hastalar semptomların süresi açısından; semptomlar haftada dört günden az veya ardışık dört haftadan az sürüyorsa intermittan/aralıklı alerjik rinit, haftada dört günden fazla veya ardışık dört haftadan fazla sürüyorsa persistan/sürekli alerjik rinit olmak üzere ikiye ayrıldı. Semptomların şiddeti olarak ise günlük hayatı, okul/iş performansını veya uykuyu etkilemiyorsa ve rahatsız edici semptomlar yoksa hafif; bunlardan en az biri varsa orta-ağır şiddette olmak üzere ikiye ayrıldı.

Yaşam Kalitesi Anketi (SF-36), değişik işlevsellik alanlarında yaşam kalitesinin ölçülmesini sağlamaktadır ve bireylerin genel sağlık durumunu ölçmektedir. Ölçek fiziksel sağlık ve ruh sağlığı altında sekiz alt boyuttan ve 36 maddeden oluşmaktadır. Alt boyutları Fiziksel Fonksiyon, Fiziksel Rol, Vücut Ağrısı, Genel Sağlık, Canlılık, Sosyal Fonksiyon, Emosyonel Rol, Ruh Sağlığı oluşturmaktadır. Ölçek 3-5-6'lı olmak üzere likert tipi şeklinde oluşturulmuştur. Ölçek içerisinde her boyut kendi içinde değerlendirilmekte ve 0-100 arasında puanlandırılmaktadır. Toplam puan kullanılmamaktadır. Tüm alt ölçekler yüksel puan yaşam kalitesinin daha iyi durumda olduğunun, puan azalması ise yaşam kalitesinin düştüğünü göstermektedir (91).

Charlson Komorbidite İndeksi, komorbiditelerin tanımlanmasında ve derecelendirilmesinde kullanılmaktadır. Bu indekse göre, komorbid hastalıklar ciddiyeti ölçüsünde puanlanmaktadır. Komorbiditelere, hafif hastalık durumundan ciddi hastalık durumuna doğru sırasıyla 1, 2, 3, 4 şeklinde puan verilmekte olup komorbid hastalıkların puanları toplanarak elde edilen ağırlıklı puana göre de komorbidite derecelendirmesi yapılmaktadır. Toplam puan 0 ise hafif, 1-2 ise orta, 3-4 ise ağır ve 5'ten yüksekse çok ağır olarak sınıflandırılmaktadır.

Solunum fonksiyon testi, hava akımı kısıtlanmasını ve reverzibilitesini ölçmek ve astım tanısını koymak için önerilen yöntem olan spirometrik bir incelemedir. Çalışmamızda astım hastalık tanısını koymak ve tanıyı desteklemek için kullanıldı. Zorlu ekspirasyon manevrası ile FEV1, FVC ve FEV1/FVC ölçüldü. Spirometrik incelemede çıkan değerler her hasta için ayrı ayrı kaydedildi.

Deri prick testi, IgE aracılı allerjik hastalıkların tanısında kullanılmaktadır. Deri duyarlılığının farklı olması nedeniyle her testte pozitif ve negatif kontrol olması gerekmektedir. Pozitif kontrol solüsyonları ilaç baskısını göstermek, histamine yanıtı zayıf olguları ortaya çıkarmak ve teknisyenin uygulamasıyla ilgili değişiklikleri belirlemek için kullanılır. En sık histamin fosfat kullanılmaktadır. Negatif kontrol solüsyonu olarak, allerji aşısındaki dilüentler kullanılır. Standardize edilmiş ve rekombinant DNA teknolojisiyle elde edilmiş saf protein içeren allerjenler kullanılır. Alerjen olarak en sık polenler, akarlar, bazı mantarlar ve hayvan epitelleri kullanılır. Test uygulandıktan 15-20 dakika sonra endürasyon çapı ve eşlik eden eritem değerlendirilir. Endürasyon çapının  $\geq 3$  mm olması, histamine eşit veya daha büyük ödem çapı (histamin  $\geq 3$  mm) pozitif reaksiyon olarak kabul edilir.

### **3.3.3. Çalışma İçin Belirlenen Laboratuvar Tetkikleri**

Hastalardan çalışma için 1 sarı tüp(jelli serum ayırma tüpü) kan alındı, 20 dk koagülasyon sonrası 2000 devirde 10 dk santrifüj edildi ve 2 ayrı ependorfa serum örnekleri ayrıldı. Bu örnekler Koç üniversitesi hastanesine taşınarak -80 derecede muhafaza edildi. Hasta toplama süreci bittikten sonra leptin ve interlökin-6 düzeyleri Koç Üniversitesi Biyokimya laboratuvarında çalışıldı ve kaydedildi.

Periferik kandan serum IL-6 ölçümü ELISA (Elabscience; E-OSEL-H0001, Texas, ABD) kiti ile yapıldı. Üretici firmanın yönergelerine uyularak bu kitler çalışıldı. Ayrılarak -80 °C’ de saklanan serum örnekleri çalışmadan önce oda ısısına gelmesi için beklendi. Standartlar (200, 100, 50, 25, 12.5, 6.25 ve 3.13 pg/ml olarak hazırlandı. Hasta serum ve standartlardan 50 µl kaplı plaklara konulduktan sonra 50 µl HRP bağlı antikor eklenerek 37°C’de 1 saat bekletildi. İnkübasyon sonrası plak kuyuları aspire edildikten sonra 5 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Tüm kuyulara 90 µl substrat eklendi 15 dakika 37°C’de bekletildi ve yine tüm kuyulara stop solüsyonu eklendi. ELISA plağı, ELISA okuyucusunda (Biotek microplate reader synergy H1) 450 nm dalga boyunda okutuldu. Kit içinde bulunan standartlardan oluşturulan eğriye göre bireylerin IL-6 düzeyleri belirlendi.

Leptin değeri için periferik kandan elde edilen serumdan, ELISA (Elabscience; E-OSEL-H0001, Texas, ABD) kiti ile ölçüm yapıldı. Üretici firmanın yönergelerine

uyularak bu kitler çalışıldı. Ayrılarak -80 °C’ de saklanan serum örnekleri çalışmadan önce oda ısısına gelmesi için beklendi. Standartlar (1000, 500, 125, 62.5, 31.25 ve 15.63 pg/ml olarak hazırlandı. Hasta serum ve standartlardan 100 µl kaplı plaklara eklenerek 37°C’de 90 dakika bekletildi, aspire edildikten sonra üzerine 100 µl biyotinle işaretlenmiş antikor eklenerek 1 saat yine 37°C’de bekletildi. Sonrasında plak 3 defa yıkandı, üzerine HRP konjugat eklendi ve 30 dakika 37°C’de bekletildi. İnkübasyon sonrası plak kuyuları aspire edildikten sonra 5 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Tüm kuyulara 90 µl substrat eklendi 15 dakika 37°C’de bekletildi ve yine tüm kuyulara 50 µl stop solüsyonu eklendi. ELISA plağı, ELISA okuyucusunda (Biotek microplate reader synergy H1) 450 nm dalga boyunda okutuldu. Kit içinde bulunan standartlardan oluşturulan eğriye göre bireylerin Leptin düzeyleri belirlendi.

### **3.4. İstatistiksel Analiz Yöntemi**

İstatistiksel analizler SPSS version 20 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Araştırmaya katılan bireylerin istatistikleri; kategorik veriler için sıklık ve yüzde olarak, sürekli veriler için ise ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri ile ifade edildi. Gruplar arasındaki istatistiksel farklılıklar nitel gözlemlerde çapraz tablonun ki-kare çözümlemeleriyle; nicel durumlarda ise gereken yerlerde, Independent Samples t Test, Kruskal-wallis test ve Mann Whitney U testleri ile incelendi ve yorumlandı. Karşılaştırmalarda anlamlı bulunan değişkenler için anlamlılığı yaratan grup tespiti için Independent Samples t Testleri için Post-hoc ve Kruskal-wallis testleri için ikili karşılaştırmalar (bonferroni düzeltmesi ile) Mann Whitney U testleri ile bakıldı. Alerjik Rinit (Var/Yok) Alerjik rinit semptom sıklığı (İntermittan, Persistan) ve Alerjik rinit şiddeti (Hafif, Orta-Ağır) için etkili olan etkenler için tek değişkenli analizlerde incelemeler yerine göre Ki-Kare ve Mann Whitney U test kullanılarak yapılmıştır. TNSS skorları, r-TNSS skorları, VAS skorları ve Astım Kontrol testi puanları için Normal dağılıma uygunluğu görsel ve analitik yöntemlerle incelendi. En az biri normal dağılmayan ya da ordinal olan değişkenler arası ilişkiler için Spearman testi, her iki değişkeninde normal dağıldığı durumlarda Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. P değerinin 0,05’in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıklarına başvuran; 18-70 yaş arasında anamnez, fizik muayene ve laboratuvar testleri ile astım tanısı konmuş olan ve vücut kitle indeksi ölçüldüğünde obez olmayan hasta alım kriterlerine uygun 176 hasta dahil edildi. Bu hastaların 118'i kadın 58'i erkekti ve yaş ortalaması 39,4'tü. Çalışmaya dahil edilen tüm olgulara ait demografik özellikler Tablo 3'de verildi.

