

**T.C**

**TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SERUM GHRELİN, OBESTATİN DÜZEYLERİ VE  
GHRELİN/OBESTATİN ORANININ ASTIM İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Hazırlayan**

**Dr. Deniz KIZILIRMAK**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Bülent BOZKURT**

**Kasım 2014-Ankara**



**T.C**

**TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SERUM GHRELİN, OBESTATİN DÜZEYLERİ VE  
GHRELİN/OBESTATİN ORANININ ASTIM İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Hazırlayan**

**Dr. Deniz KIZILIRMAK**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Bülent BOZKURT**

**Kasım 2014-Ankara**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, her konuda desteğini hissettiğim tez danışmanım ve anabilim dalı başkanımız saygıdeğer hocam Doç. Dr. Bülent Bozkurt'a,

Göğüs Hastalıkları eğitimimde çok önemli yeri olan; hekimlik yaklaşımları ve davranışları ile her zaman örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Zeki Yıldırım'a

Uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren, eğitimde emeğini hiç esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Duygu Özol'a,

Asistanlığımın son zamanlarında tanıma, tecrübelerinden faydalanma şansı yakaladığım değerli hocam Prof. Dr. Ramazan Demir ve Uzm. Dr. Sema Demir'e,

Laboratuvar aşamasındaki yardımlarından dolayı Biyokimya A.B.D öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Tuğrul Çelik'e,

Tezimin hazırlanış aşamasında yardımlarını esirgemeyen çalışkan SFT teknisyenimiz Hanife Bal'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım hekim arkadaşlarıma ve tüm hastane personeline,

Hayatımın her döneminini varlıklarıyla güzelleştiren; sevgilerini ve desteklerini her zaman hissettiğim anneme, babama ve kardeşime en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Dr. Deniz Kızılırmak

## ÖZET

### GİRİŞ

Astım nöbetler halinde hava yolu darlığı ile seyreden kronik bir akciğer hastalığıdır. Obezite astım için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Ancak obezitenin astım gelişimini nasıl artırdığı net olarak bilinmemektedir. Obezite ilişkili hormonların astım gelişiminde rol alabileceği düşünülmektedir.

Ghrelin; açlıkta ve zayıflarda düzeyi yüksek olup, yemek yeme ve kilo almayla düşen obezite ilişkili bir hormondur. Obestatinin ise gastrointestinal etkileri ghrelince zıt olarak bulunmuş; tüm fizyolojik fonksiyonları net olarak açıklanamamıştır. Bu çalışmada ghrelin, obestatin düzeyleri ve ghrelin/obestatin oranının obeziteden bağımsız olarak astım varlığı ve şiddeti ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde Eylül 2014-Ocak 2015 tarihleri arasında stabil persistan astım ile takip edilen 51 hasta ve kontrol grubu olarak 36 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Sistemik inflamatuvar, endokrinolojik ve metabolik hastalığı olanlar, 10 paket/yıldan uzun sigara öyküsü bulunanlar ve son 3 ay içerisinde astım atağı geçirenler çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm olgulara solunum fonksiyon testi yapıldı. Astımlı hasta grubuna ayrıca deri prick testi, astım kontrol testi ve astım kontrol ölçeği anketi uygulandı. Astımlı hastalar ve kontrol grubu; ghrelin, obestatin düzeyleri ve ghrelin/obestatin oranı açısından karşılaştırıldı. Hastalar ayrıca hemogram parametreleri, inflamatuvar belirteçler ve insülin direnci açısından değerlendirildi. Astımlı hastalar deri prick testi pozitifliği açısından karşılaştırıldı.

## BULGULAR

Astımlı hastalar ile kontrol grubu cinsiyet dağılımı, yaş ortalaması, vücut kitle indeksi, bel çevresi uzunluğu açısından benzerdi. Astımlı hastalar kontrol gruba göre daha kısaydı. Allerjik astımlı hastalar, allerji saptanmayanlara göre daha kısaydı.

Astımlı hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ghrelin, obestatin düzeyleri ve ghrelin/obestatin oranı açısından fark saptanmadı. Astımlı hastalarda kontrol grubuna göre hemoglobin daha düşük, lökosit ve nötrofil ise daha yüksekti. Trombosit sayısı iki grup arasında benzerdi.

Nötrofil/lenfosit oranı astımlı hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulundu. RDW astımlı hastalarda anlamlı olarak yüksekti. PDW ve MPW değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Total IgE düzeyi açısından astımlı hastalar ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. CRP düzeyi ortalaması astımlılarda anlamlı olarak yüksekti. Astımlı hastalarda sağlıklı gruba göre HOMA indeksi anlamlı olarak yüksekti. Ancak astım kontrol düzeyi ile CRP düzeyi ve HOMA indeksi arasında anlamlı ilişki gösterilemedi.

