



**T.C**

**GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ASEMPTOMATİK OBEZ OLGULARDA HAVA YOLU  
İNFLAMASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. SAVAŞ GEGİN**

**TOKAT**

**2013**



**T.C**

**GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ASEMPTOMATİK OBEZ OLGULARDA HAVA YOLU  
İNFLAMASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. SAVAŞ GEGİN**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç Dr. İ. SERHAT ÇELİKEL**

**TOKAT**

**2013**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübesi ile eğitimimde emeği geçen, kendileri ile çalışmaktan onur duyduğum, hekimlik hayatımda ve yaşamımda bana örnek teşkil eden Göğüs Hastalıkları AD Başkanımız ve tez danışmanım Doç.Dr. İ.SERHAT ÇELİKEL başta olmak üzere değerli hocalarım Yrd.Doç.Dr. SİBEL DORUK, Doç.Dr. AYŐE YILMAZ, Doç.Dr. HANDAN İNÖNÜ KÖSEOĐLU' na teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca eğitimim süresince beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca tez yazım sırasında hep yanımda ve en büyük destekçim olan 'hayatımın anlamı' canım ELÇİN'ime teşekkürler...

## ÖZET

Obezite ve astımın dünyada eş zamanlı olarak prevalansının artma eğilimi göstermesi her iki hastalık arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmüştür. Obezite ile astım arasındaki ilişki temel olarak mekanik ve inflamatuvar teorilerle açıklanmaya çalışılmıştır. Eğer obeziteye bağlı sistemik inflamasyon astıma neden oluyorsa, henüz solunumsal semptomu olmayan obezlerde hava yolu inflamasyonunun artışının tespiti inflamatuvar teoriyi desteklemenin yanı sıra astım açısından riskli obez hastaların tanımlanması açısından da faydalı olabilir.

Bu çalışmada, solunumsal semptomu olmayan obez kişilerin kanda CRP, soluk havası örneklerinde (EBC:exhaled breath condensate) IL-6, LTB-4 ve NO gibi inflamatuvar belirteç değerleri normal kilolu kişilerle karşılaştırılarak, asemptomatik obez kişilerde hava yolu inflamasyonunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmaya BKİ'i 30 ve üzerinde olan 45 olgu ile BKİ'i 25 ve altında olan 31 olgu dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan obez ve nonobez grupların yaş ortalaması sırası ile  $38\pm 11$ ,  $29\pm 8$  yıl olup, kadın oranı sırası ile %80 ve %67 idi. BKİ'i ile cinsiyet arasında ilişki saptanmadı ( $\chi^2=1.471$ ,  $p=0.225$ ). Obez grupta serum CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı (sırası ile  $6.94\pm 8.28$  ve  $3.29\pm 0.39$ ;  $p<0,001$ ). EBC'de bakılan IL-6 düzeyi arasında obez grupla nonobez grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi (sırası ile  $22.61\pm 12.53$  ve  $21.08\pm 14,39$ ;  $p=0,624$ ). EBC'de bakılan NO düzeyi arasında obez grup ile nonobez grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırası ile  $24.35\pm 10.9$  ve  $21.56\pm 7.83$ ;  $p=0,226$ ). EBC'de bakılan LTB-4 düzeyi obez grup ile non obez grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırası ile  $36.39\pm 89.82$  ve  $16.64\pm 17.45$ ;  $p=0,231$ ).

Sonuç olarak çalışmamızda solunumsal semptomu olmayan obez kişilerde sistemik inflamasyonun arttığını gösteren bulgular olsa da artmış hava yolu inflamasyonunun varlığını gösteren bulgular saptanmamıştır. Obezite ve astım ilişkisini açıklamak için daha geniş çaplı, özellikle yağ dokusundan salgılanan adipokinlerin inflamasyondan bağımsız direkt hava yoluna etkisini araştıran ve

astım-obezite ilişkisinde rol oynayabilecek ortak kalıtsal faktörlerin de göz önünde tutulduğu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Obezite, astım, hava yolu inflamasyonu

## ABSTRACT

The increasing prevalence of both obesity and asthma has suggested that there might be a relationship between these two diseases. The relationship between obesity and asthma has been tried to be explained via mechanical and inflammatory theories. If systemic inflammation related with obesity causes asthma, the determination of increased airway inflammation among obese individuals who don't have any respiratory symptoms yet, can be both beneficial to define the obese patients who are under risk of developing asthma besides supporting inflammatory theory.

The aim of this study was to evaluate the airway inflammation of asymptomatic obese individuals by comparing the inflammatory markers such as CRP in blood, IL-4, LTB-6 and NO in EBC (Exhaled Breath Condensate) of obese individuals with asymptomatic non-obese ones.

45 obese individuals ( $BMI \geq 30$ ) and 31 non-obese individuals ( $BMI \leq 25$ ) as control group were included in this study. The mean age of obese group ( $38.7 \pm 11.4$ ) was significantly higher than the non-obese group's age ( $29.5 \pm 8.6$ ) ( $p < 0,001$ ). Eighty percent of obese individuals and % 67 percent of non-obese individuals were female. There was no significant relation between gender and BMI ( $\chi^2 = 1.471$ ,  $p = 0.225$ ). The level of CRP, which was examined as systemic inflammation marker, was significantly higher in obese group ( $6.94 \pm 8.28$ ) than the level of non-obese group ( $3.29 \pm 0.39$ ) ( $p < 0,001$ ). The levels of IL-6 in EBC in obese and non-obese group were found as  $22.61 \pm 12.53$  and  $21.08 \pm 14.39$ , respectively ( $p = 0,624$ ). There was no significant difference between the level of NO in EBC in obese group and in non-obese group ( $24.35 \pm 10.9$  vs  $21.56 \pm 7.83$ ;  $p = 0,226$ ). No significant difference was found between the level of LTB-4 in EBC in obese group and in non-obese group ( $36.39 \pm 89.82$  vs  $16.64 \pm 17.45$ ;  $p = 0,231$ ).

As a conclusion, in this study, though there were findings of increased systemic inflammation in obese individuals who had no respiratory symptoms, no findings are detected which show the existence of increased airway inflammation.

In order to explain the relationship between obesity and asthma, large scale studies that investigate the direct effects of adipokines on airways that are independent of inflammation, and studies that consider the common genetic factors which may have a role in asthma and obesity relationship are needed.

Key words: Obesity, asthma, airway inflammation

# İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR.....	x
TABLolar.....	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 OBEZİTE.....	2
2.1.1 Tanım .....	2
2.1.2 Obezite prevalansı .....	3
2.2 OBEZİTE VE SOLUNUM SİSTEMİ .....	4
2.2.1 Obezite ve solunum sistemi mekaniği .....	4
2.2.1.a Kompliyans.....	4
2.2.1.b Rezistans .....	5
2.2.1.c Solunum kas fonksiyonları .....	5
2.2.2 Obezite ve sistemik inflamasyon .....	5
2.2.2.a Leptin.....	6
2.2.2.b IL-6.....	8
2.2.2.c CRP.....	8
2.2.3 Obezite ve astım.....	9
2.2.4 Hava yolu inflamasyonu.....	11
2.2.4.a Hava yolu inflamasyonunun ölçümü.....	12
2.2.4.a.1 NO.....	12
2.2.4.a.2 LTB-4 .....	15
2.2.5 İnflamatuvar özelliklerine göre astım fenotipleri.....	17
2.2.5.a Eozinofilik astım.....	17



2.2.5.b Nötrofilik astım.....	18
2.2.5.c Pauci-Granülositik astım .....	18
<b>3. MATERYAL METOD .....</b>	<b>19</b>
3.1 Olguların seçimi.....	19
3.2 Yoğunlaştırılmış soluk havasının toplanması ve Nitrat, Nitrit ve NO ölçümü.....	20
3.3 Solunum fonksiyon testi ve beden kitle indeksi.....	20
3.4 Deri Prick Testi.....	21
3.5 Berlin anketi.....	22
3.6 CRP çalışılması.....	25
3.7 EBC İL-6 seviyesinin tespit edilmesi.....	26
3.8 EBC LTB-4 seviyesinin tespit edilmesi.....	26
3.9 EBC Nitrik Oksit (NO) seviyesinin tespit edilmesi.....	27
3.9.1 Nitrate+Nitrite seviyesinin ölçülmesi.....	27
3.9.2 Nitrite seviyesinin ölçülmesi.....	28
3.10 İstatistiksel analiz.....	28
<b>4.BULGULAR.....</b>	<b>29</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>31</b>
<b>6. KAYNAKLAR .....</b>	<b>37</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

DSO	: Dünya sağlık örgütü
BKİ	:Beden kitle indeksi
BKO	:Bel kalça oranı
TOHTA	: Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması
TURDEP	:Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
TAG	: Triaçilgliserol
OHS	: Obezite hipoventilasyon sendromu
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
GM-CSF	:Granülosit, Monosit Koloni Stimüle Edici Faktör
TGF- $\beta$	: Transforme edici büyüme faktörü-beta
CRP	:C-reaktif protein
5-HETE	: 5-hidroperoksieikosotetraenoik asite
TNF-a	:Tümör nekrozis faktör alfa
GÖR	: Gastroözafagial reflüyü
EDRF	: Endotel Derived Releasing Factor
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
FVC	:Zorlu vital kapasite
FEV <sub>1</sub>	:1. saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm
FEF 25-75	:Zorlu ekspirasyon ortası akım hızı
IgE	:İmmünoglobulin E

IL-3	:İnterlökün3
IL-4	:İnterlökün4
IL-5	:İnterlökün5
IL-6	:İnterlökün6
IL-10	:İnterlökün10
IL-12	:İnterlökün12
IL-13	:İnterlökün13
IFN- $\gamma$	: İnterferongama
iNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
KOAH	:Kronik Obsrükatif Akciğer Hastalığı
LT	:Lökotrien
LTC4	:LökotrienC4
NOS	:Nitrik Oksit Sentaz
NO	:Nitrik oksit
PGD2	:ProstoglandinD2
TNF- $\beta$	:Tümör Nekrozis Faktör-beta

## TABLO LİSTESİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 1:</b> Gruplar arasındaki cinsiyet dağılımı.....	29
<b>Tablo 2:</b> IL-6, LTB-4, NO ve CRP değerlerinin obez ve nonobez gruplar arasındaki dağılımı.....	30

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite ve astımın dünyada eş zamanlı olarak prevalansının artma eğilimi göstermesi her iki hastalık arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmüştür. Bu gözlem üzerine yapılan epidemiyolojik çalışmalar gerçekten de astım ve obezite prevalansı arasında bir paralellik ve ilişki ortaya koymuştur .

Obezite ile astım arasındaki ilişki temel olarak mekanik ve inflamatuvar teorilerle açıklanmaya çalışılmıştır. Mekanik teoriye göre obezite nedeniyle göğüs ve karın duvarı hacminin artması solunum mekaniklerini etkileyerek solunumsal semptomlara neden olmaktadır. İnflamatuvar teoriye göre ise adipoz dokudan salınan proinflamatuvar adipokinler sistemik inflamasyona ek olarak hava yolu inflamasyonuna da neden olarak astıma yol açmaktadır. Günümüze kadar her iki mekanizmanın astım gelişimine ne ölçüde katkıda bulunduğu ve farklı mekanizmaların rolü olup olmadığı tam olarak ortaya konulamamıştır.

Eğer obeziteye bağlı sistemik inflamasyon astıma neden oluyorsa, henüz solunumsal semptomu olmayan obezlerde hava yolu inflamasyonunun artışının tespiti inflamatuvar teoriyi desteklemenin yanı sıra astım açısından riskli obez hastaların tanımlanması açısından da faydalı olabilir.

Bu çalışmada, solunumsal semptomu olmayan obez kişilerin kanda CRP, soluk havası örneklerinde (EBC:exhaled breath condensate) IL-6, LTB-4 ve NO gibi inflamatuvar belirteç değerleri normal kilolu kişilerle karşılaştırılarak, asemptomatik obez kişilerde hava yolu inflamasyonunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 OBEZİTE

#### 2.1.1 Tanım

Obezite gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde artış gösteren global bir halk sağlığı sorunudur. Obeziteyi Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) vücutta sağlığı tehdit eden anormal veya artmış yağ birikimi olarak tanımlamıştır (1). Beden-kitle indeksi (BKİ)  $30 \text{ kg/m}^2$  ve üzerinde olması şeklinde de tanımlanabilir (2-3). BKİ'nin 25-29,9  $\text{kg/m}^2$  arasında olması "aşırı kilo" olarak adlandırılırken, "morbid obezite", BKİ'nin  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  olması olarak tanımlanır (4). Obezite, kalori alımı ile kullanımı arasındaki dengesizlik sonucu oluşur. En önemli neden tüketilenden daha fazla enerji alınmasıdır. Obezitenin önceleri zenginlik, sağlık göstergesi olduğu düşünülürken, günümüzde tedavi edilmesi gereken bir hastalık olduğu kabul edilmiştir.

Beden-kitle indeksinin yanında abdominal yağ birikiminin bir göstergesi olan bel çevresi ek hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür (7). BKİ ile vücut toplam yağı tahmin edilirken, bel çevresi, bölgesel dağılımı hakkında bilgi verir. Bel çevresinin erkeklerde  $> 102 \text{ cm}$  ve kadınlarda  $> 88 \text{ cm}$  olması santral obezite olarak değerlendirilir. Bel kalça oranı (BKO) da bu iki tip obeziteyi ayırmakta kullanılır (8). BKO yağ dağılımının göstergesi olarak genellikle epidemiyolojik çalışmalarda kullanılan bir ölçümdür. BKO'nun 0,72'nin üzerinde olması anormal kabul edilir. Bu oranın erkeklerde 1, kadınlarda 0,9'un üzerinde olması durumunda özellikle kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere komplikasyon oranında belirgin artış görülmüştür. Santral obezite yağ dokusunun karın bölgesinde toplanması olarak tanımlanırken, periferik obezite tüm vücutta yağ dokusu artışıdır. Santral obezite özellikle erkeklerde, periferik obezite ise özellikle kadınlarda daha sıklıkla görülmektedir (9). Obeziteyi belirlemek için kullanılan diğer yöntemler; hidro-dansitometri (su altı ağırlığı), biyoelektriksel impedans, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, total vücut suyu, dual-enerji x ışını absorpsiyometrisi ve deri kıvrımı ölçümleridir (10-12).