**Tablo 3. Olgulara ait Demografik Özellikler**

|                                  |                                                      |
|----------------------------------|------------------------------------------------------|
| Yaş                              | Ort. 39,4 ± 11,4                                     |
| Cinsiyet<br>- Kadın<br>- Erkek   | - 118 (%67,1)<br>- 58 (%32,9)                        |
| VKİ                              | Ort. 24,1 ± 2,5                                      |
| Sigara<br>- Var<br>- Yok         | - 92 (%52)<br>- 84 (%48)                             |
| AKT kontrol puanı                | Ort. 18,5 ± 4,4                                      |
| Astım tanı yılı                  | Ort. 8,8 ± 7,8                                       |
| STEP<br>- 1<br>- 2<br>- 3<br>- 4 | - 26 (%15)<br>- 69 (%39)<br>- 61 (%35)<br>- 20 (%11) |

Çalışmaya dahil edilen 176 hastadan 91'i anamnez, semptomların değerlendirilmesi, rinoskopik muayene ve deri prick testi ile alerjik rinit tanısı almış hastalar Grup 1 (K/E; 67/24, yaş ort: 38,7±12) olarak alındı. Astım tanısı olup rinoskopik muayene ve semptomların değerlendirilmesi ile rinit tanısı dışlanan 85 olgu Grup 2 (K/E; 51/34, yaş ort: 40,1±10,7) olarak alındı. Grup 1'deki hastaların alerjik rinit ile ilişkili verileri Tablo 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 4. Grup 1'deki olgulara ait alerjik rinit ile ilişkili veriler**

|                               |                 |
|-------------------------------|-----------------|
| Alerjik rinit tanı yılı       | Ort. 13,1 ± 9,5 |
| Alerjik rinit semptom sıklığı |                 |
| - İntermittan                 | - 18 (%20)      |
| - Persistan                   | - 73 (%80)      |
| Alerjik rinitin şiddeti       |                 |
| - Hafif                       | - 8 (%9)        |
| - Orta-Ağır                   | - 83 (%91)      |

İki grup arasında yaş ve cinsiyet dağılımı benzer olup, VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Grup1 ve 2 arasında TNSS, r-TNSS ve VAS skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ). Gruplara ait demografik özellikler ve test verileri Tablo 5'te verildi.

**Tablo 5. Gruplara ait demografik özellikler ve test verileri**

|                 | Grup 1<br>(AR + Astım) | Grup 2<br>(Astım)   | p       |
|-----------------|------------------------|---------------------|---------|
| Yaş             | Ort. 38,7±12           | Ort. 40,1±10,7      | 0,388   |
| Cinsiyet (K/E)  | 67/24                  | 51/34               | 0,055   |
| VKİ             | Ort. 23,95±2,49        | Ort. 24,2±2,6       | 0,557   |
| Astım tanı yılı | 9,59±7,9               | 8±7,61              | 0,084   |
| AKT             |                        |                     | 0,871   |
| - Tam Kontrollü | - 10                   | - 10                |         |
| - Kontrolsüz    | - 81                   | - 75                |         |
| GINA            |                        |                     | 0,108   |
| - Kötü kontrol  | - 22                   | - 33                |         |
| - Yetersiz      | - 57                   | - 42                |         |
| - İyi kontrol   | - 12                   | - 10                |         |
| STEP            |                        |                     | 0,434   |
| - 1             | - 17                   | - 9                 |         |
| - 2             | - 33                   | - 36                |         |
| - 3             | - 32                   | - 29                |         |
| - 4             | - 9                    | - 11                |         |
| VAS skoru       | - Ort.<br>7±1,84       | - Ort.<br>0,91±0,77 | <0,001* |
| TNSS            | - Ort.<br>8,27±2,33    | - Ort.<br>1,05±0,98 | <0,001* |
| r-TNSS          | - Ort.<br>18,1±6,04    | - Ort.<br>1,51±1,29 | <0,001* |

Grup 1 ve 2; açlık kan şekeri, BUN, albümin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin, total bilirubin, AST, ALT, LDH, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL, CRP, WBC, HGB, HCT, RDW-cv, RDW-sd, PLT, MPV, PDW, lenfosit, monosit, nötrofil, eozinofil, bazofil, lenfosit %, monosit %, nötrofil %, eozinofil %, bazofil %, eozinofil/bazofil oranı, nötrofil/lenfosit oranı ve total IgE değerleri açısından kıyaslandı. Grup 1 ile 2 arasında eozinofil sayısı (p=0,025), eozinofil/bazofil oranı

( $p=0,003$ ), nötrofil/lenfosit oranı ( $p=0,048$ ) ve total IgE ( $p<0,001$ ) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Tablo 6). Diğer parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

**Tablo 6. Gruplara ait eozinofil sayısı, eozinofil/bazofil oranı, nötrofil/lenfosit oranı ve Total IgE değerleri**

|                   | Grup 1<br>(AR + Astım)<br>Ort. $\pm$ SD | Grup 2<br>(Astım)<br>Ort. $\pm$ SD | p       |
|-------------------|-----------------------------------------|------------------------------------|---------|
| Eozinofil sayısı  | 0,32 $\pm$ 0,28                         | 0,22 $\pm$ 0,16                    | 0,025*  |
| Eozinofil/Bazofil | 9,77 $\pm$ 8,14                         | 6,26 $\pm$ 4,95                    | 0,003*  |
| Nötrofil/Lenfosit | 1,93 $\pm$ 0,75                         | 2,13 $\pm$ 0,69                    | 0,048*  |
| Total IgE         | 327,27 $\pm$ 466,98                     | 202,55 $\pm$ 517,88                | <0,001* |

Grup 1 ve 2'deki olgular SF-36 Yaşam Kalitesi Anketi, AKT kontrol puanı, GINA kontrol puanı, FEV-1 ve FEV-1(%) parametreleri açısından karşılaştırıldı. Grup 1 ile 2 arasında SF-36 yaşam kalitesi anketinden emosyonel rol güçlüğü ( $p<0,001$ ), ruhsal sağlık ( $p=0,021$ ), sosyal işlevsellik ( $p=0,001$ ) ve ağrı ( $p<0,001$ ) başlıklarında açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Diğer parametreler açısından ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Gruplara ait SF-36 Yaşam Kalitesi Anketi, AKT, GINA kontrol puanı, FEV-1 ve FEV-1(%) parametrelerine ait değerler Tablo 7'de gösterildi.

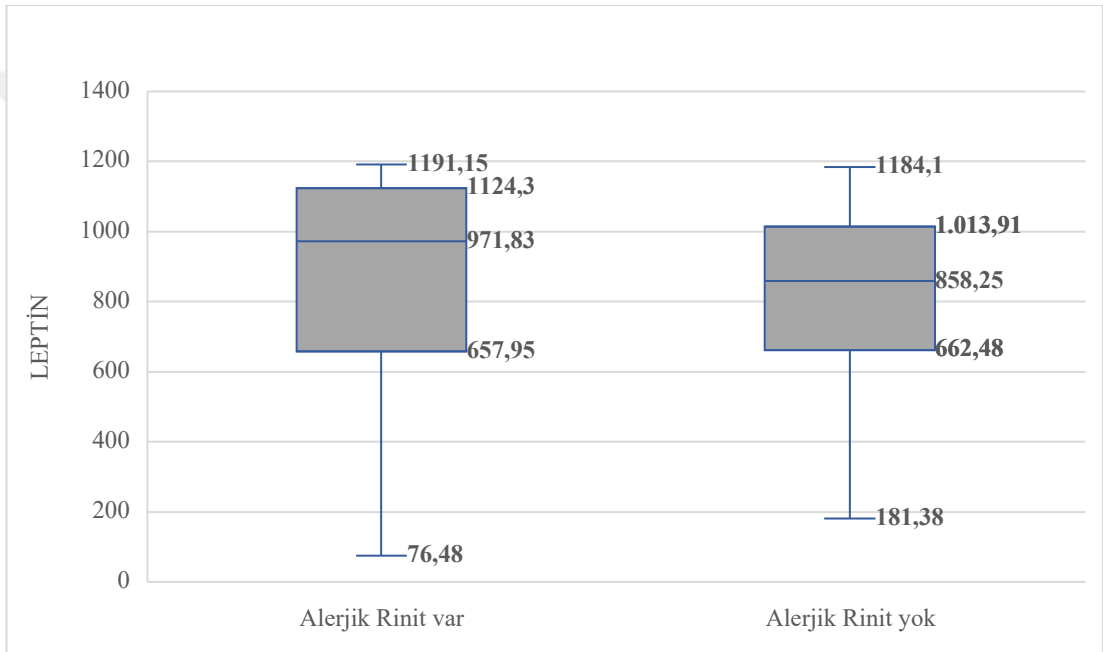
**Tablo 7. Gruplara ait SF-36 Yaşam Kalitesi Anketi, AKT kontrol puanı, GINA kontrol puanı, FEV-1 ve FEV-1(%) değerleri**