Deri prick testi sonucunda aeroallerjen duyarlılığı saptanmayan 32 ve deri prick testi pozitifliği olan 19 hasta da kendi içerisinde karşılaştırıldığında; ghrelin, obestatin düzeyleri ve ghrelin/obestatin oranı açısından iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi. Ayrıca allerjik ve allerjik olmayan gruplar arasında hemogram parametreleri ve inflamatuvar parametreler açısından anlamlı fark saptanmadı.

Kadınlar ve erkekler arasında astım kontrolü açısından fark saptanmadı. Ghrelin düzeyi açısından erkekler ve kadınlar arasında anlamlı fark yoktu. Kadınlarda obestatin düzeyi anlamlı olarak daha düşük bulundu. Ghrelin/Obestatin oranı açısından kadınlar ve erkekler arasında anlamlı fark saptanmadı.

Olguların tümü vücut kitle indeksi açısından değerlendirildiğinde, ghrelin düzeyi ile vücut kitle indeksi arasında negatif korelasyon saptandı. Obestatin düzeyi, ghrelin/obestatin oranı açısından ise anlamlı korelasyon yoktu. Olgular HOMA indeksi açısından değerlendirildiğinde, ghrelin düzeyi ile HOMA indeksi arasında

negatif korelasyon vardı. Obestatin düzeyi, ghrelin/obestatin oranı açısından ise anlamlı korelasyon saptanmadı.

## **TARTIŞMA VE SONUÇ**

Ghrelin ve astım düzeyi ile ilgili çok az çalışma mevcut olup obestatin ile astım ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda stabil astımlı hastalarda ghrelin, obestatin düzeyleri ve ghrelin/obestatin oranı kontrol grubuyla benzer olarak bulundu. Bu konunun aydınlatılabilmesi için geniş hasta grupları içeren, astım fenotiplerini ve hava yolu inflamatuvar belirteçlerini araştıran ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Vücut kitle indeksi ve bel çevresi uzunluğu açısından benzer olmalarına rağmen astımlılarda nötrofil/lenfosit oranı, CRP düzeyi ve HOMA indeksi anlamlı olarak yüksek bulundu. Yapılan bazı çalışmalarda benzer olarak astım ve insülin direnci arasında ilişki gösterilirken; bazılarında anlamlı fark saptanmamıştır. Astımın neden olduğu sistemik inflamasyonun insülin direncini tetikleyebileceği gibi, inhaler kortikosteroid tedavisinin sistemik yan etkileri de insülin direncine neden olabilir. Bu durumun aydınlatılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** astım, ghrelin, obestatin, insülin direnci

## **ABSTRACT**

### **INTRODUCTION**

Asthma is a chronic lung disease characterized by airway obstruction episodes. Obesity was determined as an independent risk factor for asthma. However, how obesity progress the occurrence of asthma is not known well. Obesity related hormones are thought to play role in asthma.

Ghrelin is an obesity related hormone of which level is higher in hunger and weak people; lower in satiety and weight gaining. Obestatin's all physiological effects have not been clearly elucidated but gastrointestinal effects of obestatin is found as opposed to ghrelin. Relation of asthma presence and severity with ghrelin, obestatin levels and ghrelin/obestatin ratio independent of obesity was aimed to investigate in this study.

### **MATERIALS AND METHOD**

51 patients followed with stable persistent asthma in the Turgut Ozal University Hospital Pulmonary Diseases Polyclinic and 36 persons as healthy control group between September 2014 and January 2015 were included to the study. People with systemic inflammatory, endocrinologic and metabolic diseases, with smoking history over 10 pack/year and who had asthma exacerbation in the last 3 months were excluded from the study.

The Pulmonary function tests were performed in all cases. Skin prick test, asthma control test and asthma control questionnaire were applied to patients with asthma also. The control group and the patients with asthma were compared in terms of ghrelin, obestatin levels and ghrelin/obestatin ratio. The participants were also evaluated for hemogram parameters, inflammatory markers and insulin resistance. All Asthmatic patients were evaluated for skin prick test positivity.



## RESULTS

Mean of age, gender, body mass index, waist circumference length were similar in asthmatic patients and control group. The control group were taller than asthmatic group. Patients not detected allergy were taller than allergic asthmatic patients.