Morbid obezite bir çok komplikasyona yol açmakta, başta kardiyovasküler ve solunum sistemi olmak üzere yaşamsal fonksiyonları doğrudan etkilemekte, beden hareketlerini kısıtlamakta ve ciddi bir tehlike oluşturmaktadır (11).

### **2.1.2 Obezite prevalansı**

Obezite özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sık görülmektedir. Obezitenin tüm dünyadaki prevalansı % 8,2 olarak hesaplanmaktadır. Çin ve Japonya'da % 5'den düşük olan prevalans Samoa'da % 75'lere ulaşmaktadır (13,14).

Avrupa'da obezite prevalansı ülkeler arasında farklılık göstermesine rağmen, Amerika ve Avustralya'dan daha düşüktür (15). İskandinav ülkelerinde obezite prevalansı erkeklerde %10, kadınlarda %12 civarındadır (16,17). DSÖ Monica projesinde Avrupa birliği ülkelerindeki obezite prevalansları araştırılmış, bu projeye katılan bir çok merkezde 35-64 yaş arasındaki bireylerde ve özellikle erkeklerde obezite prevalansının yaklaşık on yıl içinde hızla arttığı gözlenmiştir (18). ABD'de etnik gruplarda ve yaş gruplarında farklı olmak üzere 1991 yılından 1999 yılına kadar obezite prevalansı %50-70 oranında artmıştır. Obezite görülme sıklığında bu hızlı artışın devam etmesi durumunda ABD'de 2025 yılında obezite prevalansının % 50 olması beklenmektedir (13).

Türkiye genelinde yapılan TOHTA (Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması) çalışmasında, 20 yaş ve üzeri 23888 kişi değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonucuna göre; obezite oranı kadınlarda % 36.17, erkeklerde % 21.56, toplam olarak % 25.20 bulunmuştur (5). Onat ve arkadaşlarının Türk erişkinlerde yaptığı TEKHARF çalışmasında, 1990 yılında oluşturulan bir kohort ile ülkemizdeki kalp hastalıkları prevalansı ve bunu etkileyen faktörler incelenmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre ülkemizdeki obezite prevalansı; 1990 yılında erkeklerde % 12.5, kadınlarda % 32 olarak bulunmuştur. Obezite prevalansı kişilerin kentsel ve kırsal yerleşimi gözetilerek değerlendirildiğinde, obezite kentlilere kıyasla kırsal kesimde biraz daha sık rastlandığı görülmüştür (erkeklerde %8'e karşılık % 10.4 kadınlarda % 27.7'ye karşılık % 29.7). Obezite prevalansının bölgelere göre dağılımı incelendiğinde; erkeklerde en yüksek Akdeniz ve Karadeniz bölgelerinde (% 16.9 ve % 16), en düşük Ege'de (% 2.5), kadınlarda en yüksek Karadeniz'de (% 35.6), en

düşük Akdeniz’de % 14.1 olarak bulunmuştur. TEKHARF çalışmasının 2001/2002 yılı takibinde ise obezite prevalansı; erkeklerde % 25.3, kadınlarda % 44.2 olarak bulunmuştur. Oniki yıl önceki taramaya göre, obez kişi sayısı yaklaşık % 90 oranında artmıştır. Halen 3.2 milyon erkek ve 5.5 milyon kadında obezite bulunduğu tahmin edilmektedir (19). 2002 yılı itibariyle Hatemi ve arkadaşları toplumumuzda % 25,2 oranında obezite (BKİ > 30) ve % 41,74 oranında fazla kilolu (BKİ: 25-29.9) olduğunu tespit etmişlerdir (5). Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP Çalışması)’nın sonuçlarına göre Türkiye’de obezite sıklığı % 22 olarak bulunmuştur(6).

## **2.2 OBEZİTE VE SOLUNUM SİSTEMİ**

Obezitenin solunum sistemine olan etkisi bulgu vermeyen anormalliklerden ağır semptomatik durumlara kadar farklı boyutlarda görülebilir (8). Hekime başvurma sebepleri arasında en çok çabuk yorulma ve nefes darlığı şikayeti ön plandadır. Obezite, solunum mekaniği, rezistans, solunum kas fonksiyonları, akciğer volümleri, solunum kontrolü ve gaz değişimi üzerine istenmeyen etkileri sonucu solunum fonksiyonlarını etkiler, egzersiz kapasitesini azaltır (20). Vücutta özellikle toraks ve abdomende cilt altı yağ dokusundaki artış, solunum kompliyansı ve solunum kas fonksiyonlarının azalmasına neden olarak göğüs duvarı mekaniği olumsuz etkiler (8).

### **2.2.1 Obezite ve solunum sistemi mekaniği**

#### **2.2.1.a Kompliyans**

Göğüs duvarı ve akciğerin genişleyebilme özelliğidir. Özellikle obezite hipoventilasyon sendromu (OHS) olan obezlerde hem göğüs duvarı, hem akciğer kompliyansındaki azalmaya bağlı olarak total akciğer kompliyansı azalmıştır (20,21). Artmış yağ dokusunun toraks ve abdomene uyguladığı baskı elastik yükü arttırarak kompliyansın azalmasına neden olur (22).



### **2.2.1.b Rezistans**

Hava yolu direnci anlamına gelmektedir. Hava yolu rezistansı BKİ ile artışı ile uyumlu olarak obezlerde artmıştır. Rezistansın artmasında azalmış akciğer volümünün kısmi etkisi vardır (21-23). Daha çok obezlerde tanımlanan periferik hava yolu hastalığında rezistans artışı sebebi ile olduğu düşünülmektedir (20-24). Yatar pozisyonda obezlerdeki rezistans artışının daha da arttığı gösterilmiştir (25). Obezlerde artmış respiratuar iş ve azalmış respiratuar kompliyans bildirilmiş ve hem akciğer hem göğüs duvarı kompliyansının azaldığı gösterilmiştir (26,27).

### **2.2.1.c Solunum kas fonksiyonları**

Morbid obezlerde en önemli solunum kası olan diyafragmanın aşırı gerilmesine bağlı olarak kas gücü ve etkinliğinde azalma meydana gelir. Solunum kaslarının efektif çalışmamasının sonucu olarak solunum işi artar ve bu solunum kas yorgunluğuyla sonuçlanır (21). OHS (obezite hipoventilasyon sendromu) tanısı konmuş bireyde diyafragmada yağ infiltrasyonu gösterilmiştir. Bunun kas gücünde azalmadan sorumlu olabileceği düşünülmüştür (20). Obez kişilerde artmış solunum yükünü karşılamak amacıyla solunum paterninde değişiklikler izlenir. Solunum frekansı normal bireylerden daha fazladır (%40). Ekspiryum süresinde belirgin derecede kısalma izlenmektedir (21). Ventilasyon / perfüzyon uyumsuzluğu ve artmış solunum işi, obez bireylerde sık rastlanılan bir bulgudur. Obezitede ventilasyon baskın bir şekilde üst loblarda olur. Ancak ventilasyonun tam tersine perfüzyon alt loblarda baskın olduğundan ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğu ve hipoksemi söz konusudur. Bununla birlikte OHS'li bireylerde ventilasyonda da azalma mevcuttur ve bu bireylerde hiperkapni saptanır. Hipoksi ve hiperkapni ve ventilasyon yanıtının düşük olması, mekanik faktörler ve solunum kas güçsüzlüğü hipoventilasyonun nedeni olarak gösterilmektedir (20).

### **2.2.2 Obezite ve sistemik inflamasyon**

Memelilerde, fazla kalorinin lipid (triacilgliserol-TAG) olarak depolanmasını sağlayan yağ dokusu bulunur. Enerjinin fazla olarak sağlandığı dönemlerde adipositler yağ asitleri lipogenez ile sentezleyip TAG olarak depolarken, kalori

yoksunluğu durumunda bu depoları lipoliz ile mobilize ederler. Hidrofobik olan bu yağ kitlesi, solvent olarak suya gereksinim duymadan vücutta büyük miktarlarda bulunabilir. Enerji rezervi olmasının yanısıra, yağ dokusu termal izolatör görevi de görür. Yağ dokusunu, adipositler, sinir lifleri, vasküler stroma, kollajen, lenf nodları, immün sistem hücreleri, fibroblastlar ve preadipositler oluşturur. Preadipositler, mezodermal kökenli multipotent embryonik kök hücrelerden gelişen bir hücre grubudur. Adiposit, kondrosit, osteoblast ve myosite farklılaşma kapasiteleri vardır. Yağ dokusu, beyaz ve kahverengi yağ dokusu olmak üzere iki çeşittir. Kahverengi yağ dokusu, fetus ve yenidoğanda termogenezden sorumludur, erişkinde bulunmaz. Beyaz yağ dokusunun ise, termogeneze katkısı ihmal edilebilir. Beyaz yağ dokusu, anatomik olarak iki lokalizasyonda incelenir, derialtı ve viseral yağ dokusu. Derialtı yağ dokusu daha çok abdominal, gluteal ve femoral yerleşim gösterirken, viseral yağ dokusu büyük oranda abdominal kavitede toplanmıştır (mezenterik, omental ve retroperitoneal yağ). Beyaz yağ dokusu fonksiyonel olarak çok aktiftir. Yapılan çalışmalar, beyaz yağ dokusunun bir endokrin ve sekretuar organ olarak önemini ortaya koymuştur (28).

Yağ dokusunun salgıladığı metabolik aktif maddeler, “adipositokin” ya da “adipokin” olarak adlandırılırlar (28,29). Bunlar arasında bulunan Tümör Nekrozis Faktör alfa (TNF-a), Interlökin-1 $\beta$  (IL-1  $\beta$ ), Interlökin-6 (IL-6), dipsin, anjiotensinojen, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), adiponektin, rezistin, leptin, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), haptoglobin, serum amiloid A ve sinir büyüme faktörü, pek çok metabolik faaliyete katılır (28-30). Yağ dokusundan salgılanan bu sitokinler proinflamatuvar maddeler olup vücuttaki inflamatuvar süreçlerde rol almaktadırlar. Bu nedenle, obezite kronik sistemik inflamatuvar bir sendrom olarak kabul edilebilir (32-35).

### **2.2.2.a Leptin**

Protein yapısında olan ve ilk keşfedilen adipokindir . Yağ dokusundan başka plasenta, gastrik fundus mukozası, iskelet kası, hipofiz ve meme bezleri gibi dokular da leptin eksprese eder, ancak dolaşımdaki leptin düzeyi direkt olarak beyaz yağ dokusu ile ilişkilidir. Leptin transkripsiyonunun regülasyonunda rol alan metabolik ve endokrin faktörlerden glikokortikoidler, östrojen, prolaktin, inflamatuvar sitokinler

ve akut infeksiyon leptin düzeyini yükseltirken, düşük ısı (soğuğa maruz kalma), adrenerjik stimülasyon, büyüme hormonu, tiroid hormonları, androjenler, melatonin ve sigara, leptin düzeyini azaltır. Leptin seviyesi sirkadiyen dalgalanma da gösterir, geceleri plazma konsantrasyonları daha yüksek bulunmuştur (28). Leptin reseptörleri hem santral sinir sisteminde, hem de hematopoetik ve immün sistem gibi periferik dokularda eksprese edilirler (36). Eozinofillerin hem in vitro, hem de in vivo koşullarda leptin yüzey reseptörü eksprese ettikleri ve in vitro koşullarda leptinin olgun eozinofillerin apoptozunu geciktirdiği gösterilmiştir. Leptinin eozinofiller üzerindeki antiapoptotik etkisi konsantrasyona bağlıdır ve anti-leptin reseptör antikoru ile bloke edilebilir (37).

Leptin, enerji dengesinin korunmasında parvosellüler hipotalamik arkuat çekirdek nöronları üzerinden etki eder (28). Leptin reseptörü, insan periferik kan mononükleer hücrelerinde de yer alır. Leptin, kültüre edilmiş monositlerden proinflamatuvar sitokinlerin üretimini uyarmanın yanısıra, stimüle edilmiş lenfositlerden Th1 sitokinlerin üretimini artırır (38). Leptinin anjiojenik etkisi de vardır. İn vitro endotel hücresi kültüründe leptin kapiller oluşumuna neden olur ve bu hücrelerin proliferasyonunu artırır (28).

Leptinin primer görevi vücut yağ kitlesinin regülasyonu olmasına rağmen aynı zamanda proinflamatuardır (38). Hayvan modellerinde eksojen leptin uygulamasının TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-12 yapımını artırdığı, böylece makrofajlardaki fagositozu da artırdığı saptanmıştır. Astım ve obezite ilişkisinde leptin araştırılmış, leptin yağ dokusundan TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyardığı tespit edilmiştir. Dolaşımdaki IL-6'nın karaciğerden obezitedeki inflamasyona yol açan CRP gibi akut faz reaktanlarının salınımını uyardığı görülmüştür. IL-6 hava yolu remodelingi ve fibrogenesis üzerinde lokal etkilidir. TNF- $\alpha$  ise hava yolu duvarına inflamatuvar hücrelerin göçünü kolaylaştırır ve endotelial hücrelerde adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır. IL-6 ve TNF- $\alpha$  obez bireylerde de artar (39).