|                        | Grup 1<br>(AR + Astım)<br>Ort. ± SD | Grup 2<br>(Astım)<br>Ort. ± SD | p       |
|------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|---------|
| SF-36 Yaşam Kalitesi   |                                     |                                |         |
| -Fiziksel Fonksiyon    | 81,54±18,28                         | 80,65±15,43                    | 0,332   |
| -Fiziksel Rol Güçlüğü  | 65,66±40,42                         | 63,24±46,71                    | 0,997   |
| -Emosyonel Rol Güçlüğü | 75,46±38,12                         | 97,25±15,61                    | <0,001* |
| -Enerji, Canlılık      | 54,78±18,57                         | 56,41±10,93                    | 0,579   |
| -Ruhsal Sağlık         | 63,60±14,29                         | 68,61±8,85                     | 0,021*  |
| -Sosyal İşlevsellik    | 76,10±23,54                         | 86,62±20,57                    | 0,001*  |
| -Ağrı                  | 71,02±26,43                         | 94,38±13,62                    | <0,001* |
| -Genel Sağlık Algısı   | 49,84±19,84                         | 50,88±20,41                    | 0,562   |
| AKT kontrol puanı      | 19,24±4,22                          | 17,64±4,56                     | 0,010*  |
| FEV-1                  | 2,93±0,68                           | 2,85±0,78                      | 0,822   |
| FEV-1 (%)              | 93,4±15,6                           | 88,29±16,78                    | 0,038*  |

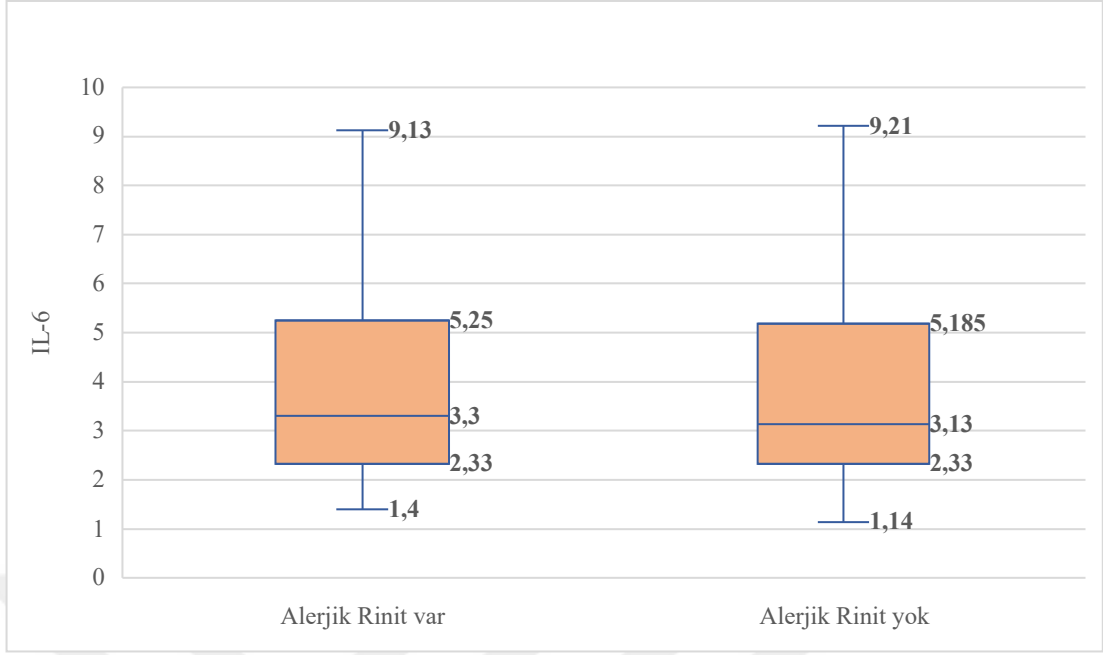
Grup 1 ve 2'deki olgular serum leptin ve IL-6 değerleri açısından karşılaştırıldı. Gruplar arasında serum leptin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ( $p=0,037$ ), IL-6 düzeyi açısından ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,695$ ). Gruplara ait serum leptin ve IL-6 değerleri Tablo 8'de gösterildi. Gruplar ile serum leptin düzeyi arasındaki medyan karşılaştırma kutu grafiği Şekil-1'de, gruplar ile serum IL-6 düzeyi arasındaki medyan karşılaştırma kutu grafiği ise Şekil-2 de gösterilmiştir.

**Tablo 8. Gruplara ait leptin ve IL-6 değerleri**

|        | Grup 1<br>(AR + Astım)<br><br>Ort. $\pm$ SD | Grup 2<br>(Astım)<br><br>Ort. $\pm$ SD | p     |
|--------|---------------------------------------------|----------------------------------------|-------|
| Leptin | 883,03 $\pm$ 259,99                         | 815,79 $\pm$ 245,67                    | 0,037 |
| IL-6   | 5,8 $\pm$ 11,31                             | 4,84 $\pm$ 5,21                        | 0,695 |



**Şekil 1. Gruplar ile serum leptin düzeyi arasındaki medyan karşılaştırma kutu grafiği (p=0,037)**



**Şekil 2. Gruplar ile serum IL-6 düzeyi arasındaki medyan karşılaştırma kutu grafiği (p=0,695)**

Alerjik rinit semptom sıklığı (intermittan ve persistan) ile leptin, IL-6, CRP ve kan eozinofil düzeyleri kıyaslandı. Alerjik rinit semptom sıklığı ile bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Aynı şekilde alerjik rinit semptom şiddeti (hafif ve orta/ağır) ile leptin, IL-6, CRP ve kan eozinofil düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grup 1 olgularda TNSS, r-TNSS ve VAS skoru ile serum leptin arasında ilişki saptanmadı.

Tüm olgular değerlendirildiğinde ise TNSS, r-TNSS skoru ile serum leptin düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. VAS skoru ile leptin arasında ise zayıf bir korelasyon mevcuttu ( $r=0,160$ ;  $p=0,034$ ).

## 5. TARTIŞMA

Astım ve rinit her ikisi de oldukça sık görülen ve sıklığı tüm dünyada, özellikle gelişmiş ülkelerde artmakta olan hastalıklardır. Alerjik hastalıkların gelişiminde ve sıklığının artmasında diyet faktörleri, alkol tüketimi, fiziksel hareketsizlik ve obezite gibi bazı yaşam tarzı faktörlerinin ve diğer çevresel faktörlerin rol oynadığı gösterilmiştir. Obezite ve kilo alımının, muhtemelen yağ dokusu üzerinden immünolojik etkileri yoluyla alerjik hastalıklarla bağlantılı olduğuna dair kanıtlar

vardır. Obezite hem çocuklarda hem de yetişkinlerde astım riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (92,93). Obezite ve alerjik hastalıklar arasındaki ilişki, adiponektin ve leptin gibi adipokinler ile beyaz yağ dokusu tarafından salgılanan IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi bazı proinflamatuvar sitokinler tarafından indüklenen immünolojik değişikliklerin bir sonucu olarak alerjene karşı immün toleransın azalmasına bağlı olabilir. Bu nedenle, beyaz yağ dokusundaki bir artış, bağışıklık sistemini Th2 polarizasyonuna doğru yönlendiren kronik bir inflamasyonla karakterizedir; bu durum alerjik hastalarda tipik olarak gösterilmiş bir durumdur (94).