There were no significant differences in terms of ghrelin, obestatin levels and ghrelin/obestatin ratio between patients with asthma and control group. Hemoglobin levels were lower, neutrophil and leukocyte levels were higher in asthmatic patients compared with the control group.

Neutrophil/lymphocyte ratio was higher in asthmatic patients than the control group. RDW levels were higher in asthmatic patients. There were no significant differences in terms of PDW ve MPW levels between two groups. There were no significant difference between asthmatic patients and the control group in terms of total IgE levels. CRP levels were significantly higher in patients with asthma. HOMA score were significantly higher in patients with asthma. However, there were no significant differences in terms of CRP levels and HOMA score between asthma control degree.

32 asthmatic patients not detected aeroallergen sensitivity in the skin prick test results and 19 asthmatic patients detected aeroallergen sensitivity were compared in their own. There were no significant differences in terms of ghrelin, obestatin levels and ghrelin/obestation ratio between these groups. There were no significant differences between allergic and non-allergic groups in terms of hemogram parameters and inflammatory parameters also.

There were no significant differences between male and female patients in asthma control. Also there was no significant differences in terms of ghrelin levels among male and female patients. Obestatin levels were lower in females and ghrelin/obestatin ratio was similar.

At a glance to all patients, there were negative correlation between ghrelin levels and body mass index. There were no correlation on ghrelin levels and ghrelin/obestatin ratio with body mass index. There were negative correlation between HOMA score and ghrelin levels. Otherwise, correlation between obestatin levels and ghrelin/obestatin ratio were not found.

## CONCLUSIONS

While there are smaller amount of studies about relationship between ghrelin levels and asthma, there are no studies about relationship between asthma and obestatin levels. In our study, ghrelin, obestatin levels and ghrelin/obestatin ratio in asthmatic patients were similar with control group. New studies which contain large groups of patients, researching asthma phenotypes and airline inflammatory markers are needed.

Although they were similar in terms of body mass index and waist circumference length; HOMA score and CRP levels were significantly higher in patients with asthma. Some previous studies had been shown similar relationship between asthma and insulin resistance; but there were no significant differences in some other studies. Chronic inflammation in asthma and inhaler corticosteroid treatments may predispose to insulin resistance. Further studies are needed to clarify this case.

**Key Words:** asthma, ghrelin, obestatin, insulin resistance

**İÇİNDEKİLER**

	<b>Sayfa No:</b>
<b>ÖNSÖZ</b>	<b>i</b>
<b>ÖZET</b>	<b>ii</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>viii</b>
<b>TABLolar VE ŞEKİLLER</b>	<b>xiii</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b>	<b>xiv</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
<b>2.1. Astım</b>	<b>3</b>
<b>2.1.1. Tanım</b>	<b>3</b>
<b>2.1.2. Epidemiyoloji</b>	<b>4</b>
<b>2.1.3. Risk Faktörleri</b>	<b>4</b>
<b>2.1.3.1. Kişisel Faktörler</b>	<b>4</b>
<b>2.1.3.1.1. Genetik</b>	<b>4</b>
<b>2.1.3.1.2. Obezite</b>	<b>5</b>
<b>2.1.3.1.3. Cinsiyet</b>	<b>5</b>
<b>2.1.3.2. Çevresel Faktörler</b>	<b>6</b>
<b>2.1.3.2.1. Allerjenler</b>	<b>6</b>

2.1.3.2.2. İnfeksiyonlar	6
2.1.3.2.3. Mesleksel Duyarlaştırıcı Etkenler	7
2.1.3.2.4. Tütün/Sigara Kullanımı	7
2.1.3.2.5. Dış ve İç Ortam Hava Kirliliği	8
2.1.3.2.6. Diyet	8
2.1.4. Patogenez	9
2.1.4.1. Temel Özellikler	9
2.1.4.2. Fیزیopatoloji	10
2.1.5. Astım Tanısı	11
2.1.5.1. Semptomlar	11
2.1.5.2. Fizik Muayene	12
2.1.5.3. Solunum Fonksiyonlarının Ölçümü	12
2.1.5.3.1. Spirometrik İnceleme	13
2.1.5.3.2. PEF Ölçümü	14
2.1.5.4. Hava Yolu Duyarlılığının Ölçümü	14
2.1.5.5. İnflamatuvar Belirteçler	15
2.1.5.6. Allerjinin Değerlendirilmesi	15
2.1.5.7. Diğer Tetkikler	15
2.1.6. Astım Sınıflaması	16
2.1.6.1. Fenotip	16