### 2.2.2.b IL-6

Karbonhidrat ve lipid metabolizmasında proinflamatuvar etkili başka bir sitokin olan IL-6'nın ekspresyonu, yağ dokusundaki  $\beta_2$  ve  $\beta_3$  adrenerjik reseptörler yoluyla katekolaminler tarafından stimüle edilir (28). IL-6'nın diğer kaynakları arasında aktive mononükleer fagositler, endotelial hücreler, mezanşiyal hücreler ve fibroblastlar bulunur (40). IL-6, hepatositlerde akut faz proteinlerinin sentezini uyarır, B-lenfositleri plazma hücreleri olarak olgunlaşmaları için aktive eder, B-lenfositleri için terminal farklılaşma faktörlerindedir. IL-1 ve TNF- $\alpha$  üretimini stimüle eder. IL-6, IL-1 ve TNF ile sinerjik etki gösterir (41). IL-6 proinflamatuvar bir sitokindir. Astımda dolaşımdaki TNF- $\alpha$ , IL-6 düzeyi artar ve allerjene maruz kaldıkça artmaya devam eder. Yağ dokusunda yapılan IL-6'nın dolaşımdaki IL-6'nın dörtte birini oluşturduğu ve IL-6'nın hava yolu yeniden yapılandırılmasında anahtar rol oynadığı düşünülür. IL-12 ise antiviral konakçı savunmasında ve Th2 farklılaşmasının antagonize edilmesinde major rol oynayan kısımdır. Genetik olarak saptanan IL-12 yanıt kapasitesinin astmatik çocuklarda hastalığının ağırlığından sorumlu olabileceği düşünülmektedir (42). Hayvan modellerinde leptinin BAL sıvısındaki makrofaj kökenli inflamatuvar proteinleri modüle ettiği ve böylece leptinin IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$  gibi sitokinler aracılığı ile obez bireylerde astım gelişimine katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (43).

### 2.2.2.c CRP

C-Reaktif protein (CRP) akut faz proteinlerinin öncüsüdür. Pnömonokların capsul antijenine bağlandığı için CRP adını almıştır. Hepatositlerde üretilir ve pek çok stimulan sorumludur. Karaciğer fonksiyonu normal olan kişilerde CRP'nin serum düzeyi inflamatuvar aktivasyonu gösteren iyi bir parametredir. Serumdaki konsantrasyonu, IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyeleri ile ilişkilidir (44). CRP yapımı insanda IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  dengesi sonucu etkilenir. Son zamanlarda serum konsantrasyonunun yağ dokusundan salgılanan IL-6 ile düzenlendiği düşünülmektedir (45). Yapılan bir çalışmada 17-39 yaş arası genç erişkinlerde artmış BKİ değerlerinin artmış CRP konsantrasyonları ile birlikte olduğunu göstermiştir. Bu

da kilolu ve obez kişilerde düşük dereceli bir sistemik inflamasyonun varlığının göstergesidir. Obezite ile yükselmiş CRP düzeyi arasında belirgin bir ilişki saptanmıştır. Bunun da artmış yağ dokusu tarafından sentez edilen IL-6 düzeyi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (46). IL-6 'nın serum konsantrasyonunun yüksek olması CRP seviyesini arttırabilir. BKİ'nin artışına paralel olarak artan CRP düzeyinin indirekt olarak IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin serum konsantrasyonlarının artması ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Kilolularda CRP düzeyinin artması morbiditeyi ve mortaliteyi arttıran bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (47).

### **2.2.3 Obezite ve astım**

Obezite gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sık olarak görülen ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Bilindiği gibi obezite, koroner arter hastalığı , diabetes mellitus , hipertansiyon ve bazı kanserler için olduğu gibi astım için de bir risk faktörüdür. Astım prevalansı ise obez bireylerde artar. Weiss ve Shore, acil servise başvuran ciddi astımlıların % 75'den fazlasının obez veya kilolu olduklarını saptamışlardır (48). Astım ve obezite prevalansında eş zamanlı artış olması araştırmacılara, her iki hastalıkta ortak patogeneze yol açan nedenlerin olabileceğini düşündürmüştür. Yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları sonucu geliştiği düşünülen obezite ve astım, endüstrileşmiş ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kanada'da erkeklerin yaklaşık % 60'ının, kadınların ise % 40'ının kilolu olduğu saptanmıştır (49). Obezitenin risk faktörü oluşturduğu astım, yine hastaneye kabullerin önemli nedenlerinden biridir. Astım nedeni ile hastaneye yatan hastalar ise tüm nedenlerle hastaneye yatışların % 3'ünü oluşturmaktadırlar (2). Kanada'da yapılan bir çalışmada toplam 9149 kişiye anket uygulanmıştır. Çalışmanın başlangıcında kadınlarda BKİ artışı ile astım insidansındaki artış arasında ilişki saptanırken erkeklerde saptanmamıştır. Kanada'da 3 yıllık süreçte 9486 kişilik hastane raporları incelendiğinde astımdan hastaneye yatışa genç yaşlarda erkeklerde kadınlardan daha fazla, ileri yaşlarda ise kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğu görülmüştür (50). Obezitenin erişkinlerde astım gelişiminde risk faktörü olduğu çalışmalarla desteklenmektedir. Bu konu ile ilgili 1990'dan bu yana bir çok kesitsel ve vaka-kontrol çalışma yayınlanmıştır. Bunlardan çoğunda obez ve kilolularda

astım prevalansında artış görüldüğü vurgulanmıştır (2,49-56). Bu çalışmalar içinde en büyük seride, Nystad ve arkadaşları tarafından 1963- 2002 arasında 135.000 Norveçli bireye sağlık taraması yapılmıştır. Astım riskinin erkeklerde BKİ >20 kg/m<sup>2</sup>, kadınlarda BKİ>22 kg/m<sup>2</sup> olduğunda arttığı saptanmıştır. 25<BKİ< 30 olduğunda erkeklerde her bir birim artış astım riskini % 10 artırırken kadınlarda % 7 artırmaktadır. Sonuç olarak her iki cinsiyette de artmış risk saptanmıştır (56).

Obezite, astım fenotipini direkt olarak çeşitli yollarla etkileyebilir:

1- Direkt mekanik etki ile

2- İmmün yanıtı artırarak

3- Genetik mekanizmalarla

**1- Obezitenin mekanik etkileri:** Obezite astımı direkt olarak gastroözafagial reflüyü (GÖR) artırarak ya da düz kaslarda gerimi artırıp tidal völümü azaltarak etkiler. Abdominal yağ dokusunun diyafragma pozisyonuna olan etkisi ile başlıca fonksiyonel rezidüel kapasiteyi (FRC) azaltır. Obezitede aynı zamanda egzersiz sırasında tidal volüm azalır. Obezite FRC, tidal volüm, kapanma volümü ve FEF 25-75'te azalma ile ilişkilidir. Belirgin kilo kaybı ile Vital Kapasite iyileştirildiğinde FEF 25-75 düzelir (52).

**2- Obezitenin immün yanıtındaki rolü:** Obezitede TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , CRP artmıştır (45). Üstelik IL-6 ve TNF- $\alpha$ 'nın adipositlerde sentezlendiği ve total yağ kitlesi ile korele olduğu belirtilmektedir. Leptin, obez bireylerde artan major proteindir (obezite geninde yer alır). Hayvan modellerinde eksojen leptinin lipopolisakkarid uyaran makrofajlardan TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12 yapımını artırdığı bulunmuştur. Astım da inflamasyonla karakterize bir hastalıktır. Ekstresek (allerjik) astımda rol oynayan primer sitokinler IL-4, IL-5 olmakla birlikte diğer sitokinler de araştırılmaktadır. Astımda IL-1 aktivitesinde artış gösterilmiştir. IL-1 $\beta$ , CD4, T hücrelerinde IL-5 salınımına yol açar. Astımda artan TNF- $\alpha$  düzeyleri allerjene maruz kaldıkça daha da artış gösterir. TNF- $\alpha$  artışı IL-4 yapımını uyarır. TNF- $\alpha$  aynı zamanda bronşial epitel hücrelerinde IL-5 sentezini de artırır. Histamin, IL-4, TNF- $\alpha$  ve IL-1 uyarımı ile IL-6 yapımı artar. IL-6'nın IL-4 aracılığı ile IgE yapımından da sorumlu olduğu görülmüştür. IL-5 yapımının artışı da IL-6 düzeyleri ile ilişkilidir. Sonuç olarak IL-6

hayvan modellerinde subepitelyal fibrozisten sorumludur ve astımdaki hava yolu yeniden yapılandırılmasında anahtar mediatör olabileceği düşünülmüştür (57).

**3- Obezitenin genetik etkileri:** Obezite genleri birkaç yoldan astımı etkilemektedir. Obezite ve astım hastalığından sorumlu iki gen  $\beta_2$  adrenerjik reseptör (5q23- 31) ve TNF-  $\alpha$ 'yı (6p21.3) kodlar.  $\beta_2$  adreno reseptör geni astım fenotipinden ve tedaviye yanıtta sorumludur. Gln27→ Glu polimorfizm serum IgE artışı ve metakolin değişikliğine karşı koruyucu etkiden sorumludur. Aynı zamanda obezite ile ilişkilidir (58). Agr16→ Gly polimorfizmi noktürnal astımdan ve  $\beta_2$  agonistlere tedavi yanıtından sorumludur. Obezite ile direkt ilişkili olmamakla birlikte Gly allelinin daha fazla kilo kaybedebilmekten sorumlu olduğu gösterilmiştir. TNF- $\alpha$  308 bölgesine ait polimorfizmin hem astım hem de obezite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (57).

#### 2.2.4 Hava yolu inflamasyonu

Hava yolu inflamasyonu gelişimi, başlangıçta inhalasyonla alınan antijenin dendritik hücreler tarafından fagosite edilip parçalandıktan sonra dendritik hücre yüzeyinde bulunan MHC Class 2 doku uyum antijeni aracılığı ile CD4 T lenfositlere sunulmasıdır (59). CD4 T lenfositler antijeni algırlar ve aktive olan CD4 T lenfositler, IL12, IFN- $\gamma$  veya TNF- $\beta$  yoğun olarak bulunuyorsa Th1 yönünde, IL4 yoğun olarak bulunuyorsa Th2 yönünde diferansiye olurlar. Th2 dönüşümü geçiren hücreden IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, GM-CSF salgılanmaktadır. Bu sitokinler allerjik inflamasyonda önemli rol alacak mast hücre, eozinofil, makrofaj, epitelyum hücresi gibi birçok hücreyi aktive ederek inflamatuvar süreci başlatırlar. Th2 lenfositlerden salgılanan IL-4 ve IL-13 aracılığı ile plazma hücresi B hücresine dönüşerek IgE sentezlemektedir. IgE mast hücresine bağlanarak mast hücresindeki ürünlerin degranüle olmasına yol açar. Başta histamin olmak üzere Lökotrien-C4 (LTC4) ve Prostoglandin-D2 (PGD2) allerjik inflamasyonun ilk birkaç dakikada oluşan erken faz cevabına yol açarak bronş düz kasında kasılmaya ve damar geçirgenliğinde artışa neden olurlar. Böylece nefes darlığı ve hırıltılı solunum ortaya çıkar. 6-8 saat sonra gelişen geç faz yanıt ise T hücre, mast hücre ve aktif epitel

hücrelerinden salınan IL-3, IL-5 ve GM-CSF kemik iliğinde eozinofil farklılaşmasına, çoğalmasına ve dolaşıma geçmesine neden olurlar. Eozinofiller içerdikleri major basic protein, Eozinofilik Kemotaktik Faktör , Eozinofilik Peroksidaz ve eozinofil kökenli nörotoksin ile solunum yolu epitelinde dökülmeye neden olur. Vasküler geçirgenlikte artmaya, düz kas kontraksiyonuna, düz kas hipertrofisine, mukus bezlerinde hipertrofiye ve eozinofil göçüne yol açar. Eozinofiller ayrıca makrofajlara benzer şekilde ekstrasellüler matriks yıkımına neden olan matriks metalloproteinazlarını sentezlerler. Kronik inflamasyon süreci, ekstrasellüler matriksin yeniden yapılanması olarak da adlandırılan remodelling' e yol açmaktadır. Bu durum, patolojik olarak bazal membranda kalınlaşma, düz kas hipertrofisi, yeni vasküler yapılar ve goblet hücre hiperplazisi ile karakterizedir. Sonuç olarak patogeneizde temel rolü olan eozinofillere bağlı gelişen kronik eozinofilik inflamasyon akut ve kronik yapısal değişikliklere neden olur (60,61).

#### **2.2.4.a Hava yolu inflamasyonunun ölçümü**

Hava yolu hastalıklarının patogenezinde hava yolunda gelişen inflamasyonun en önemli rolü oynadığı bilinmektedir. Bu inflamasyonun gösterilmesindeki en değerli yöntem bronk mukoza biyopsi örneklerinin değerlendirilmesidir. Bronkoalveoler lavaj sıvısının incelenmesi de diğer yöntemlerden biridir. Bu invaziv yöntemlerin uygulamasındaki zorluklar araştırmacıları invaziv olmayan yöntemler bulmaya zorlamıştır. Bunlar balgam ve ekspirasyon havasının incelenmesidir (62). Bu yöntemlerin kolay, kullanılabilir ve tekrarlanabilir olması avantaj sağlamaktadır (63).

##### **2.2.4.a.1 NO**

İlk defa 1987'de Ignaro ve arkadaşları, önceden Endotel Derived Releasing Factor (EDRF) olarak tanımlanan NO'nin fizyolojik olarak varlığını bildirmişlerdir. NO ekspirasyon havasında en çok çalışılan ekshale gazdır (71). İnsan ve hayvan soluk havasında NO varlığı ve ölçülebilirliği saptandıktan sonra NO'ye karşı ilgi



artmıştır. Astımlı hastalarda NO düzeyi yüksekliği saptanması sonucu, soluk havasında NO düzeyi ölçme yönteminin astımlılarda noninvaziv yöntem olarak kullanılabilirliği gündeme gelmiştir (72). L-Arginin amino asitinden Nitrik Oksit Sentaz (NOS) aracılığı ile sentezlenir. Bu enzim birçok hücrede yapısal NOS (cNOS) olarak bulunur ve genellikle çeşitli inflamatuvar mediatörlerin uyarımına yanıt olarak de novo (indüklenebilir NOS ile) üretilir. cNOS endotelial ve nöronal olarak iki major tipte bulunur.