Leptin, yağ dokusu tarafından salgılanan bir hormondur. Salgılanması genellikle vücut yağ miktarıyla orantılıdır ve obez kişilerde normal kilolu kişilere göre daha fazla salgılanmaktadır (95). Leptin reseptörlerine bağlanarak, granülosit koloni uyarıcı faktör ve IL-6 dahil olmak üzere inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını uyarıp lokal bir inflamatuvar yanıtı neden olabilir. Ayrıca yapılan çalışmalarda, leptinin hava yolu düz kas hücreleri tarafından vasküler endotelial büyüme faktörünün salınımını da uyardığını göstermektedir. Vasküler endotelial büyüme faktörü, astımda temel bir bulgu olan subepitelial neovaskülarizasyonu ve vasküler geçirgenliği artırır (96). Leptin, otoimmün hastalıklar, solunum yollarında enflamasyon ve respiratuvar aşırı duyarlılık olmak üzere birçok hastalığın gelişiminde temel bir rol oynar (97,98). Conus ve ark. yaptığı çalışmada insan eozinofillerinin leptin yüzey reseptörlerini eksprese ettiği bulunmuştur. Dahası, leptinin eozinofilleri doğrudan aktive ettiği ve kendiliğinden apoptozunu geciktirdiği gösterilmiştir (99). Bruno ve ark. yaptığı çalışmada, leptin konsantrasyonlarının solunum yollarındaki alerjik reaksiyonlar sırasında arttığı ve leptinin intrauterin, yenidoğan ve doğum sonrası akciğer gelişiminde rol oynadığını göstermiştir (100). Benzer şekilde, deneysel hayvan çalışmalarında astımlı obez farelerde yüksek serum leptin düzeylerinin alerjik hava yolu iltihabını artırdığı bulunmuştur. Yapılan başka bir hayvan çalışmasında ekzojen leptinin makrofajlar tarafından fagositozu artırdığı ve TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-12 üretimini artırdığı gösterilmiştir. Astımda TNF- $\alpha$  ve IL-6'nın dolaşımdaki düzeyleri artmıştır ve IL-6'nın hava yolu yeniden şekillenmesinin önemli bir modülatörü olabileceği öne sürülmektedir. Dolaşımdaki IL-6, karaciğerden CRP gibi akut faz proteinlerinin üretimini daha da artırarak inflamatuvar bir duruma yol açar (101). Ayrıca, IL-33'ün obez farelerde hava yolu iltihabı ve goblet hücresi metaplazisini başlatmak için leptine

ihtiyaç duyduğu ve alerjenlerle birlikte leptin uygulamasının farelerde serum IgE'yi artırabileceği gösterilmiştir (102–104). Leptin ayrıca güçlü bir proinflamatuvar sitokin olan IFN-gama salgılanmasıyla Th1 bağışıklık tepkilerini de destekler. Fare makrofajlarında leptin stimülasyonundan sonra nitrik oksit ve prostaglandin E2 gibi IFN-gama kaynaklı inflamatuvar belirteçlerin salgılanmasının arttığı gözlemlenmiştir (105).

Leptin düzeyleri genellikle kadınlarda daha yüksektir ve astım dahil olmak üzere leptin ilişkili farklı patolojiler kadın popülasyonunda daha yaygın olarak gösterilmiştir. Nitekim menopozun neden olduğu hormonal değişiklikler, yüksek leptin düzeyleri ve astımın şiddeti arasında pozitif bir ilişki olduğu belirtilmiştir. İlginç olarak, kord kanında yüksek leptine sahip obez hamile kadınların çocuklarında astım riski artmış olduğu bildirilmiştir (106–109). Maffei ve ark. yaptığı bir çalışmada çocuklarda, obezite ile astım arasında yüksek leptin seviyeleri ve kanda düşük adiponektin konsantrasyonu yoluyla bir ilişki bulunmuştur. Bu veriler bu adipokinlerin VKİ ile astım için potansiyel prediktif biyobelirteçler olabileceğini düşündürmektedir (110,111). Çalışmamızda her iki grupta kadın hasta baskın olmakla birlikte, iki grubun yaş ve cins dağılımı açısından benzer olması nedeniyle yaş ve cinsin olası etkisini dışlamak açısından daha objektif değerlendirme sağlandığı düşünülmüştür. Ayrıca obezitenin tek başına etkisinden bağımsız değerlendirme sağlanabilmesi için başlangıç seçim kriterlerine uygun olarak VKİ yüksek hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Böylece astım ve alerjik rinit dışında leptin düzeyini etkileyebilecek faktörlerin minimize edilerek, bu şekilde leptin ile alerjik rinit ilişkisinin daha net şekilde ortaya konması amaçlanmıştır.

Ünal ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada alerjik rinitli hastalarda nazal kavitenin lokal inflamatuvar hücrelerinde leptinin yüksek düzeyde salgılandığı ve bunun nazal inflamatuvar hastalıklarda rol oynadığı gösterilmiştir (112). Wang ve ark. yaptığı çalışmada alerjik rinitli hastaların periferik dolaşımında leptinin yüksek düzeyde salgılandığını, alerjik riniti olan obez hastalarda leptin düzeyinin diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu ve alerjik riniti olan obez olmayan hastalardaki leptinin obez kontrol grubuna göre biraz daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca obez kontrol grubunda leptin düzeyinin normal kilolu sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durumda leptinin obez olsun veya

olmasın alerjik rinit hastalarında anormal derecede yüksek aktivasyona sahip olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle leptinin, alerjik rinitin patogeneğinde önemli bir rol oynadığı düşünülmüştür (113). Hsueh ve ark. yaptığı çalışmada, TNSS ile leptin seviyesi arasında pozitif, adiponektin seviyesi arasında ise negatif korelasyon olduğu bulunmuştur. Bu bulgular adipokinlerin hastalığın devamı ve ilerlemesinde önemli rol oynadığını düşündürmektedir (114). Quek ve ark. yaptığı çalışmada sadece alerjik rinite sahip hastalarda hafif-orta şiddette astıma kıyasla daha yüksek eozinofil sayısına sahip olduğunu göstermişlerdir (115). Bizim çalışmamızda da literatürdeki sonuçlara uygun olarak alerjik rinitin eşlik ettiği astımlı hastalarda serum leptin ve eozinofil düzeyi sadece astımlı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek çıkmıştır. Bu durum bize astım hastalığına alerjik rinitin eşlik etmesi durumunda leptinin prediktif bir klinik biyobelirteç olarak kullanabileceğini düşündürmektedir. AR eşlik eden astım olguları ile astım olgularının karşılaştırıldığı başka bir çalışma ingilizce literatüründe bilginiz dahilinde bulunamadı. Bu nedenle bire bir karşılaştırma ve yorum yapacak veri olmamakla birlikte, verilerimiz daha önce AR ile leptin arasında gösterilen ilişkiyi doğrular niteliktedir. Leptin ve diğer adipokinlerin klinik sonuçlar ile olası ilişkisini araştıran daha geniş ve farklı açılardan değerlendiren çalışmaların yapılması hedeflenebilir.

Obez hastalarda dolaşımdaki leptin ile astım şiddeti arasındaki potansiyel ilişkiyi değerlendirmek için on beş çalışmadan oluşan bir meta-analizde, çalışmaların birçoğunda obez hastalarda obez olmayan hastalara kıyasla artmış leptin seviyeleri ve düşük adiponektin seviyeleri ile karakterize daha güçlü ve şiddetli astım semptomları veya daha sık alevlenmeler olduğu gösterilmiştir. Şiddetli astımlı hastalardaki yüksek leptin seviyeleri, zayıf akciğer fonksiyonu, kronik öksürük, yüksek VKİ ve dolaşımdaki yüksek nötrofil seviyeleri ile karakterize sonuçlar, Fransız EGEA çalışması da dahil olmak üzere diğer çalışmalarla desteklenmektedir. Ek olarak, kilo kaybı, astımlı hastalarda sistemik ve pulmoner inflamatuvar profillerinde önemli değişikliklerle ilişkilendirilmiştir ve bu da adinopektin gibi bazı anti-inflamatuvar medyatörlerde artış ve leptin dahil olmak üzere pro-inflamatuvar mediyatörlerde azalma nedeniyle hastalıkta daha iyi bir kontrole yol açmıştır (116).

Leptin yüksekliğinin obezite ve astım şiddeti ile korelasyonunu destekleyen çalışmalar olduğu gibi obeziteden bağımsız leptin yüksekliğini gösteren çalışmalar da

literatürde vardır. Oldukça büyük bir hasta grubu ile yapılan bir çalışmada, leptinin özellikle premenopozal kadınlarda, VKİ'den bağımsız olarak astımla yüksek oranda ilişkili olduğu bulunmuştur (117). Güler ve ark. tarafından 102 astımlı çocukta yapılan bir vaka kontrol çalışmasından elde edilen bulgulara, serum leptin düzeylerinin erkek çocuklarda astım için obeziten bağımsız prediktif bir değer olduğunu göstermiştir (118). Benzer şekilde, Gürkan ve ark. yaptığı çalışmada leptin düzeylerinin astımlı çocuklarda VKİ'den bağımsız olarak daha yüksek olduğunu bulmuştur (119). Çalışmamız VKİ normal olan astım olgularında, alerjik rinit varlığının leptin ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Daha önceki sınırlı sayıda veri ile uyumlu olarak bu sonuçlar leptinin obeziteden bağımsız olarak astıma eşlik eden alerjik rinit için prediktif değeri olabileceğini düşündürmüştür. Rinit ile ilişkili olarak detaylı analizlerde, rinitin şiddeti, persistan olup olmadığı ile leptin arasında ilişki saptanmaması belirleyici faktörün rinit şiddeti veya persistansı değil öncelikle tek başına alerjik rinit varlığı olduğunu düşündürmüştür. Sonuçlarımız VKİ normal sınırlarda olan astım hastalarında, alerjik rinit varlığı ile leptin düzeyi arasında rinitin sıklığı ve şiddetinden bağımsız olarak bir ilişki olduğunu net olarak ortaya konmuştur. Leptin özellikle alerjik rinit eşlik eden astımda ayırt ettirici bir biyobelirteç olarak kullanılabilir, fakat rinit şiddeti veya persistansı ile ilişkili bir belirteç gibi davranmadığı düşünülmüştür.

Akciğer fonksiyon testleriyle bunların leptin seviyeleri veya astım şiddeti ile korelasyonunu içeren çalışmaların bazılarında, leptinin hem FEV1, FVC/FEV1 oranı hem de FEV1/FVC oranı ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir. Bu durum, atopik olmayan inflamasyonun obeziteye bağlı veya bağımsız mekanizmalarla astım şiddetini artırdığını gösterebilir. Fakat bazı çalışmalarda da FEV1 yüzdesine göre obez ve obez olmayan astımlı bireyler arasında bir ilişki bildirilmemiştir (120). Benzer sonuçlar, yetişkin kadınlara kıyasla hem astımlı çocuklarda hem de gençlerde elde edilmiştir. Literatürde akciğer fonksiyon testleri ile bunların leptin seviyeleri veya astım şiddeti ile korelasyonu hakkında bir konsensus bildirilmemiştir. Grup 1 ve Grup 2 ayrı ayrı analiz edildiğinde de her iki grupta leptin ve IL-6 ile FEV1 arasında ilişki olmadığı görüldü. Çalışmamız, solunum fonksiyon testi sonuçları ile leptin ve inflamasyon markeri olarak kullandığımız IL-6 arasında ilişki olmadığını düşündürmüştür.

Alerjik rinit ve alerjik olmayan rinit, astımın önemli komorbiditeleri olarak belirlenmiştir. Giderek artan bir şekilde, kronik üst solunum yolu inflamasyonu ve

astımı hem üst hem de alt solunum yolunu etkileyen tek bir "birleşik solunum yolu" patolojisi olarak kavramsallaştırmaya doğru bir kayma olmuştur. Alerjik rinit ve astım birlikteliği sıklığına ait sonuçlar çalışmadan çalışmaya değişmektedir. Son zamanlarda yapılan popülasyon bazlı çalışmalarda, %20,3 ile %93,5 arasında oranlar gösterilmiştir. Bazı çalışmalar, alerjik rinit eşlik eden hastaların astım kontrolünün daha kötü olduğunu, yılda daha fazla alevlenme yaşadığını ve acil servise daha fazla başvuruda bulunduğunu göstermiştir (34,121,122). De Groot ve ark. 203 çocuk üzerinde yaptığı çalışmada, hastaların büyük çoğunluğunda (%63) astım iyi kontrol altında olsa bile alerjik rinitin varlığının astım kontrol derecesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir. AKT puanları alerjik rinitli hastalarda alerjik rinitli olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır (123). Valovirta ve ark. astım ve alerjik rinite sahip 1619 kişi üzerinde yaptığı çalışmada, hastaların %70'nin iyi bir gece uykusu alma, eğlence ve spor aktivitelerine katılma ve işte veya okulda konsantre olma yeteneği dahil olmak üzere günlük aktivitelerde önemli bir azalma olduğunu bildirmiştir. Hastaların yarısından fazlası, semptomlarının sosyal aktivitelerden zevk alma yeteneklerini olumsuz etkilediğini bildirmiştir (124). Laforest ve ark. yaptığı çalışmada eş zamanlı astımı ve alerjik riniti olan hastaların, yalnızca alerjik riniti olanlara göre polen zamanında önemli ölçüde daha kötü fiziksel işlevsellik yaşadığını bulmuştur (125). Daha önce bildirilen sonuçlarla uyumlu şekilde bizim çalışmamızda da astım ve alerjik riniti olan hasta grubunun sadece astımı olan hasta grubuna kıyasla emosyonel rol güçlüğü, ruhsal sağlık, sosyal işlevsellik ve ağrı başlıkları açısından SF-36 yaşam kalitesi sonuçları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptandı. Çalışmamızda alerjik rinitin eşlik ettiği astım hastalarında, serum leptin düzeylerindeki anlamlı artış ile yaşam kalitesi parametrelerinde de belirgin kötüleşme olduğu görülmüştür. Sonuçlarımız astıma eşlik eden alerjik rinitin astım ağırlığı ve kontrol durumundan bağımsız olarak yaşam kalitesi parametrelerine negatif etkisi olduğunu göstermiştir. Astım hastası tedavi ve takibinde, alerjik rinit varlığının astım hastalarında yaşam kalitesi ve hastalık sonuçları ile ilişkili olabileceği göz önüne alınmalıdır.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları içinde, leptin hormonun menstrüel siklustan ve menopoza durumdan etkilenmesi nedeniyle hastaların bu açıdan değerlendirilmediği göz önüne alınmalıdır. Çalışma grubunun obez olmayan astım ve alerjik rinit

hastasından oluşması nedeniyle nispeten küçük bir örneklem seçilmekle birlikte, başta yapılmış olan power analizi göz önüne alınarak belirlenen sayılara uyulmuş ve bu şekilde uygun bir örneklem büyüklüğü elde edilmesi amaçlanmıştır. Ters korelasyon için adiponektin düzeyine bakılması planlanmış fakat mali kısıtlılık nedeniyle yapılamamıştır. Ayrıca serum leptin düzeyinin çalışma süresince sadece bir kere ölçülmesi gerçekleştirilmiş, dolayısı ile aynı hastadaki değişen süreçteki değerler bilinmemektedir. Leptinin alerjik rinit ve astım hastalarındaki rolünün daha net anlaşılması için daha geniş çaplı çalışmaların yapılması düşünülebilir.

## 6. SONUÇ

Alerjik rinit, astımın önemli komorbiditeleri arasında gösterilmektedir. Alerjik rinit eşlik eden astım hastalarında, astım kontrolünün daha kötü olduğu, alevlenmelerin daha fazla yaşandığı ve günlük aktivitelerde azalma olduğu gösterilmiştir. Obeziteden bağımsız leptin düzeylerinin astım hastaları için prediktif değeri olabileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda VKİ normal astımlı olgularda alerjik rinit varlığının, astım kontrolü, yaşam kalitesi parametreleri, serum leptin ve IL-6 düzeyi ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamız, obezitesi dışlanan alerjik rinit eşlik eden astım hastaları ile eşlik etmeyen astım hastaları arasında leptin düzeylerini karşılaştıran tek çalışmadır. Alerjik rinitin eşlik ettiği astım hastalarında serum leptin, eozinofil, total IgE, TNSS, r-TNSS ve VAS skoru değerlerinin yüksek olduğu ve SF-36 yaşam kalitesi anketi değerlerinin düşük olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, çalışmamız VKİ normal astım hastalarında alerjik rinitin eşlik etmesi durumunda yaşam kalitesinin düştüğünü ve serum leptin düzeyinin yükseldiğini göstermiştir. Sonuçlarımız astıma eşlik eden alerjik rinitin astım şiddet ve kontrol durumundan bağımsız olarak yaşam kalitesi parametrelerine negatif etkisi olduğunu göstermiştir. Astım hastası tedavi ve takibinde, alerjik rinit varlığının astım hastalarında yaşam kalitesi ve hastalık sonuçları ile ilişkili olabileceği göz önüne alınmalıdır. Leptin astım hastalarında ve özellikle alerjik rinit eşlik eden astımda ayırt ettirici olabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. 2024 GINA Main Report - Global Initiative for Asthma - GINA [Internet]. [cited 2024 Jun 30]. Available from: <https://ginasthma.org/2024-report/>
2. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, Nicklas R, Lee R, Blessing-Moore J, et al. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. Ann Allergy Asthma Immunol [Internet]. 1998 [cited 2024 Jun 23];81(5 Pt 2):478–518. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9860027/>
3. Simons FER. Allergic rhinobronchitis: the asthma-allergic rhinitis link. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 1999 [cited 2024 Aug 12];104(3 Pt 1):534–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10482824/>
4. Tanju A, Cekmez F, Aydinoz S, Karademir F, Suleymanoglu S, Gocmen I. Association between clinical severity of childhood asthma and serum leptin levels. Indian J Pediatr [Internet]. 2011 Mar [cited 2024 Aug 12];78(3):291–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20978869/>
5. Kalpaklioglu AF, Baccioglu A, Yalim SA. Does serum leptin levels differ between patients with rhinitis of allergic versus nonallergic aetiology? Clin Respir J [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Aug 12];15(12):1352–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34432379/>
6. Newson RB, Jones M, Forsberg B, Janson C, Bossios A, Dahlen SE, et al. The association of asthma, nasal allergies, and positive skin prick tests with obesity, leptin, and adiponectin. Clin Exp Allergy [Internet]. 2014 Feb [cited 2024 Aug 12];44(2):250–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24147569/>
7. Çelik G, Mungan D, Bavbek S, Sin B, Ediger D, Demirel Y, et al. The prevalence of allergic diseases and atopy in Ankara, Turkey: a two-step population-based epidemiological study. J Asthma [Internet]. 1999 [cited 2024