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

**İndüklenebilir NOS (iNOS) (tip2):** % 50 cNOS ile homologdur ve 17. kromozomda kodlanır. iNOS sitozolde bulunur ve aktive olmak için kalsiyuma gerek duymaz. iNOS immün hücrelerde, hepatositler, miyokart, endokart, vasküler düz kas hücrelerinde ve makrofajlarda mevcuttur. Endotoksinler, lipopolisakkaritler veya IL-1, TNF- $\alpha$  veya IFN- $\gamma$  gibi sitokinler aracılığı ile uyarılır. iNOS açığa çıkınca GMP'den GTP sentezlenir. Guanil siklaz aktivasyonu ile NO'e bağlanır. NO böylece önemli bir ikincil mesajcı olarak düz kas gevşemesi ve hücreler arası iletişimle ilgili diğer fonksiyonları gerçekleştirir.

**Endotelial tip (tip3):** Kromozom 7'de kodlanır ve vasküler endotelial hücre membranları, plateletler, miyokart ve endokart, mast hücreleri ve nötrofillerde bulunurlar.

Akciğer de üç NOS da bol bulunur. Hava yollarında nöronal nonadrenerjik nonkolinerjik inhibitör yanıt; hem direkt olarak hem de NO taşıyıcı nitrozoüre gibi maddeler aracılığı ile sağlanır. Nonadrenerjik nonkolinerjik yol aracılığı ile hem vagal bronkokonstrüksiyon etkisiz hale getirilir hem de bronkodilatasyon sağlanır. İmmün hücrelerden açığa çıkan NO iki önemli yolda pulmoner vazodilatasyona katkıda bulunur. Bazal miktardaki NO pulmoner vasküler endotelde yapılır ve vazodilatasyon düzeyini belirleyen küçük arter ve arteriollerin normal vasküler tonusunu sağlar. Aynı zamanda pulmoner kan damarlarının nöronal aracılı

vazodilatör aktivitesi de vardır. Yine sempatik uyarıyla açığa çıkan ATP'nin pulmoner vazodilatör aktiviteye sahip EDRF salınımına yol açtığı gösterilmiş. Hipoksi sonrası endotelial NO'nun etkinliği inhibe edilir ve vazokonstriksiyon gelişir. Sonuç olarak NO, akciğerde ventilasyon perfüzyon dengesinin sağlanmasında ve pulmoner kan akımı regülasyonunda önemli bir mediatördür. Yine kan damarlarında endotelial yüzeyde trombosit adezyon, agregasyon ve aktivasyon inhibisyonu gibi etkilere sahiptir. Bu, alt solunum yolları enfeksiyonlarının azaltılması ve mukoza temizlenmesinde rol oynayabilir. NO'nun ikincil mesajcı görevi, sitotoksik ve sitolitik aktivasyonu nedeni ile eksikliği ve fazlalığı, birçok hastalığın patogenezinde rol oynayabilir (69,70).

Astımda, hava yolu inflamasyonunda saptanan başlıca hücreler eozinofiller, T lenfositler ve mast hücreleridir (60). Hem bu inflamatuvar hücreler hem de hava yollarındaki yapısal hücreler çok çeşitli mediatör ve sitokinler salgılayarak inflamasyonun gelişimine katkıda bulunur. İnflamasyonun takibinde kullanılan başlıca belirteçler, bu inflamatuvar hücreler ve hücrelerce salgılanan mediatör ve sitokinlerdir. Hava yolu inflamasyonunun önemi, klinik bulgularla inflamasyon şiddeti arasındaki ilişkinin ortaya konması ve inflamasyonun baskılanmasının belirgin klinik düzelme sağladığının gösterilmesi ile daha iyi anlaşılmıştır (73). Astımlı hastalarda inflamatuvar hücrelerden açığı çıkan sitokinler aracılığı ile iNOS aktive olur ve yüksek konsantrasyonda NO sentezlenir. Ortamda bulunan yüksek düzeyde NO'nun CD4 lenfositlerin Th2 olarak farklılaşmasında da önemli rolü olabileceği düşünülmektedir. Astımlı hastalarda bronş biyopsilerinde inflamasyon olan bölgelerde epitelyumda iNOS ekspresyonunun olduğunun gösterilmesi de astımda inflamasyon ile ekspirasyon havasındaki NO arasında ilişki olduğunu göstermiştir (69).

Astımda NO'nun yerini araştıran artan sayıda çalışmada NO'nun astımın kontrol altında olup olmadığının belirlenmesinde kesin rolü olduğu kabul edilmiş, astım ataklarında ve inhaler steroid dozu azaltıldığında artan inflamasyonla beraber NO'nun de arttığı gösterilmiştir. NO antinflamatuvar tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır (62,69). Yapılan çalışmalarda steroid almayan astımlılarda NO düzeyleri ile cilt testi skorları ve IgE arasında anlamlı korelasyon saptanmış ve atopik astımlılarda, atopik olmayanlara göre NO'nun daha

yüksek olduğu gösterilmiştir (74-76) . Bu çalışma bulguları ile NO düzeylerinin temelde alerjik orijinli hava yolu inflamasyonunu yansıttığı ve yalnızca atopik bireylerde arttığı vurgulanmıştır. Birçok çalışmada saptanan balgamda ve periferik kandaki eozinofili ve NO artışı nonspesifik hava yolu iflamasyonundan çok Th2 spesifik inflamatuvar yanıtı yansıtmaktadır. Atopik astımlılarda hava yolu inflamasyonu artışı IL-4, IL-5 gibi Th2 sitokinlerin artışıını desteklemektedir. Bu sitokinler B hücrelerinde IgE yapımı ve eozinofil aktivasyonunu uyarırlar. IL-4 aynı zamanda hava yolu epitelinde iNOS sentezini uyarır ve bu hava yollarındaki NO artışıını açıklamaktadır (77,78). Atopik bireylerde NO düzeylerindeki artışın muhtemel nedenlerinden biri eozinofilinin neden olduğu akciğer doku hasarırır. Alerjenlere karşı geç faz yanıtta eozinofiller başlıca efektör hücrelerdir. Th2 lenfositlerin uyarımı ile salınan IL-5, kemik iliğinden eozinofil yapımı, farklılaşması ve periferik dolaşıma salınmasına neden olmaktadır. IL-5 aynı zamanda IL-3'le birlikte eotaksin salınımını artırır ve GM-CSF'le apoptozisi azaltarak eozinofil ömrünü uzatıcı etki oluşturur. Eozinofil aktivasyonu proteinlerin oksidatif hasarını ilerletir. Eozinofil uyarımlı hava yolu, epitel hasarı, sitokinler ve diğer proinflamatuvar mediatörlerin salınımına yol açar. Bu mediatörler daha çok lökositleri ortama çağırır ve hava yolu inflamasyonunu artırır. IgE ve eozinofil aracılı yollar sitokin salınımını uyarır, sitokinler tarafından iNOS upregüle edilir. NO konsantrasyon artışı bu yollardaki etkilerle artırılır (78).

Ekspirasyon havasında NO ölçümü invaziv olmayan bir yöntem olduğu için sıklıkla kullanılmaktadır. Ekspirasyon havasındaki NO düzeyleri astımlı hastalarda yüksek bulunmuş, ataklarda daha belirgin düzeyde arttığı ve steroid tedavisiyle azaldığı gösterilmiştir . Tüm veriler ışığı altında bakılırsa noninvaziv, tekrarlanabilir bir yöntem olan ekspirasyon havasında NO düzeyinin ölçümü astımda hava yolu inflamasyonun ve obstrüksiyonun göstergesi olabilir (79).

#### **2.2.4.a.2 LTB-4**

Araşidonik asit ve linoleik asitlerin metabolizasyonu sonucu biyolojik olarak aktif mediyatörler oluşmaktadır. Araşidonik asit besinsel kaynaklardan karşılanacağı

gibi linoleik asitin metabolizasyonu sonucu da üretilebilir. Araşidonik asit hücre membranında fosfolipidlerde depolanır, hücre yüzeylerinin spesifik stimülasyonu sonucu fosfolipazlarca serbestlenir. Araşidonik asit serbestleştikten sonra lipooksijenaz ve sikloksijenazlarca aktif metabolitlere dönüştürülür. Araşidonik asidin 5-lipooksijenazlarca transformasyonu sonucu lökotrienler oluşur. İmmünolojik boyama ile nötrofil, lökosit, eozinofil, bazofil, mast hücresi, akciğer epitelinde 5-lipooksijenaz varlığı gösterilmiştir (63). Araşidonik asit 5-lipooksijenaz aracılığı ile önce 5-hidroperoksi-eikosotetraenoik asite (5-HETE) , ardından lökotren-A<sub>4</sub>'e dönüşür. LTA-<sub>4</sub>, LTB-<sub>4</sub> ve sisteinil lökotrien oluşumundaki son ortak basamaktır. LTA-<sub>4</sub>' ten LTA-<sub>4</sub> hidrolaz ile LTB-<sub>4</sub> oluşur. Sisteinil lökotrenler denilen LTD-<sub>4</sub>, LTE-<sub>4</sub>, LTC-<sub>4</sub> 5-lipooksijenaz yolunun diğer ürünleridir (63). Lökotrienlerin birçoğu metabolize olduktan sonra idrarla atılır. LTE-<sub>4</sub> idrarla atılan en önemli metabolittir. Akut astım atağı sonrası alerjenle karşılaşmadan 3 saat sonra idrarda LTE-<sub>4</sub> artışı gösterilmiştir (64).

Astım kronik hava yolu inflamasyonu ile seyredir. Astımda inflamasyon mekanizmasında lökotrienler önemli rol almaktadırlar. LTB-<sub>4</sub> daha çok nötrofiller ve alveoler makrofajlardan kaynaklanmaktadır. LTB-<sub>4</sub> proinflamatuvar bir mediyatör olup lökositlerin adezyonu, migrasyonu ve kemataksisinde rol oynar. Yapılan bir çalışmada yüksek doz steroid bağımlı ciddi astımlı 14 hastadan alınan bronş lavaj ile hafif astımlı biyelerin bronş lavaj örnekleri karşılaştırıldığında iki kat fazla nötrofil bulunduğu gözlenmiştir. Biyopsi çalışmaları da bu sonuçla uyumlu bulunmuş ve bu hastalarda LTB-<sub>4</sub> düzeyleri yüksek saptanmıştır (65). İnflamasyon paterninde nötrofil, IL-8, proteazlar ve oksidatif stres artışı ile steroidlere duyarlılığın azalması KOAH'daki inflamasyona benzerdir. Bu benzerlik astım ve KOAH' da hastalık ciddiyetini belirleyen ortak mekanizmaların varlığı ile açıklanabilir. Yapılan çalışmalarda özellikle tedaviye dirençli astım ile KOAH'taki hava yolu inflamasyonunda LTB-<sub>4</sub> düzeylerinde artış izlenmektedir (70). Steroide bağımlı ciddi astımlı 34 hastada bronkoskopi ile endobronşiyal biyopsi alındığında, 14'ünde bronş mukozasında hemen hiç eozinofil olmadığı tespit edilmiş ve bu grubun bazal membranı daha ince, FEV<sub>1</sub>' leri daha düşük fakat reverzibilitelerinin diğer grup ile benzer olduğu görülmüştür. Diğer 20 olguda eozinofil hakimiyeti tespit edilmiştir. Ciddi astımlılarda nötrofiller artmış fakat gruplar arasında fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak ciddi astımlılarda, nötrofil ağırlıklı ama eozinofillerin de var olduğu inflamasyon tipi mevcuttur (66).

### **2.2.5 İnflamatuar özelliklerine göre astım fenotipleri**

Fenotip “organizmanın genetik özelliklerinin çevre ile etkileşimi sonrası dış görünüşünde ortaya çıkan özellikler” olarak tanımlanmaktadır. Klinisyenler astımın farklı fenotiplerini tanımlamış olsalar da , bunu sağlayacak belirgin bir ölçüm mekanizması olmadığı için tek bir tanımda birleşilmiştir. Genel olarak 3 başlık altında atım fenotipleri toplanmıştır. Fenotipler belirlenirken inflamatuvar özellikler göz önüne alınmıştır (80). Astım patogenezindeki inflamatuvar komponentin bulunması sonucu tedavide değişiklikler ortaya çıkmıştır ve inhale steroidlerin yaygın kullanımına neden olmuştur. Yapılan çalışmalarda inflamasyonun gösterilmesi ile hava yolu mukozasında bol sayıda eozinofil ve lökosit olduğu tespit edilmiştir. Tedavi sonrasında bu hücrelerin azaldığı solunum fonksiyonlarının düzeldiği ve inflamasyon bulgularının gerilediği gözlenmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda inflamasyonun her hastada aynı olmadığı farklı klinik fenotiplere göre farklılık gösterdiği bulunmuştur (81).

#### **2.2.5.a Eozinofilik astım**

Yapılan çalışmalarda astımda, eozinofilik inflamasyonun karakteristik olduğu düşünülmüştür. Bir çok çalışmada astımlı hasta balgam bakılarında yoğun eozinofillere rastlanmıştır (82). Balgam eozinofilisi ile yanıt değerlendirme ve steroid dozunun ayarlanabilceğine dair kanıtlar bulunmuştur. Çocuklarda balgamda eozinofil bakısı ile steroid dozu azaltılarak tedavisi yönleridirilmiş çalışmalar mevcuttur (83). Semptomları daha ağır ve atak sayısı fazla olan hastalarda eozinofilik inflamasyonun diğer fenotiplere göre daha belirgin olduğu gözlenmiştir (84). Endobronşial biyopsiler ve balgam tetkiki yapılarak eozinofilik astım fenotipinin belirlenmesi sağlanmıştır. NO son zamanlarda eozinofilik inflamasyonun belirlenmesinde kullanılmaya başlanmıştır ve yapılan çalışmalarda balgam ve

biyopsilerdeki eozinofil sayısı ile eksale NO düzeyi uyumlu bulunmuştur. Fakat ekshale NO düzeyine göre belirlenen tedavi yeterli başarıyı sağlayamamıştır (85).