- Jun 30];36(3):281–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10350225/>
8. Çelik GE. Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2020 Güncellemesi [Internet]. [cited 2024 Jun 30]. Available from: <https://www.toraks.org.tr>
9. Kurt E, Metintas S, Basyigit I, Bulut I, Coskun E, Dabak S, et al. Prevalence and Risk Factors of Allergies in Turkey (PARFAIT): results of a multicentre cross-sectional study in adults. *Eur Respir J* [Internet]. 2009 Apr [cited 2024 Jun 30];33(4):724–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19129285/>
10. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health* [Internet]. 2012 [cited 2024 Jun 30];12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22429515/>
11. Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 2004 [cited 2024 Jun 30];10(1):44–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14749605/>
12. 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. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2010 Feb 15 [cited 2024 Jun 30];181(4):315–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19892860/>
13. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* [Internet]. 2012 May [cited 2024 Jun 30];18(5):716–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22561835/>
14. Scott HA, Ng SHM, McLoughlin RF, Valkenborghs SR, Nair P, Brown AC, et al. Effect of obesity on airway and systemic inflammation in adults with asthma: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited

- 2024 Jun 30];78(10):957–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36948588/>
15. Buhl R. Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Allergy* [Internet]. 2006 May [cited 2024 Jul 1];61(5):518–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16629778/>
  16. Anderson GP. Current issues with beta2-adrenoceptor agonists: pharmacology and molecular and cellular mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2006 Oct [cited 2024 Jul 1];31(2–3):119–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17085788/>
  17. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010 May 12 [cited 2024 Jul 1];(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20464739/>
  18. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 May 16 [cited 2024 Jul 1];2012(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22592685/>
  19. Kirkland SW, Cross E, Campbell S, Villa-Roel C, Rowe BH. Intramuscular versus oral corticosteroids to reduce relapses following discharge from the emergency department for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 Jun 2 [cited 2024 Jul 1];6(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29859017/>
  20. Rowe BH, Bretzlaff J, Bourdon C, Bota G, Blitz S, Camargo CA. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2000 Jan 24 [cited 2024 Jul 1];2000(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10796650/>
  21. Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P, Pivovarova A, Engel M, Fabbri LM. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2011

- Aug [cited 2024 Jul 6];128(2):315–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21807250/>
22. Kerstjens HAM, Disse B, Schröder-Babo W, Bantje TA, Gahlemann M, Sigmund R, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2011 Aug [cited 2024 Jul 6];128(2):308–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21636120/>
  23. Ichinose M, Sugiura H, Nagase H, Yamaguchi M, Inoue H, Sagara H, et al. Japanese guidelines for adult asthma 2017. *Allergol Int* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2024 Jul 6];66(2):163–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28196638/>
  24. Sullivan P, Jaffar Z, Page C, Costello J, Bekir S, Jeffery P. Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. *Lancet* [Internet]. 1994 Apr 23 [cited 2024 Jul 6];343(8904):1006–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7909049/>
  25. Kidney J, Dominguez M, Taylor PM, Rose M, Chung KF, Barnes PJ. Immunomodulation by theophylline in asthma. Demonstration by withdrawal of therapy. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1995 [cited 2024 Jul 6];151(6):1907–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7767539/>
  26. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Jul 6];55(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31558662/>
  27. Schuler IV CF, Montejo JM. Allergic Rhinitis in Children and Adolescents. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2024 Jun 23];41(4):613–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34602232/>

28. Kay GG. The effects of antihistamines on cognition and performance. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2000 [cited 2024 Jun 23];105(6 Pt 2):S622–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10856168/>
29. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2001 [cited 2024 Jun 23];108(5 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11707753/>
30. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST. WAO White Book on Allergy 2013 Update . 2013;
31. Burney P. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* [Internet]. 1996 Apr [cited 2024 Jun 25];9(4):687–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8726932/>
32. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 2013 Mar [cited 2024 Jun 25];41(2):73–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22771150/>
33. Demirel YS, Kalpaklıoğlu AF. Alerjik Rinit Tanı ve Tedavi Rehberi 2022. [cited 2024 Jun 25]; Available from: [www.aid.org.tr](http://www.aid.org.tr)
34. Wise SK, Damask C, Roland LT, Ebert C, Levy JM, Lin S, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis - 2023. *Int Forum Allergy Rhinol* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Jun 23];13(4):293–859. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36878860/>
35. Ecevit MC, Özcan M, Haberal Can İ, Çadallı Tatar E, Özer S, Esen E, et al. Turkish Guideline for Diagnosis and Treatment of Allergic Rhinitis (ART). *Turk Arch Otorhinolaryngol* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2024 Jun 23];59(Suppl 1):1–157. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34212158/>

36. Young T, Finn L, Kim H, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, et al. Nasal obstruction as a risk factor for sleep-disordered breathing. The University of Wisconsin Sleep and Respiratory Research Group. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 1997 [cited 2024 Jun 23];99(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9042068/>
37. Lavie P, Gertner R, Zomer J, Podoshin L. Breathing disorders in sleep associated with “microarousals” in patients with allergic rhinitis.” *Acta Otolaryngol* [Internet]. 1981 [cited 2024 Jun 23];92(5–6):529–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7315270/>
38. Stuck BA, Hummel T. Olfaction in allergic rhinitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2024 Jun 23];136(6):1460–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26409662/>
39. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA, et al. Rhinosinusitis: Establishing definitions for clinical research and patient care. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* [Internet]. 2004 Dec 30 [cited 2024 Jun 23];131(6 SUPPL.):1–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15577816/>
40. Wallace D V., Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2008 [cited 2024 Jun 23];122(2 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18662584/>
41. Tefferi A. Blood eosinophilia: a new paradigm in disease classification, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2005 [cited 2024 Jun 23];80(1):75–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15667033/>
42. Serum interleukins 12 and 18 and immunoglobulin E concentrations and allergic symptoms in Japanese schoolchildren - PubMed [Internet]. [cited 2024 Jun 23]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17323858/>
43. Hamilton RG. Clinical laboratory assessment of immediate-type hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2024 Jun

- 23];125(2 Suppl 2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20176264/>
44. Arbes SJ, Gergen PJ, Elliott L, Zeldin DC. Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2005 Aug [cited 2024 Jun 23];116(2):377–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16083793/>
45. Campo P, Villalba M, Barrionuevo E, Rondón C, Salas M, Galindo L, et al. Immunologic responses to the major allergen of *Olea europaea* in local and systemic allergic rhinitis subjects. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2024 Jun 23];45(11):1703–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26221871/>
46. Uriarte SA, Sastre J. Clinical relevance of molecular diagnosis in pet allergy. *Allergy* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2024 Jun 23];71(7):1066–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27108666/>
47. Di Lorenzo G, Pacor ML, Amodio E, Leto-Barone MS, La Piana S, D’Alcamo A, et al. Differences and similarities between allergic and nonallergic rhinitis in a large sample of adult patients with rhinitis symptoms. *Int Arch Allergy Immunol* [Internet]. 2011 Jun [cited 2024 Jun 23];155(3):263–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21293145/>
48. Nevis IF, Binkley K, Kabali C. Diagnostic accuracy of skin-prick testing for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol* [Internet]. 2016 Apr 27 [cited 2024 Jun 23];12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27127526/>
49. López S, Rondón C, Torres MJ, Campo P, Canto G, Fernandez R, et al. Immediate and dual response to nasal challenge with *Dermatophagoides pteronyssinus* in local allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2010 Jul [cited 2024 Jun 23];40(7):1007–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20337651/>

50. Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency, airflow, and airflow resistance. International Committee on Objective Assessment of the Nasal Airways, International Rhinologic Society - PubMed [Internet]. [cited 2024 Jun 23]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10780040/>
51. Sheikh A, Hurwitz B, Shehata Y. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2007 [cited 2024 Jun 23];(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17253461/>
52. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, et al. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. Otolaryngol Head Neck Surg [Internet]. 2015 [cited 2024 Jun 23];152(1 Suppl):S1–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25644617/>
53. Pipkorn U, Proud D, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Naclerio RM. Inhibition of mediator release in allergic rhinitis by pretreatment with topical glucocorticosteroids. N Engl J Med [Internet]. 1987 Jun 11 [cited 2024 Jun 24];316(24):1506–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2438553/>
54. Ratner PH, Paull BR, Findlay SR, Hampel F, Martin B, Kral KM, et al. Fluticasone propionate given once daily is as effective for seasonal allergic rhinitis as beclomethasone dipropionate given twice daily. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 1992 [cited 2024 Jun 24];90(3 Pt 1):285–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1527313/>
55. van As A, Bronsky EA, Dockhorn RJ, Grossman J, Lumry W, Meltzer EO, et al. Once daily fluticasone propionate is as effective for perennial allergic rhinitis as twice daily beclomethasone dipropionate. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 1993 [cited 2024 Jun 24];91(6):1146–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8509578/>
56. Fairchild CJ, Meltzer EO, Roland PS, Wells D, Drake M, Wall GM. Comprehensive report of the efficacy, safety, quality of life, and work impact of Olopatadine 0.6% and Olopatadine 0.4% treatment in patients with seasonal allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc [Internet]. 2007 Nov [cited 2024 Jun 24];28(6):400–406. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17888888/>

- 23];28(6):716–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18201438/>
57. Kaliner MA, Berger WE, Ratner PH, Siegel CJ. The efficacy of intranasal antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 2011 Feb [cited 2024 Jun 23];106(2 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21277531/>
  58. LaForce CF, Corren J, Wheeler WJ, Berger WE. Efficacy of azelastine nasal spray in seasonal allergic rhinitis patients who remain symptomatic after treatment with fexofenadine. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 2004 [cited 2024 Jun 23];93(2):154–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15328675/>
  59. Philip G, Malmstrom K, Hampel FC, Weinstein SF, LaForce CF, Ratner PH, et al. Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the spring. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2002 [cited 2024 Jun 24];32(7):1020–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12100048/>
  60. Van Adelsberg J, Philip G, LaForce CF, Weinstein SF, Menten J, Malice MP, et al. Randomized controlled trial evaluating the clinical benefit of montelukast for treating spring seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 2003 Feb 1 [cited 2024 Jun 24];90(2):214–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12602669/>
  61. Van Adelsberg J, Philip G, Pedinoff AJ, Meltzer EO, Ratner PH, Menten J, et al. Montelukast improves symptoms of seasonal allergic rhinitis over a 4-week treatment period. *Allergy* [Internet]. 2003 Dec [cited 2024 Jun 24];58(12):1268–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14616102/>
  62. Borum P, Mygind N, Larsent FS. Intranasal ipratropium: a new treatment for perennial rhinitis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* [Internet]. 1979 [cited 2024 Jun 24];4(6):407–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/160846/>

63. Meltzer EO. Efficacy and patient satisfaction with cromolyn sodium nasal solution in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a placebo-controlled study. *Clin Ther* [Internet]. 2002 [cited 2024 Jun 24];24(6):942–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12117084/>
64. Cox L, Calderón M, Pfaar O. Subcutaneous allergen immunotherapy for allergic disease: examining efficacy, safety and cost-effectiveness of current and novel formulations. *Immunotherapy* [Internet]. 2012 Jun [cited 2024 Jun 24];4(6):601–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22788128/>
65. Conway B, Rene A. Obesity as a disease: no lightweight matter. *Obes Rev* [Internet]. 2004 Aug [cited 2024 Jun 26];5(3):145–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15245383/>
66. Mayoral LPC, Andrade GM, Mayoral EPC, Huerta TH, Canseco SP, Rodal Canales FJ, et al. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *Indian J Med Res* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Jun 26];151(1):11. Available from: [/pmc/articles/PMC7055173/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32055173/)
67. Araz M, Bilen H, Beyhan Z. *Obezite Kılavuzu 2022 Klinik Endokrinoloji ve Diyabet Derneği*.
68. Ahima RS, Lazar MA. Adipokines and the peripheral and neural control of energy balance. *Molecular Endocrinology*. 2008 May;22(5):1023–31.
69. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006 Dec 14;444(7121):860–7.
70. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*. 2017 Feb 8;542(7640):177–85.
71. Hotamisligil GS. Foundations of Immunometabolism and Implications for Metabolic Health and Disease. *Immunity*. 2017 Sep 19;47(3):406–20.
72. Kawai T, Autieri M V., Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 Jun 27];320(3):C375–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33356944/>

73. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *Journal of Clinical Investigation*. 2003 Dec;112(12):1796–808.
74. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose Expression of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ : Direct Role in Obesity-Linked Insulin Resistance. *Science* (1979). 1993 Jan;259(5091):87–91.
75. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *DMM Disease Models and Mechanisms* [Internet]. 2009 May [cited 2024 Jun 29];2(5–6):231–7. Available from: [/pmc/articles/PMC2675814/](https://pmc/articles/PMC2675814/)
76. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* [Internet]. 2003 [cited 2024 Jun 29];107(3):391–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12551861/>
77. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* [Internet]. 2000 [cited 2024 Jun 29];106(4):473–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10953022/>
78. Garmendia J, Moreno D, Garcia A, De Sanctis J. Metabolic syndrome and asthma. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov* [Internet]. 2014 Feb 21 [cited 2024 Jun 29];8(1):60–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24397782/>
79. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994 Dec 1;372(6505):425–32.
80. Hernández C, Simó R, Chacón P, Sabin P, Baena JA, Castellanos JM, et al. Influence of surgical stress and parenteral nutrition on serum leptin concentration. *Clinical Nutrition*. 2000;19(1):61–4.
81. Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Sep;81(9):3419–23.

82. Kolaczynski JW, Ohannesian JP, Considine R V, Marco CC, Caro JF. Response of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Nov;81(11):4162–5.
83. Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* [Internet]. 2006 [cited 2024 Jun 26];55(6):1537–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16731815/>
84. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* [Internet]. 2005 Mar 13 [cited 2024 Jun 26];96(9):939–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15890981/>
85. Liang L, Hur J, Kang JY, Rhee CK, Kim YK, Lee SY. Effect of the anti-IL-17 antibody on allergic inflammation in an obesity-related asthma model. *Korean J Intern Med* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2024 Jun 26];33(6):1210–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29665658/>
86. Wang Y, Hu C. Leptin and Asthma: What Are the Interactive Correlations? *Biomolecules* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Jun 25];12(12). Available from: [/pmc/articles/PMC9775505/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36655505/)
87. Dinarello CA. Historical insights into cytokines. *Eur J Immunol* [Internet]. 2007 Nov [cited 2024 Jun 29];37 Suppl 1(Suppl 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17972343/>
88. Kang S, Narazaki M, Metwally H, Kishimoto T. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine. *J Exp Med* [Internet]. 2020 May 5 [cited 2024 Jun 29];217(5). Available from: [/pmc/articles/PMC7201933/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32201933/)
89. McElvaney OJ, Curley GF, Rose-John S, McElvaney NG. Interleukin-6: obstacles to targeting a complex cytokine in critical illness. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Jun 29];9(6):643. Available from: [/pmc/articles/PMC8051931/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/338051931/)
90. Kreiner FF, Kraaijenhof JM, Von Herrath M, Kees G, Hovingh K, Bernt &, et al. Interleukin 6 in diabetes, chronic kidney disease, and cardiovascular disease: mechanisms and therapeutic perspectives. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet].