#### **2.2.5.b Nötrofilik astım**

Astımlı hastalarda eozinofilik inflamasyonun karakteristik olmadığını gösterildiği çalışmalar mevcuttur. Patolojik incelemelerde nötrofil hakimiyetinin olduğu inflamatuvar bulgular görülmüştür. Nötrofilik inflamasyonun nedeni tam bilinmemektedir. Yüzdoksandokuz eozinofilik astımlı hasta ile 60 nötrofilik astımlı hastanın karşılaştırıldığı çalışmada nötrofilik hastaların cinsiyetinin kadın olduğu, atopik olmadıkları, 40'lı yaşlarda oldukları gösterilmiştir (86). Başka bir çalışmada ise nötrofilik inflamasyonun viral enfeksiyonlar , obezite ve sigara ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (87). Nötrofilik inflamasyon daha çok ağır astımla birlikte olduğu ve astımdan ölen hastaların patolojik incelemelerinde nötrofilik inflamasyon varlığı gözlenmiştir (88). Nötrofilik astımda nötrofil elastaz aktivitesi ve remodelling daha belirgindir, bu nedenle fiks obstrüksiyon görülür. Fakat nötrofilik astımda eozinofilik astıma göre daha hafif ve daha az sayıda ataklar görülmektedir. Yapılan çalışmalar ve edinilen tecrübe nötrofilik astımın eozinofilik astıma göre steroid tedavisine daha dirençli olduğu yönündedir (87).

#### **2.2.5.c Pauci-Granülositik astım**

Astım patolojisinde inflamasyona bağlı lenfosit, eozinofil ve nötrofil artışı görülsede bazen bu hücrelerin artışı görülmeden de astım ortaya çıkabilmektedir (81). Ancak bu durumun patolojik materyal yetersizliğine mi bağlı olduğu ya da farklı bir fenotip mi olduğu bilinmemektedir. Bu hastalarda yüksek doz steroide rağmen semptomların düzelmemesine mast, epitelyum ve düz kas hücresi gibi, farklı hücrelerin neden olduğu düşünülmektedir (89). Bu fenotipi belirleyecek henüz yeni bir biyobelirteç bulunamamıştır. Yüksek doz steroide rağmen yanıt alınmadığı hatta steroid dozunun azaltılması ile yanıt alındığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Geçirilen astım atakları ve steroid dozundaki azalma sonrasında astım hastalarının bu fenotipe dönüştüğü düşünülmektedir (90).

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1 Olguların seçimi

Bu çalışma fakültemiz etik kurulu tarafından onaylandı ve Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklendi (proje no: 2012/31). Çalışma öncesi tüm olgulardan yazılı onay alındı. Çalışmaya fakültemiz İç Hastalıkları Endokrinoloji polikliniğine başvuran BKİ'i 30 ve üzeride olan obez tanılı 45 (36 kadın, 9 erkek) olgu ile herhangi bir şikayetle hastaneye başvuran BKİ'si 25 ve altında olan 31 (21 kadın, 10 erkek) nonobez olgu dahil edildi. Çalışmaya 18 yaş altı ve 60 yaş üstü bireyler dahil edilmedi. Tüm olgular solunumsal açıdan (öksürük, balgam, nefes darlığı..) asemptomatikti . Daha önce bir hekim tarafından hava yolu hastalığı tanısı alan ve/veya inhaler tedavi başlananlar, herhangi bir hastalık dolayısı ile immünsüpresif tedavi alanlar (steroid, hormon replasmanı, statin..), sistemik inflamatuvar hastalık öyküsü olanlar ( kontrol altında olmayan diyabet ve hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, irritabl barsak hastalığı , romatoid artrit, skleroderma ve diğer inflamatuvar hastalıklar ), son 1 ayda üst solunum yolu ve akciğer enfeksiyonu geçirenler, reflü semptomu olan ve tedavi kullananlar, alerjik hastalık öyküsü ve OSAS semptomu olan olgular çalışmaya alınmadı. OSAS varlığını dışlamak için tüm olgulara Berlin anketi uygulandı. Berlin anketine göre orta ve yüksek riskli OSAS bulguları olanlar çalışmaya alınmadı. Olguların hepsine solunum fonksiyon testi ve deri prick testi yapıldı. Obstruksiyon ve deri prick test pozitifliği saptanan olgular çalışmaya alınmadı.

Tüm olgularda serum CRP düzeyleri, yoğunlaştırılmış soluk havası örneklerinde IL-6, LTB-4 , NO düzeyleri tayinedildi.

### **3.2.Yoğunlaştırılmış soluk havasının toplanması ve Nitrat, Nitrit ve NO ölçümü**

Çalışmaya alınan tüm olgulardan oda havasında solurken iki yollu ağızlığın bağlantılı olduğu ve geri solumayı engelleyen valvi ve tükrük haznesi olan sistemde (EcoScreen, Hoechberg, Almanya) normal tidal volümlerle 10 -15 dakika süre ile burun klipi takılı olarak solutularak soluk havası toplandı. Soluk havasından yoğunlaştırılan sıvı Eppendorf tüplerine konularak derhal kuru buz içerisinde laboratuvara ulaştırıldı. Örnekler analiz edilene kadar -80° C'de saklandı.

### **3.3 Solunum fonksiyon testi ve beden kitle indeksi**

Çalışmaya alınan hastaların tümüne SFT uygulandı.. Hasta ve kontrol grubunu oluşturan her bireyin SFT'leri yapılmadan önce vücut ağırlığı (kg) ve boy (m) ölçümleri yapıldı. Beden Kitle İndeksi (BKİ), vücut ağırlığı / boy x boy formülünden hesaplandı. SFT öncesi bireylere testin nasıl yapılacağı ve manevralar hakkında bilgi verildi. Bireyin uyumunu gözlemek için deneme testleri yapıldı. SFT ölçümü Jager marka Master Screen Pneumo cihazı ile yapıldı. Test öncesi kişi rahat bir sandalyeye oturtulduktan sonra burnu mandal ile kapatıldı, kaçak olmayacak şekilde ağızlık yerleştirildi ve spirometrenin içine doğru normal nefes alıp vermesi söylendi. Daha sonra hızlı ve derin inspirasyon yapması, inspirasyon sonunda total akciğer kapasitesi seviyesinde 1 saniyeden fazla durmaksızın hızlı, zorlu ve patlar tarzda ekspirasyon yapması direktifi verildi. Ekspirasyon en az 6 saniye sürdürüldü. Bu şekilde kabul edilebilir en az 3 en fazla 8 test yaptırıldı. İçlerinde en kabul edilebilir olanı seçildi. Test sonucunu değerlendirmede temel değişken olarak zorlu vital kapasite (Forced Vital Capacity, FVC), 1. saniye zorlu ekspirasyon hacmi (Forced Expiratory Volume, FEV<sub>1</sub>), FEV<sub>1</sub>/FVC oranı ve ekspiratuvar tepe akımı (Peak Expiratory Flow, PEF) değerleri kaydedildi. Tüm hastalarda değerlerin normal olduğu gözlemlendi.



### 3.4. Deri Prick Testi

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol gruplarına aşağıdaki alerjen grupları ile beraber, pozitif kontrol olarak histamin, negatif kontrol olarak temoin kullanılarak prick testi uygulandı.

1. Ev tozu akarları: *D. Farinae*, *D. Pteronysius*
2. Hububat polenleri: Arpa, Buğday, Yulaf, Mısır
3. Ağaç polenleri: *Salicaceae* (Kavak, Söğüt), *Betullaceae* (Kızılcıam, Fındık, Huşagaçı), *Olea Eupea* (Zeytin ağacı), *Juqlans* (Ceviz)
4. Otlar: *Compositae* (Papaty, Altın başak, Pıtrak) , Mixture of Grasses (Yulaf, Y.Yulaf, Çavdar yum.)
5. Yabani ot polenleri: *Parietaria Officinalis* (Yapışkan otu), *Plantago* (Sinir otu), *Artemisia Vulgaris* (Pelin)
- 6.Mantarlar: *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium* (Küf mantarları), *Penicillum*
- 7.Epitel ve tüyler: Feather Mixture, Cat Fur (Kedi tüyü), Dog Hair (Köpek tüyü), Cockroach (Hamamböceği), Latex
- 8.Gıdalar: Egg (Yumurta), Tomoto (Domates), Hazel Nut (Fındık), Wal Nut (Ceviz), Orange (Portakal), Peach (Şeftali), Strawberry (Çilek), Cocoa (Çikolata)

Deri testleri ilgili hekim tarafından uygulandı ve uygulandıktan 20 dakika sonra aynı hekim tarafından değerlendirildi. Oluşan ödemin çapı değerlendirilerek, negatif kontrolden üç milimetre ve fazlası değerler pozitif olarak kabul edildi. Deri prick testi pozitif olanlar çalışmaya alınmadı.

### **3.5 Berlin anketi**

Hastaların tümüne Berlin Anketi yapıldı. Anket öncesinde hastalara test hakkında bilgi verilerek testin amacı anlatıldı. Sorular net anlaşılır şekilde hastalara okunarak test yapıldı. Test 3 kategori ve toplam 10 sorudan oluşmaktadı . Testin yorumlanmasında verilen cevaplara göre kategoriler (+) veya (-) olarak değerlendirilip 3 kategoriden 2 tanesi (+) olanlar OSAS için yüksek risk kabul edildi. Kategorilerde 1 tanesi (+) ve tümü (-) olanlar OSAS için düşük riskli kabul edildi. Test sonucu yüksek riskli olanlar çalışmaya alınmadı.

### **Berlin Anketi Soruları ve Değerlendirmesi**

#### **Kategori 1**

1. Horlamanız var mı?

a. Evet (1 puan)

b. Hayır

c. Bilmiyorum

2. Horlamanızın şiddeti ne kadardır?

a. Nefes alma sesinden biraz fazladır

b. Konuşma sesi gibidir

c. Konuşma sesinden daha şiddetlidir (1 puan)

d. Çok şiddetlidir, yan odadan duyulabilir (1 puan)

3. Horlama sıklığınız nedir?

a. Hemen her gece (1 puan)

b. Haftada 3-4 gece (1 puan)

c. Haftada 1-2 gece

d. Ayda 1-2 gece

e. Hemen hemen hiçbir zaman

4. Horlamanızdan diğer insanlar rahatsız olur mu?

a. Evet (1 puan)

b. Hayır

c. Bilmiyorum

5. Uyku sırasında nefesinizin durduğunu söyleyen oldu mu?

a. Hemen her gece (1 puan)

b. Haftada 3-4 gece (1 puan)

c. Haftada 1-2 gece

d. Ayda 1-2 gece

e. Hemen hemen hiçbir zaman

## **Kategori 2**

6. Uykudan uyandıığınızda kendinizi ne kadar sıklıkla yorgun ve halsiz hissedersiniz?

- a. Hemen her sabah (1 puan)
- b. Haftada 3-4 sabah (1 puan)
- c. Haftada 1-2 sabah
- d. Ayda 1-2 sabah
- e. Hemen hemen hiçbir zaman

7. Gündüz saatlerinde kendinizi ne kadar sıklıkla yorgun ve halsiz hissedersiniz?

- a. Hemen her gün (1 puan)
- b. Haftada 3-4 gün (1 puan)
- c. Haftada 1-2 gün
- d. Ayda 1-2 gün
- e. Hemen hemen hiçbir zaman

8. Hiç araç kullanırken uyuyakaldığınız veya uyumak üzere iken fark ettiğiniz oldu mu?

- a. Evet (1 puan)
- b. Hayır
- c. Bilmiyorum

9. Araç kullanırken aşırı uykululuk veya uyuyakalma ne kadar sıklıkla olur?

- a. Hemen her gün (1 puan)
- b. Haftada 3-4 gün (1 puan)
- c. Haftada 1-2 gün

d. Ayda 1-2 gün

e. Hemen hemen hiçbir zaman

### Kategori 3

10. Hipertansiyon veya obezite (beden kitle indeksi>30 kg/m<sup>2</sup>)

a. Evet (1 puan)

b. Hayır

Berlin Puanlama Yöntemi		
	PUAN	SONUÇ
KATEGORİ 1	≥2	3 kategoriden 2 veya daha fazlası (+) ise yüksek risk
KATEGORİ 2	≥2	
KATEGORİ 3	≥1	
TOPLAM		≥2 Yüksek risk ≤1 Düşük risk

### 3.6. CRP düzeyinin tayini

Hastaların serum örneklerinin tümü Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarında CRP hs CardioPhase kiti kullanılarak Siemens NBII cihazında ELİZA yöntemiyle çalışıldı.

### **3.7 EBC IL-6 seviyesinin tespit edilmesi**

EBC IL-6 seviyesi ELISA yöntemiyle ölçüldü. Bu test için AviBion Human IL-6 ELISA Kit (Orgenium Laboratories, Vantaa, FINLAND)(Ref No: IL06001) kullanıldı. Test prosedürü aşağıdaki şekilde uygulandı.