- 2022 Apr 3 [cited 2024 Jun 29];18(4):377–89. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1744666X.2022.2045952>
91. Ware JE. SF-36 health survey update. *Spine (Phila Pa 1976)* [Internet]. 2000 Dec 15 [cited 2024 Jul 7];25(24):3130–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11124729/>
  92. Hersoug LG, Linneberg A. The link between the epidemics of obesity and allergic diseases: does obesity induce decreased immune tolerance? *Allergy* [Internet]. 2007 Oct [cited 2024 Aug 8];62(10):1205–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17845592/>
  93. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2006 [cited 2024 Aug 8];174(2):112–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16627866/>
  94. McLachlan CR, Poulton R, Car G, Cowan J, Filsell S, Greene JM, et al. Adiposity, asthma, and airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2007 Mar [cited 2024 Aug 8];119(3):634–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17141852/>
  95. Kung YT, Chang CM, Hwang FM, Chi SC. The Association between Body Mass Index and Physical Fitness of Normal Weight/Overweight/Obese University Students. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2024 Aug 7];17(15):1–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32727007/>
  96. Cobanoglu N, Galip N, Dalkan C, Bahceciler NN. Leptin, ghrelin and calprotectin: inflammatory markers in childhood asthma? *Multidiscip Respir Med* [Internet]. 2013 Sep 25 [cited 2024 Aug 17];8(1):62. Available from: [/pmc/articles/PMC3844737/](https://pmc/articles/PMC3844737/)
  97. Rastogi D, Lang J. Leptin as a Predictor of Incident Asthma in Offspring of Obese Mothers. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Aug 7];17(12):1530–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33258675/>

98. Yuan Q, Chen H, Li X, Wei J. Leptin: an unappreciated key player in SLE. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2024 Aug 7];39(2):305–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31707542/>
99. Conus S, Bruno A, Simon HU. Leptin is an eosinophil survival factor. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2005 Dec [cited 2024 Aug 14];116(6):1228–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16337450/>
100. Bruno A, Pace E, Chanez P, Gras D, Vachier I, Chiappara G, et al. Leptin and leptin receptor expression in asthma. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2009 [cited 2024 Aug 10];124(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19539983/>
101. Bastard JP, Jardel C, Delattre J, Hainque B, Bruckert E, Oberlin F. Evidence for a Link Between Adipose Tissue Interleukin-6 Content and Serum C-Reactive Protein Concentrations in Obese Subjects. *Circulation* [Internet]. 1999 Apr 27 [cited 2024 Aug 14];99(16):2221–2. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.99.16.2219/c>
102. Shore SA, Schwartzman IN, Mellema MS, Flynt L, Imrich A, Johnston RA. Effect of leptin on allergic airway responses in mice. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005 Jan;115(1):103–9.
103. Kurokawa A, Kondo M, Arimura K, Ashino S, Tagaya E. Less airway inflammation and goblet cell metaplasia in an IL-33-induced asthma model of leptin-deficient obese mice. *Respir Res*. 2021 Dec 1;22(1).
104. Zheng H, Wu D, Wu X, Zhang X, Zhou Q, Luo Y, et al. Leptin Promotes Allergic Airway Inflammation through Targeting the Unfolded Protein Response Pathway. *Sci Rep*. 2018 Dec 1;8(1).
105. Raso GM, Pacilio M, Esposito E, Coppola A, Di Carlo R, Meli R. Leptin potentiates IFN-gamma-induced expression of nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in murine macrophage J774A.1. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2002 Nov [cited 2024 Aug 14];137(6):799–804. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12411410/>

106. Cundrle I, Somers VK, Singh P, Johnson BD, Scott CG, Olson LJ. Sex differences in leptin modulate ventilation in heart failure. *Heart and Lung: Journal of Acute and Critical Care*. 2017 May 1;46(3):187–91.
107. Chun KA, Kocarnik JM, Hardikar SS, Robinson JR, Berndt SI, Chan AT, et al. Leptin gene variants and colorectal cancer risk: Sex-specific associations. *PLoS One*. 2018 Oct 1;13(10).
108. Sood A, Ford ES, Camargo CA. Association between leptin and asthma in adults. *Thorax*. 2006 Apr;61(4):300–5.
109. Castro-Rodriguez JA, Forno E, Casanello P, Padilla O, Krause BJ, Uauy R. Leptin in cord blood associates with asthma risk at age 3 in the offspring of women with gestational obesity. *Ann Am Thorac Soc*. 2020 Dec 1;17(12):1583–9.
110. Maffeis L, Agostoni C V., Marafon DP, Terranova L, Giavoli C, Milani GP, et al. Cytokines Profile and Lung Function in Children with Obesity and Asthma: A Case Control Study. *Children*. 2022 Oct 1;9(10).
111. Machado ME, Porto LC, Alves Galvão MG, Sant’Anna CC, Lapa e Silva JR. SNPs, adipokynes and adiposity in children with asthma. *Journal of Asthma*. 2023;60(3):446–57.
112. Ünal M, Eskandari G, Muşlu N, Pata YS, Akbaş Y. Serum leptin levels in patients with allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2006 Feb [cited 2024 Aug 7];134(2):331–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16455387/>
113. Wang X, Shen Y, Ke X, Kang H, Hong S. Role of leptin/ILC2 axis in allergic rhinitis in obese children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2024 Aug 7];157. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35468486/>
114. Hsueh KC, Lin YJ, Lin HC, Lin CY. Serum leptin and adiponectin levels correlate with severity of allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* [Internet].

- 2010 [cited 2024 Aug 14];21(1 Pt 2):e155–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19725899/>
115. Quek YW, Sun HL, Ng YY, Lee HS, Yang SF, Ku MS, et al. Associations of serum leptin with atopic asthma and allergic rhinitis in children. *Am J Rhinol Allergy* [Internet]. 2010 Sep [cited 2024 Aug 17];24(5):354–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21244735/>
  116. Sánchez-Ortega H, Jiménez-Cortegana C, Novalbos-Ruiz JP, Gómez-Bastero A, Soto-Campos JG, Sánchez-Margalet V. Role of Leptin as a Link between Asthma and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Aug 7];24(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36613991/>
  117. Sood A, Cui X, Quails C, Beckett WS, Gross MD, Steffes MW, et al. Association between asthma and serum adiponectin concentration in women. *Thorax* [Internet]. 2008 [cited 2024 Aug 10];63(10):877–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18390629/>
  118. Guler N, Kirerleri E, Ones U, Tamay Z, Salmayenli N, Darendeliler F. Leptin: Does it have any role in childhood asthma? *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2004 Aug [cited 2024 Aug 10];114(2):254–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15316499/>
  119. Gurkan F, Atamer Y, Ece A, Kocyigit Y, Tuzun H, Mete N. Serum leptin levels in asthmatic children treated with an inhaled corticosteroid. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 2004 [cited 2024 Aug 10];93(3):277–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15478389/>
  120. Sánchez-Ortega H, Jiménez-Cortegana C, Novalbos-Ruiz JP, Gómez-Bastero A, Soto-Campos JG, Sánchez-Margalet V. Role of Leptin as a Link between Asthma and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences* 2023, Vol 24, Page 546 [Internet]. 2022 Dec 29 [cited 2024 Aug 8];24(1):546. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/1/546/htm>

121. Pols DHJ, Bohnen AM, Nielen MMJ, Korevaar JC, Bindels PJE. Risks for comorbidity in children with atopic disorders: an observational study in Dutch general practices. *BMJ Open* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2024 Aug 10];7(11):e018091. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/7/11/e018091>
  
122. Magnan A, Meunier JP, Saugnac C, Gasteau J, Neukirch F. Original article: Frequency and impact of allergic rhinitis in asthma patients in everyday general medical practice: a French observational cross-sectional study. *Allergy* [Internet]. 2008 Mar 1 [cited 2024 Aug 10];63(3):292–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1398-9995.2007.01584.x>
  
123. De Groot EP, Nijkamp A, Duiverman EJ, Brand PLP. Allergic rhinitis is associated with poor asthma control in children with asthma. *Thorax* [Internet]. 2012 [cited 2024 Aug 10];67(7):582–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22213738/>
  
124. Valovirta E, Pawankar R. Survey on the impact of comorbid allergic rhinitis in patients with asthma. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2006 Nov 30 [cited 2024 Aug 14];6 Suppl 1(Suppl 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17140421/>
  
125. Laforest L, Bousquet J, Pietri G, Kocevar VS, Yin D, Pacheco Y, et al. Quality of life during pollen season in patients with seasonal allergic rhinitis with or without asthma. *Int Arch Allergy Immunol* [Internet]. 2005 Mar [cited 2024 Aug 14];136(3):281–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15722638/>