Kitle birlikte gelen IL-6 standartları seri sulandırma ile hazırlandıktan sonra standartlar ve örneklerden 50 µl alınarak daha önceden plate üzerindeki yerleri belirlenen kuyucuklara eklendi. Daha sonra standart ve EBC örneklerinin bulunduğu kuyucuklar üzerine biotinle işaretli IL-6 spesifik antikor eklendi. Plate 90 dakika boyunca oda sıcaklığında beklemeye alındı. Bekleme süresinin sonunda yıkama solüsyonu ile 5 kere yıkama işlemi gerçekleştirildikten sonra 100 µl HRP-Streptavidin solüsyonu eklendi. Plate 30 dakika boyunca oda sıcaklığında beklemeye alındı. Bekleme süresi sonunda yıkama solüsyonu ile kuyucuklar 5 kere yıkandıktan sonra 50 µl TMB One-Step Substrate Reagent eklenerek 20 dakika boyunca oda sıcaklığında beklemeye alındı. Kuyucuklarda yeterli renklenme gözlemlendikten sonra reaksiyonu sonlandırmak için 25 µl stop solüsyonu eklendi. Standart ve örnek kuyucuklarında oluşan renklenme 450 nm dalga boyunda okuma işlemi yapıldı. Standart kuyucuklarında okunan absorbans değerleri ile çizilen grafik üzerinden EBC örneklerindeki IL-6 seviyesi belirlendi.

### **3.8 EBC LTB-4 seviyesinin tespit edilmesi**

EBC LTB-4 seviyesi Competitive Enzim Immuno Assay (EIA) yöntemi ile çalışıldı. Bu çalışma için Leukotriene B4 EIA kit (Cayman Chemical Company, MI, USA) (Item no:520111) kullanıldı. Test prosedürü aşağıdaki şekilde uygulandı.

Kitle birlikte gelen LTB-4 standartları seri sulandırma ile hazırlandıktan sonra standartlar ve örneklerden 50 µl alınarak daha önceden plate üzerindeki yerleri belirlenen kuyucuklara eklendi. Daha sonra standart ve EBC örneklerinin bulunduğu kuyucuklar üzerine 50 µl Leukotriene B4 AChE Tracer ve 50 µl Leukotriene B4 EIA Antiserum solüsyonları eklenerek bir gece boyunca +4<sup>0</sup> C'de beklemeye alındı.

Bekleme sonunda beş kere yıkama işlemi gerçekleştirildi. Yıkama işleminden sonra hazırlanan Ellman's reagent solüsyonundan 200 µl kuyucuklar üzerine eklendi. Plate üzeri plastik bir film ile kaplanarak renklenme işleminin gerçekleşmesi için oda sıcaklığında beklemeye alındı. 2 saatlik bir beklemenin ardından standart ve örneklerin bulunduğu kuyucuklarda oluşan renklenme 405 nm dalga boyunda okundu. Standart kuyucuklarında okunan absorbans değerleri ile çizilen grafik üzerinden gerekli hesaplamalar yapılarak EBC örneklerindeki Leukotriene B4 seviyesi belirlendi.

### **3.9 EBC Nitrik Oksit (NO) seviyesinin tespit edilmesi**

EBC Nitrik Oksit (NO) seviyesinin belirlenmesi kolorimetrik yöntem ile çalışıldı. Bunun için Nitrate/Nitrite Colorimetric Assay Kit (Cayman Chemical Company, MI, USA) (Item no:780001) kullanıldı. Test prosedürü aşağıdaki şekilde uygulandı.

#### **3.9.1 Nitrate+Nitrite seviyesinin ölçülmesi:**

Kitle birlikte gelen Nitrate standartları belirli oranlarda sulandırılarak hazırlandıktan sonra standartlar ve örneklerden 80 µl alınarak daha önceden plate üzerindeki yerleri belirlenen kuyucuklara eklendi. Daha sonra standart ve EBC örneklerinin bulunduğu kuyucuklar üzerine 10 µl Enzyme Cofactor Mixture ve 10 µl Nitrate Reductase eklendi. Plate üzeri kaplanarak oda sıcaklığında 1 saat beklemeye alındı. Bekleme sonunda kuyucuklar üzerinde 50 µl Grisess Reagent R1 solüsyonu eklendi. Hemen ardından 50 µl Grisess Reagent R2 solüsyonu eklendi. Kuyucuklarda renklenme oluşması için oda sıcaklığında 10 dakika beklemeye alındı. Bekleme süresi sonunda oluşan renklenme miktarı 540 nm dalga boyunda okundu. Standart kuyucuklarında okunan absorbans değerleri ile çizilen grafik üzerinden gerekli hesaplamalar yapılarak EBC örneklerindeki Nitrate+Nitrite seviyesi belirlendi.

### **3.9.2 Nitrite seviyesinin ölçülmesi:**

Kitle birlikte gelen Nitrite standartları belirli oranlarda sulandırılarak hazırlandıktan sonra standartlar ve örneklerden 100 µl alınarak daha önceden plate üzerindeki yerleri belirlenen kuyucuklara eklendi. Daha sonra standart ve örneklerin bulunduğu kuyucuklar üzerine 50 µl Grisess Reagent R1 solüsyonu eklendi. Hemen ardından 50 µl Grisess Reagent R2 solüsyonu eklendi. Kuyucuklarda reklenme oluşması için oda sıcaklığında 10 dakika beklemeye alındı. Bekleme süresi sonunda oluşan reklenme miktarı 540 nm dalga boyunda okundu. Standart kuyucuklarında okunan absorpsiyon değerleri ile çizilen grafik üzerinden gerekli hesaplamalar yapılarak EBC örneklerindeki Nitrite seviyesi belirlendi. Daha önce tespit edilen Nitrate+Nitrite konsantrasyonundan Nitrite konsantrasyonu çıkartılarak Nitrate konsantrasyonu belirlendi.

### **3.10 İstatistiksel analiz**

Çalışmada kullanılan sürekli değişkenler Levene testi ile değerlendirildi ve buna göre; normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırmalarında bağımsız iki örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma ile gösterildi. Cinsiyet yönünden gruplar arasındaki karşılaştırmalarda Ki-Kare testi kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile gösterildi. p değeri 0.05'den küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalar hazır istatistik yazılımı ile yapıldı (IBM SPSS Statistics 20, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY).



#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 45 obez ( $BKI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), kontrol olarak 31 nonobez ( $BKI \leq 25 \text{ kg/m}^2$ ) olgu dahil edilmiştir. Obez grubun yaş ortalaması ( $38.7 \pm 11.4$ ), nonobez grubun yaş ortalamasından ( $29.5 \pm 8.6$ ) ileri derecede anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0.001$ ). Olguların cinsiyet dağılımında obezlerin %80'i, nonobezlerin %67'si kadındı. BKI'yi ile cinsiyet arasında ilişki saptanmadı ( $\chi^2 = 1.471$ ,  $p = 0.225$ ). Tablo 1'de grupların cinsiyet dağılımı görülmektedir.

**Tablo 1:** Gruplar arasındaki cinsiyet dağılımı

	<b>ERKEK n (%)</b>	<b>KADIN n (%)</b>	<b>Toplam n (%)</b>
<b><math>BKI \leq 25 \text{ kg/m}^2</math></b>	10 (32,3)	21 (67,7)	31 (100)
<b><math>BKI \geq 30 \text{ kg/m}^2</math></b>	9 (20)	36 (80)	45 (100)
<b>Toplam</b>	19 (25)	57 (75)	76 (100)

Sistemik inflamasyon belirteci olarak bakılan CRP düzeyleri obez grupta ( $6.94 \pm 8.28$ ) nonobez gruptan ( $3.29 \pm 0.39$ ) ileri derecede anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0.001$ ). EBC'de bakılan IL-6 düzeyi obez grupta  $22.61 \pm 12.53$ , nonobez grupta  $21.08 \pm 14.39$  olarak tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p = 0.624$ ). EBC'de bakılan NO düzeyi obez grupta  $24.35 \pm 10.9$ , nonobez grupta  $21.56 \pm 7.83$  olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p = 0.226$ ). EBC'de bakılan LTB-4 düzeyi obeze grupta  $36.39 \pm 89.82$ , nonobez grupta ise  $16.64 \pm 17.45$  olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.231$ ). Tablo 2'de IL-6, LTB-4, NO ve CRP değerlerinin obez ve nonobez gruplar arasındaki dağılımı görülmektedir.

**Tablo 2;** IL-6, LTB-4, NO ve CRP değerlerinin obez ve nonobez gruplar arasındaki dağılımını

	<b>BKI ≤25 NORMAL (n=31)</b>					<b>BKI ≥30 OBEZ (n=45)</b>					p
	n	$\bar{x}$	SS	SH	%95 Güven Aralığı	n	$\bar{x}$	SS	SH	%95 Güven Aralığı	
Yaş	31	29.52	8.64	1.55	(26.35-32.68)	45	38.69	11.40	1.70	(35.25-42.11)	<0,001**
BKI	31	22.61	1.82	0.33	(21.95-23.28)	45	36.58	7.44	1.11	(34.34-38.81)	<0,001**
CRP	31	3.29	0.39	0.07	(3.15-3.43)	45	6.94	8.28	1.23	(4.46-9.43)	<0,001**
IL-6 EBC	31	21.08	14.39	2.59	(15.79-26.36)	45	22.61	12.53	1.87	(18.85-26.37)	0,624*
LTB-4 EBC	31	16.64	17.45	3.13	(10.24-23.04)	45	36.39	89.82	13.39	(9.41-63.37)	0,231*
NO EBC	31	21.56	7.83	1.41	(18.69-24.44)	45	24.35	10.90	1.63	(21.08-27.63)	0,226*

$\bar{x}$  : Ortalama; SS: Standart sapma, SH: Standart hata

\* Bağımsız Gruplarda t-testi

\*\* : Mann Whitney U Testi kullanılmıştır.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Obezite ve astımın dünyada eş zamanlı olarak prevalansının artma eğilimi göstermesi üzerine yapılan epidemiyolojik çalışmalar astım ve obezite prevalansı arasında bir paralellik ve ilişki ortaya koymuştur. Obezite ile astım arasındaki ilişki temel olarak mekanik ve inflamatuvar teorilerle açıklanmaya çalışılmıştır. Eğer obeziteye bağlı sistemik inflamasyon astıma neden oluyorsa, henüz solunumsal semptomu olmayan obezlerde hava yolu inflamasyonunun artışının tespiti inflamatuvar teoriyi destekleyebilir. Bu çalışmada bu hipotezi araştırmak amacıyla solunumsal semptomu olmayan obez kişilerin kanda CRP, yoğunlaştırılmış soluk havası örneklerinde IL-6, LTB-4 ve NO gibi inflamatuvar belirteç değerleri normal kilolu kişilerle karşılaştırılarak, asemptomatik obez kişilerde hava yolu inflamasyonunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmada, sistemik inflamasyonu değerlendirmek amacıyla serum örneklerinde CRP düzeyi çalışıldı. Hava yolu inflamasyonunu değerlendirmek amacıyla EBC’de LTB-4, NO ve IL-6 çalışılmıştır. Yapılan istatistiksel değerlendirmede sistemik inflamasyonun göstergesi olarak serum CRP düzeyleri obez grupta nonobez gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Çalışmamızda havayolu inflamasyonunun gösterilmesi amacı ile EBC’de çalışılan IL-6, LTB-4 ve NO düzeylerinin obez ve nonobez grup arasında farklılık göstermediği tespit edildi.

CRP sistemik inflamasyonun göstergesi olarak kullanılan güvenilir bir parametredir. Karaciğer fonksiyonu normal olan kişilerde CRP serum düzeyi, inflamatuvar aktivasyonu göstermektedir. Serumdaki konsantrasyonu, IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyeleri ile ilişkilidir (44). Diğer sistemik inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi, obeziteye bağlı sistemik inflamasyonda da CRP düzeyleri yükselmektedir. Obezlerde sistemik inflamasyonun belirtisi olarak CRP yüksekliği gösterilmiş çalışmalar bulunmaktadır. Festa ve ark.’nın yapmış olduğu yağ dokusu ile kronik inflamasyon biyobelirteç ilişkisinin araştırıldığı geniş çaplı çalışmada (n:1559) BMI ile CRP yüksekliği arasında belirgin ilişki saptanmıştır (94). Saijo Y ve ark.’nın yaptığı 116 Asyalı üzerindeki araştırmada obezite ve CRP arasında ilişki gösterilmiştir (96). Sutherland ve ark.’nın yapmış olduğu çalışmada da astımlı obez ve astımlı obez olmayan hastalar arasında CRP yüksekliği açısından anlamlı farklılıklar saptanmıştır (101). Çalışmamızda obezitenin sistemik inflmasyona

etkisini göstermek amacı ile serum CRP değerleri ölçüldü. CRP düzeyleri obez grupta anlamlı derecede daha yüksek tespit edildi ( $p<0,001$ ). Çalışma sonucu diğer çalışmalarla uyumlu bulundu. Bu bulgu, daha önce gösterildiği gibi CRP'nin tek başına ek hastalığı olmayan bireylerde obezitenin sistemik inflamasyonu göstermede değerli bir tetkik olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda solunumsal semptomu bulunmayan olgular incelenmiş olup, amaç sistemik inflamasyonun gösterilmesi ve sistemik inflamasyonun hava yolu inflamasyonu ile olan ilişkisinin incelenmesidir. Literatürle uygun olarak bizim çalışmamızda da CRP değerlerinde obezlerle nonobezler arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır.

NO inflamatuvar hücrelerden açığa çıkar. Sitokinler aracılığı ile iNOS aktive olurken yüksek konsantrasyonda NO sentezlenir. Ortamda bulunan yüksek düzeyde NO'nun CD4 lenfositlerin Th2 olarak farklılaşmasına neden olur. Bu da inflamasyonda önemli rol oynar. Astımlı hastalarda bronş biyopsilerinde inflamasyon olan bölgelerde epitelyumda iNOS ekspresyonunun olduğu ve astımda inflamasyon ile soluk havasındaki NO arasında ilişki olduğunu göstermiştir (69). Havayolu inflamasyonun ölçümünde, inflamasyonda yer alan hücrelerin salgıladığı mediyatörlerin düzeyinin belirlenmesi kullanılmaktadır. Astımlı hastalarda havayolu inflamasyonunda eozinofilik inflamasyon baskın rol almaktadır. Eozinofilik inflamasyonda solunum yollarında NO düzeylerinde artış olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan balgam ve biyopsi örneklerinde eozinofilik inflamasyon ile yoğunlaştırılmış soluk havasında NO düzeyleri arasında kuvvetli birliktelik saptanmıştır (85). Sutherland ve ark.'nın yapmış olduğu 79 hastanın dahil edildiği çalışmada ; obez astımlı (n:20), nonobez astımlı (n:19) , astımlı olmayan obez (n:20), astımlı olmayan nonobez (n:20) olgu değerlendirilmiş, balgam hücre sayımı, yoğunlaştırılmış soluk havasında NO düzeyi ve yine balgam örneklerinde ve kanda inflamatuvar mediyatörler ölçülerek karşılaştırılmıştır. Astımlı grupla karşılaştırılınca yoğunlaştırılmış soluk havasında NO düzeyi astımlı olmayanlara göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Balgam hücre sayımında astımlı grupta eozinofil sayısı yüksek saptanırken, astımlı ve astımlı olmayan obezler arasında farklılık izlenmemiştir. Balgam incelemesinde nötrofil sayısında astımlı ve astımlı olmayan grup arasında farklılık izlenmemiştir. İnflamatuvar biyobelirteçlerin kan ve balgam incelemesinde IL-4, IL-6, CRP ve leptin düzeyleri obezlerde obez olmayanlara göre yüksek saptanmıştır. CRP düzeyleri astımlılarda astımlı olmayanlara göre yüksek

sonuçlanmıştır. Astımlı olmayan obez hastalarda anlamlı biyobelirteç yüksekliği saptanmamıştır. Çalışma sonunda obeziteye bağlı gelişen sistemik inflamasyon ile hava yolu inflamasyonu arasında ilişki saptanmamıştır (100). Leung ve ark.'nın yapmış olduğu obezite ve hava yolu inflamasyonu ilişkisinin değerlendirildiği çalışmada; 93 astımlı ve 23 astımlı olmayan çocuk çalışmaya dahil edilmiştir. Astımlı hastalardan 22'si obez sınıfta olup, yoğunlaştırılmış soluk havasında bakılan NO düzeyi arasında astımlı çocuklarla astımlı olmayanlar arasında anlamlı farklılık saptanırken, astımlı obez ve obez olmayan çocuklar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir (101). Farah CS ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada da astımlı obezlerde astım kontrolünün inflamasyon ve mekanik etkilerden bağımsız olarak zorlaştığını göstermişlerdir. Kırkdokuz astımlı hastada yapılan çalışmada, hastalara 3 aylık yüksek doz inhaler steroid tedavisi uygulanmış, tedavi öncesi ve sonrası astım kontrol testi yapılmış, EBC'de NO düzeyi bakılmış ve çalışma sonunda obez astımlılar ile nonobezler arasında EBC'de NO düzeyi açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir (102). Mc Lachlan ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada obezlerle nonobezler arasında hava yolu inflamasyonu ve hava yolu obstrüksiyonu karşılaştırılmıştır. Hastalara solunum anketi uygulanmış, bronkodilatatör duyarlılığı değerlendirilmiş, SFT yapılmış ve EBC'de NO düzeyi araştırılmıştır. Çalışma sonunda bayanlarda obezite ile hava yolu obstrüksiyonu arasında ilişki saptanırken, aynı ilişki erkeklerde saptanmamıştır. Hava yolu inflamasyonunun göstergesi olarak bakılan EBC'de NO düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (103). Kattan M. ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada 386 adolosan çalışmaya alınmıştır. Bir yıllık takipte her 6 haftada bir EBC'de NO düzeyi bakılmış, solunum foksiyon testi yapılmış, astım semptomları sorgulanmış, kan eozinofil, adiponektin, TNF-a, IL-6, leptin CRP düzeyleri bakılmıştır. Çalışma sonunda obezite ile serum eozinofil düzeyi ve EBC'de NO düzeyi arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Obezlerde gelişen hava yolu inflamasyonunun eozinofilik inflamasyondan bağımsız olabileceği düşünülmüştür (104). Bizim çalışmamızda obez grupla nonobezler karşılaştırıldığında EBC'de NO düzeyleri arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir (p=0,226). Bu bulgu literatürdeki daha önceki bir çok çalışma ile uyumlu görülmektedir. NO düzeyinin eozinofilik inflamasyonu gösterdiği bir çok çalışmada gösterilmiştir. Hipotezimizde obezite ile ilişkili hava yolu inflamasyonunun, henüz astım semptomları gelişmeden bile var olabileceği düşünüldü. NO düzeylerinde

farklılık saptanmadığı göz önünde bulundurulacak olursa, solunumsal açıdan asemptomatik obezlerde görülebilecek olası hava yolu inflamasyonunun eozinofillerden bağımsız mekanizmalarla ortaya çıktığı düşünülebilir.

LTB-4 proinflamatuvar bir mediyatör olup lökositlerin adezyonu, migrasyonu ve kemotaksisinde rol oynar. Astımda meydana gelen inflamasyonda eozinofillerin başlıca rol oynadığı düşünülse de, yapılan bazı çalışmalarda nötrofil hakimiyeti de gösterilmiştir. Özellikle nötrofilik inflamasyonun yüksek inhaler steroid ihtiyacı duyulan ‘zor astım’ diye tanımlanan olgularda daha baskın olduğu düşünülmektedir (82,88). Nötrofilik inflamasyonun baskın olduğu gösterilen bronş lavaj ve biyopsi örneklerinin incelendiği astımlı hasta çalışmaları mevcuttur. Yapılan bir çalışmada yüksek doz steroid bağımlı ciddi astımlı 14 hastadan alınan bronş lavaj ile hafif astımlı bireylerin bronş lavaj örnekleri karşılaştırılınca iki kat fazla nötrofil bulunduğu gözlenmiştir. Biyopsi çalışmaları da bu sonuçla uyumlu bulunmuş ve bu hastalarda LTB-4 düzeyi yüksek saptanmıştır. LTB-4 düzeyinin nötrofilik inflamasyonun göstergesi olduğu düşünülmektedir (66). Obez astımlı hastaların tedavisinin zor olduğu düşünülürse, obezitenin neden olduğu sistemik inflamasyonla hava yolu inflamasyonunun karşılaştırmasında nötrofilik inflamasyonun olabileceği gözardı edilmemelidir. Leung ve ark.’nın yapmış olduğu obezite ve hava yolu inflamasyonu ilişkisinin değerlendirildiği çalışmada 93 astımlı ve 23 astımlı olmayan çocuk çalışmaya dahil edilmiştir. Astımlı hastaların 22’si obez olarak sınıflandırılmıştır. Yoğunlaştırılmış soluk havasında bakılan LTB-4 düzeyi, astımlı çocuklarla astımlı olmayanlar arasında anlamlı farklı iken, astımlı obez ve obez olmayan astımlı çocuklar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir (101). Çalışmamızda obezitenin neden olduğu sistemik inflamasyonun hava yolu inflamasyonu ile olan ilişkisinin değerlendirilmesinde EBC’de LTB-4 düzeyi bakıldı. Obez ile nonobez grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi ( $p=0,231$ ). LTB-4 düzeyinin nötrofilik inflamasyonun göstergesi olduğu konusunda yaygın bir görüş vardır. Bu bulgular dikkate alındığında, solunumsal açıdan asemptomatik obez bireylerde var olabileceği düşünülen hava yolu inflamasyonunun nötrofilik inflamasyondan bağımsız mekanizmalarla ortaya çıktığı düşünülmektedir.

IL-6 vücutta bir çok hücreden salınan proinflamatuvar bir sitokindir (43). IL-6’nın ekspresyonu, yağ dokusundaki  $\beta_2$  ve  $\beta_3$  adrenerjik reseptörler yoluyla

katekolaminler tarafından stimüle edilir (28). Özellikle obezitenin neden olduğu sistemik inflamasyonun göstergesinde IL-6 yüksekliği birçok çalışmada gösterilmiştir. Rexrode ve ark. BMI ile IL-6 düzeyleri arasında pozitif ilişkili bulmuştur (97). Diğer bir çalışmada, Park ve ark. IL-6 düzeyinin obezitenin tüm indeksleri ile korele olduğunu saptamışlardır (98). Cartier ve ark.'da, IL-6'nın visceral adipositlerle olan ilişkisini göstermişlerdir (99). Sutherland ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ise obez astımlılarda IL6 seviyesi nonobez astımlılardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (100). Hava yolu inflamasyonunda Th2 hücreleri üzerinden salgılanan IL-6 ve diğer mediyatörlerin rolü bilinmektedir (60,61). IL-6 obezitenin neden olduğu sistemik inflamasyonun hava yolu inflamasyonu ile olan ilişkisinin değerlendirilmesinde EBC'de baktığımız diğer bir parametreydi. Çalışmamızda obez ve nonobez gruplar arasında IL-6 düzeyi açısından anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,624$ ). Literatürde bizim çalışmamıza benzer araştırmalar daha önce olmadığından sonuçlarımız karşılaştırılamamıştır. Obezlerde sistemik inflamasyonun önemli bir ögesi olan IL-6'nın olası hava yolu inflamasyonundaki rolünü ortaya koyacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Obezite ile birlikte astım insidansında artış olduğunu gösteren çalışmalar olmasına rağmen, obezite ile hava yolu inflamasyonu arasındaki ilişki kesin bilinmemektedir. Obezitenin hava yolu inflamasyonuna yol açtığı hipotezine rağmen literatürde bu hipotezi desteklemeyen çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda obezite ve hava yolu inflamasyonu arasındaki ilişki araştırılırken seçilen hasta grupları genellikle obez astımlı ile nonobez astımlı hastalardan oluşmaktadır. Bu çalışmada farklı olarak solunumsal semptomu olmayan obez ve normal kilolu olgular değerlendirilmiş ve solunumsal semptomlar ortaya çıkmadan bile obezitenin hava yolu inflamasyonuna neden olabileceğinin gösterilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda hava yolu inflamasyonu göstergesi olarak yoğunlaştırılmış soluk havasında biyobelirteçler değerlendirilmiştir. Obezitenin neden olduğu havayolu inflamasyon mekanizması tam bilinmemekle birlikte, eozinofilik ve nötrofilik inflamasyonun belirteçleri olarak sırasıyla NO ve LTB-4, obezitenin sistemik inflamasyon belirteci olarak ise IL-6 düzeyleri yoğunlaştırılmış soluk havasında bakılmıştır. Çalışmamızda da obez ve nonobez guruplar arasında hava yolu

inflamasyon belirteçleri açısından farklılık izlenmemiştir. Bu bulgular obezite astım ilişkisini açıklamak üzere öne sürülen inflamatuvar mekanizma hipotezini desteklememiştir.

Sonuç olarak obezlerde astım insidansının artış gösterdiği bilinse de mekanizması net açıklanamamaktadır. Patogenezde ortak inflamatuvar hücreler ve sitokinlerin rol aldığı düşünülmekte olup çalışmalar daha çok bu yöndedir ancak literatürde bu hipotezi destekleyen henüz sağlam kanıtlar bulunmamaktadır. Obezite ve hava yolu inflamasyonu ilişkisini açıklamak için daha geniş çaplı, özellikle yağ dokusundan salgılanan adipokinlerin inflamasyondan bağımsız direkt hava yoluna etkisini araştıran ve astım-obezite ilişkisinde rol oynayabilecek ortak kalıtsal faktörlerinde göz önünde tutulduğu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



## 6. KAYNAKLAR

- 1- WHO global infobase: data on overweight and obesity, mean BMI, healthy diets and physical inactivity. WHO Bulletin, Mart 2011.
- 2- Chen Y , Rennie D, Cormier Y, Dosman J. Sex specificity of asthma associated with objectively measured body mass index and waist circumference. Chest 2005; 128: 3048-54.
- 3- King GG, Brown NJ, Diba C, Thorpe CW, Munoz P, Marks GB ve ark. The effects of body weight on airway calibre. Eur Respir J 2005; 25: 896-901.
- 4- Krassas GE, Keleştimur F, Micic D, Tzotzas T, Konstandinidis T, Bougoulia M ve ark. Self-reported prevalence of obesity among 20,329 adults from large territories of Greece, Serbia and Turkey. Hormones (Athens) 2003 Jan- Mar; 2(1): 49-54.
- 5- Hatemi H, Turan N, Arık N, Yumuk V. Türkiye Obezite ve hipertansiyon taraması sonuçları (TOHTA). Endokrinolojide Yönelişler, 2002; 11 (1) ek: 1-16.
- 6- Satman I, Yılmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tutuncu Y, Sargin M, Dinccag N, Karsıdag K, Kalaca S, Ozcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care. 2002;25:1551-6.
- 7- Hatemi H, Yumuk V, Turan N, Arık N. Prevalence of overweight and obesity in Turkey. J of Metabolic Syndrome and Related Disorders. 2003; 1(4): 17-22.
- 8- WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, 3-5 June 1997.(Geneva: World Health Organisation, 1998 WHO / NUT / NCD / 98:1.
- 9- Pi-Sunyer FX. The Practical guide identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel. NIH Publication Nu.02-4084, Washington DC, 2002; s:1-77.
- 10- Harrison İç Hastalıkları Prensipleri 15. Edisyon Türkçe Baskı. 2004: 479-486.
- 11- Abaoğlu C, Aliksanyan V. Semptomdan Teşhise 10. Baskı İstanbul 2000: 991-1005.

- 12- Lukaski HC. Methods for the assesment of human body composition: Traditional and new. *Am J Clin Nutr* 1987;46:537-556.
- 13- Serter R. Obezite Atlası. 1. Baskı, Ankara: Karakter Color, 2004.
- 14- Taşan E. Obezitenin tanımı, değerlendirme yöntemleri ve epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1(37):1-4.
- 15- Caterson ID, Gill PT. Obesity: epidemiology and possible prevention. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 16:595-610
- 16- Lissner L, Johansson SE, Qvist J, Rössner S, Wolk A. Social mapping of the obesity epidemic in Sweden. *International Journal of Obesity* 2000; 24:801-805
- 17- Heitmann BL. Ten years trend in overweight and obesity among Danish men and women 30-60 years. *International Journal of Obesity* 2000; 24:1347-1352
- 18- Molarius A, Seidell JC Sans S, Tuomilehto J, Kuulasmaa K. Educational level, relative body weight and changes in their association over 10 tears: An International Perspective From the WHO MONICA Project. *American Journal of Public Health* 2000; 90:1260-1268.
- 19- Sansoy V, Onat A. Türk erişkinlerde obezite, abdominal obezite, belirleyicileri ve sonuçları. *TEKHARF* 2007. <http://tekharf.org/images/bolum8.pdf> (erişim tarihi:02.01.2008)
- 20-Koenig SM, MD. Pulmonary Complications of Obesity. *Am J Med Sci* 2001; 321(4):249-279
- 21-Fishman's Pulmonary Disease and Disorders. Third Edition 1998. Volume 2: 1555-1558.
- 22-Maiola C, Mohamed EI, Carbonelli MG. Body Composition and Respiratory Function. *Acta Diabetol* 2003; 40:S32-S3
- 23-Lotti P, Gigliotti F, Tesi F, Stendardi L, Grazzini M, Duranti R, Scano G. Respiratory Muscles and Dyspnea in Obese Nonsmoking Subjects. *Lung* 2005; 183:311-32

- 24-Collins LC, MD, FCCP; Hoberty PD, EdD, RRT; Walker JF, EdD, RRT; Fletcher EC, MD, FCCP; Peiris AN, MD. The Effect of Body Fat Distribution on Pulmonary Function Tests. *Chest* 1995; 107:1298-1302.
- 25- Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, Tredici S, Pedoti A, Lissoni A, Gattinoni L. The Effects of Body Mass on Lung Volumes, Respiratory Mechanics, and Gas Exchange During General Anesthesia. *Anesth Analg* 1998; 87:654-60.
- 26- Sahebji H, MD, FCCP; and Gartside PS, PhD. Pulmonary Function in Obese Subjects With a Normal FEV1/FVC Ratio. *Chest* 1996; 110:1425-29.
- 27- Sahebji H, MD, FCCP. Dyspnea in Obese Healthy Men. *Chest* 1998; 114:1373- 1377.
- 28- Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Cardoso Alonso-Vale MI, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr* 2007; 83(5 Suppl): S192-203
- 29- Pitt HA. Hepato-pancreato-biliary fat: the good, the bad and the ugly. *HPB (Oxford)* 2007; 9(2): 92-97.
- 30- Trayhurn P. Endocrine and signaling role of adipose tissue: new perspectives on fat. *Acta Physiol Scand* 2005 Aug; 184(4): 285-93.
- 31- Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004 Sep; 92(3): 347-55.
- 32- Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherrer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes* 2007 Apr; 56(4): 1010-3.
- 33- Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Mar; 92(3): 1023-33.
- 34- Manco M, Fernandez-Real JM, Equitani F, Vendrell J, Valera Mora ME, Nanni G et al. Effect of massive weight loss on inflammatory adipocytokines and the innate immune system in morbidly obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Feb; 92(2): 483-90.

- 35- Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab* 2008 Feb; 34(1):2-11.
- 36-Sánchez-Margalet V, Martín-Romero C, Santos-Alvarez J, Goberna R, Najib S, Gonzalez-Yanes C. Role of leptin as an immunomodulator of blood mononuclear cells: mechanisms of action. *Clin Exp Immunol* 2003 Jul;133(1): 11-9.
- 37-Conus S, Bruno A, Simon HU. Leptin is an eosinophil survival factor. *J Allergy Clin Immunol* 2005 Dec; 116(6): 1228-34.
- 38-Mancuso P, Gottschalk A, Phare SM, Peters-Golden M, Lukacs NW, Huffnagle GB. Leptin-deficient mice exhibit impaired host defence in gram-negative pneumonia. *J Immunol.* 2002;168:4018-24.
- 39-Shore SA, Schwartzmann IN, Mallema MS, Flynt L. Effect of leptin on allergic airway responses in mice. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:103-9.
- 40-Abbas KA, Lichtman AH. (2007) Temel İmmünoloji: İmmün Sistemin İşlev ve Bozuklukları. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık.
- 41-Musani AI, Pascual RM, Peters SP. Asthma. Adelman DC, Casale TB, Corren J, editörler. *Manual of Allergy and Immunology.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 2002.
- 42-Morahan G, Huang D, Wu M, Holt BJ, White GP, Kendall GE. Association of IL-12b promoter polymorphism with severity of atopic and non-atopic asthma in children. *Lancet.* 2002;360:455-9.
- 43-Johnston RA, Schwartzman IN, Shore SA. Macrophage inflammatory protein- 2 levels are associated with changes in serum leptin concentrations following ozone-induced airway inflammation. *Chest.* 2003;123:369-70.
- 44-Gumusdis G, Doganavsargil E. *Klinik Romatoloji* 1999, syf:148.
- 45-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* 1999; 99: 2221-2.
- 46-Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated Creactive

- protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999; 282: 2131-5.
- 47-Das UN, Fanrs MD. Is obesity inflammatory condition?. *Nutrition* 2001; 17: 953-66.
- 48-Weiss ST, Shore SA. Obesity and asthma: direction for research. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:963-8.
- 49- Chen Y, Dales R, Krewski D. Increased effect of smoking and obesity on asthma among female Canadians: The National Population Health Survey 1994-1995. *Am J Epidemiol*. 1999;150:255-62.
- 50-Chen Y, Robert Dales, Mei Tang And Daniel Krewski. Obesity may increase the incidence of asthma in women but not in men: longitudinal observations from the Canadian National Population Health Surveys. *Am J Epidemiol*. 2002;155:191-7.
- 51-Joung A, Son M, Choi I, Koh Y. High body mass index is associated with wheezing among older adults living in high–altitude in Korea. *J Korean Med Sci*. 2002; 17: 479-82
- 52-Beuther D, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:112-9.
- 53-Camargo CA, Weiss ST, Zhang S. Prospective study of body mass index, weight change, risk of adult onset asthma in women. *Arch Intern Med*. 1999;159:150
- 54-Cardinale F, Benedictis FM, Muggeo V, Giordano P. Exhaled nitric oxide, total serum IgE and allergic sensitization in childhood asthma and allergic rhinitis. *Pediatr Allergy and Immunol*. 2005;16:236-42.
- 55-Shore SA, Fredberg JJ. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:925-7.
- 56-Nystad W, Meyer HE, Nafsted P, Tverdal A, Engeland A. BMI in relation to adult asthma among 135.000 Norwegian men and women. *Am J Epidemiol*. 2004;160:969-76.
- 57-Tanitisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: Obesity and asthma. *Thorax*. 2001;56:64-74.

- 58-Del-Rio-Navarro BE, Fanghanel G, Berber A. The relationship between asthma symptoms and anthropometric markers of overweight in a Hispanic population. *J Investig Allergy Clin Immunol*. 2003;13:118-23.
- 59-Olin AC, Alving K, Toren L. Exhaled nitric oxide: relation to sensitization and respiratory symptoms. *Clin Esp Allergy*. 2004;34:221-6.
- 60-Global Initiative For Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. National Institute Of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. Revised 2006.
- 61-Türktaş H (editör). Astım patogenezi. 2. Baskı. Bozkır Matbacılık; Ankara, 1996.
- 62-Oğuzülgen İK. Hava yolu hastalıklarında ekspirasyon havasındaki inflamasyon göstergeleri. *Toraks Dergisi*. 2000;1:65-70.
- 63-Lim S, Jatakanon A. Exhaled nitric oxide in comparison with other markers of inflammation in asthma. *Eur Respir Rev* 1999;9:227-30.
- 64-Pentland AP. Arachidonic Acid Metabolism. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM. *Dermatology In General Medicine*. McGraw Hill Company, 1998: 432- 441.
- 65-Mungan, D. Astma tedavisinde lökotrien sentez inhibitörleri & reseptör antagonistleri. *Tbc & Toraks Dergisi* 1999; 47: Ek 1: 5-15.
- 66-Wenzel SE, Szeffler SJ, Leung DY, Sloan SI, Rex MD, Martin RJ. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 ;156(3 Pt 1):737-43.
- 67-Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL, Chu HW. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Sep;160(3):1001-8
- 68-Barnes PJ. Against the Dutch hypothesis: asthma and chronic obstructive pulmonary disease are distinct diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 240–43.

- 69-Oğuzülgen İK, Turктаş H, Levent E ve ark. Akut astma atağındaki hastalarda ekshale nitrik oksit ölçümü. *Tuberküloz ve Toraks Dergisi*. 1999;47:259-64.
- 70-. Turktas H, Levent E, Oguzulgen IK ve ark. Effects of inhaled budesonide and nedocromil sodium on exhaled nitric oxide levels in mild asthmatic patients. *Gazi Med J* 1998;4:167-71.
- 71- Ignarro LJ, Byrns RE, Buga GM et all. Endothelium-derived relaxing factor from pulmonary artery and vein possesses pharmacologic and chemical properties identical to those of nitric oxide radical, *Circ Res* 1987; 61(6): 66-79.
- 72- Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG et all. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem Biophys Res Commun*. 1991;181(2):852-7.
- 73- Louis R, Lau LC, Bron AO et all. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:9-16.
- 74- Kharitonov SA. Exhaled nitric oxide and carbon monoxide in asthma. *Eur Respir Rev*. 1999;68:212-18.
- 75- Payne D. Nitric oxide in allergic airway inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:133-7.
- 76- Van Den Toorn LM, Prins JB, Overbeck SE et all. Adoloscents in clinical remission of atopic asthma have elevated exhaled nitric oxide levels and bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:953-57
- 77- Gratziou CK, Lignos M, Dassiou M et all. Influence of atopy on exhaled nitric oxide in patients with stable asthma and rhinitis. *Eur Respir J* 1999;14:897-901.
- 78- Ho L, Wood FT, Robson A et all. Atopy influences exhaled nitric oxide levels in adult asthmatics. *Chest* 2000;118:1327-31.
- 79- Hansell DM. Diseases of the airways. In: Armstrong P, Wilson AG, Dee P, Hansell DM. *Imaging of the diseases of the chest*. 3rd ed. London: Mosby 2000;16: 893-948
- 80-S.Çelikel.G. Karayaka,A.F.Kalyoncu. *Astım Allerji İmmünoloji* 2008;6(3):167-175

81-Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL ve ark. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1001-8.

82-Berry M, Hargadon B, Morgan A ve ark. Alveolar nitric oxide in adults with asthma: Evidence of distal inflammation in refractory asthma. *Eur Respir J* 2005;25:986-91.

83-Zacharasiewicz A, Wilson N, Lex C, (Suppl) Clinical use of noninvasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1077-82.

84-Green RH, Brightling CE, McKenna S ve ark. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: A randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1715-21.

85-Smith AD, Cowan JO, Brassett KP ve ark. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005;352:2163-73.

86-Green RH, Brightling CE, Woltmann G ve ark. Analysis of induced sputum in adults with asthma: Identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002;57:875-9.

87-Haldar P, Pavord ID. Noneosinophilic asthma: A distinct clinical and pathologic phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1043-52.

88-Sur S, Crotty TB, Kephart GM ve ark. Sudden-onset fatal asthma-a distinct entity with few eosinophils and relatively more neutrophils in the airway submucosa? *Am Rev Respir Dis* 1993;148:713-9.

89-Miranda C, Busacker A, Balzar S ve ark. Distinguishing severe asthma phenotypes: Role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:101-8.

90-Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ. Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet* 1999;353:2213-4.

91-Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:897-909



- 92- Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:661–666.
- 93- Soyer Ö.U. Kalaycı Ö. Astım ve Obezite, Hacettepe Tıp dergisi, sayı:4, 2007 cilt:38:194-198
- 94- Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, et al. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomized controlled study. *BMJ* 2000;320:827-32
- 95- Festa A, D'Agostino R Jr, Williams K, Karter AJ, Mayer-Davis EJ, Tracy RP, Haffner SM. The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1407–1415.
- 96- Saijo Y, Kiyota N, Kawasaki Y, Miyazaki Y, Kashimura J, Fukuda M, Kishi R. Relationship between C-reactive protein and visceral adipose tissue in healthy Japanese subjects *Diabetes Obes Metab*. 2004 Jul; 6(4):249-58
- 97- Rexrode KM, Pradhan A, Manson JE, Buring JE, Ridker PM. Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women. *Ann Epidemiol* 2003 Nov; 13(10): 674-82.
- 98- Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF- $\alpha$  and IL-6. *Diabetes Res Clin Prac* 2005 Jul; 69(1): 29-35.
- 99- Cartier A, Lemieux I, Ameras N, Tremblay A, Bergeron J, Despres JP. Visceral obesity and plasma glucose-insulin homeostasis: contributions of IL-6 and TNF- $\alpha$  in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Mar 4; [Epub ahead of print] PMID: 18319319
- 100- Sutherland T, Cowan O. The Association between Obesity and Asthma Interactions between Systemic and Airway Inflammation. *The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008 Jun. vol 178:469-475
- 101- Leung TF, Li CY. The relation between obesity and asthmatic airway inflammation. *pediatric allergy immunol* 2004 ; 15: 344-350
- 102- Farah CS, Kermode JA, Downie SR. Obesity is a determinant of asthma control. Independent of inflammation and lung mechanics. *Chest* 2011; 140:659-66

103- McLachlan CR, Poulton R, Car G et al. Adiposity , astma, and airway inflammation. *J.Allergy Cli. Immunol.* 2007 ;119:643-9

104- Kattan M, kumar R, Bloomberg GR et al. Astma kontrol, adiposity, and adipokines among innert-ciyt adolescents.*J.Allergy Clin. Immunol.* 2010;125:584-92