2.1.6.2. Astım Kontrolü	16
2.1.6.3. Astım Ağırlığı	17
2.2. Obezite	18
2.2.1. Obeziteye Eşlik Eden Durumlar	19
2.2.1.1. Hipertansiyon	20
2.2.1.2. Koroner Arter Hastalığı ve İnme	20
2.2.1.3. Diyabetes Mellitus	20
2.2.1.4. Kanserler	21
2.2.1.5. Üreme Anormallikleri	21
2.2.1.6. Artrit	22
2.2.1.7. Alkolik Olmayan Steatohepatit	22
2.2.2. Obezitenin Astım Üzerine Etkileri	22
2.2.2.1. Obezitenin Mekanik Etkileri	23
2.2.2.2. Obezitenin İmmünolojik Etkileri	23
2.2.2.3. Obezitenin Genetik Etkileri	23
2.2.2.4. Obezitenin Cinsiyete Özel Etkileri	24
2.2.3. Obezite ve Atopi	24
2.3. İnsülin Direnci	25
2.3.1. Obezite ve İnsülin Direnci İlişkisi	25
2.3.2. İnsülin Direncinin Ölçülmesi	26

2.3.3. HOMA Modelinin Fizyolojik Temeli	26
2.3.4. HOMA Modelinin Genel Kullanımı	27
2.3.5. HOMA Formülü Hesaplanması	28
2.4. Ghrelin	28
2.4.1. Ghrelinin Doku Dağılımı	30
2.4.2. Biyokimyasal ve Fizyolojik Etkileri	30
2.4.2.1. Büyüme Hormonu Salınımına Etkileri	31
2.4.2.2. Cinsiyet ve Yaş ile İlişkisi	31
2.4.2.3. Enerji Dengesi ve İştah Üzerine Etkileri	31
2.4.2.4. Ghrelin ve Obezite	32
2.4.2.5. Ghrelin ve İnsülin Direnci	33
2.5. Obestatin	34
2.5.1. Obestatinin Doku Dağılımı	35
2.5.2. Biyokimyasal ve Fizyolojik Etkileri	36
2.5.2.1. Besin Alımı Üzerine Etkileri	36
2.5.2.2. Gastrointestinal Motilite Üzerine Etkileri	37
2.5.2.3. Enerji Dengesi Üzerine Etkileri	37
2.5.2.4. Obestatin ve Obezite	37
2.6. Ghrelin/Obestatin Oranı	38

<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>39</b>
<b>3.1. Çalışma Yöntemi</b>	<b>40</b>
<b>3.2. Vücut Kitle İndeksi</b>	<b>40</b>
<b>3.3. Astım Kontrol Testi</b>	<b>41</b>
<b>3.4. Astım Kontrol Ölçeği</b>	<b>41</b>
<b>3.5. Solunum Fonksiyon Testi</b>	<b>41</b>
<b>3.6. Deri Prick Testi</b>	<b>42</b>
<b>3.7. Biyokimyasal Analiz</b>	<b>42</b>
<b>3.8. İstatistiksel Değerlendirme</b>	<b>43</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>44</b>
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ</b>	<b>54</b>
<b>6. KAYNAKLAR</b>	<b>61</b>

**TABLolar VE ŞEKİLLER**

		<b>Sayfa No:</b>
<b>Tablo 1</b>	<b>Astım ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Verileri</b>	<b>45</b>
<b>Tablo 2</b>	<b>Allerjik ve Non-allerjik Grupların Sosyodemografik Verileri</b>	<b>45</b>
<b>Tablo 3</b>	<b>Astım ve Kontrol Gruplarının Laboratuvar Sonuçları</b>	<b>47</b>
<b>Tablo 4</b>	<b>Allerjik ve Non-allerjik Grupların Laboratuvar Sonuçları</b>	<b>51</b>
<b>Şekil 1</b>	<b>Dünya Sağlık Örgütü Obezite Sınıflaması</b>	<b>15</b>
<b>Şekil 2</b>	<b>Astım ve Kontrol Gruplarının HOMA İndeksi Grafiği</b>	<b>47</b>
<b>Şekil 3</b>	<b>Allerjik ve Non-allerjik Grupların HOMA İndeksi Grafiği</b>	<b>50</b>



**SİMGELER VE KISALTMALAR**

ACQ:	Astım Kontrol Ölçeği
ACT:	Astım Kontrol Testi
AGRP:	Aguoti related peptid
ARC:	Arkuat nukleus
cAMP:	Siklik adenzin mono fosfat
CPAP:	Devamlı pozitif havayolu basıncı
CRP:	C reaktif protein
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
FEF 25-75:	Vital kapasitenin %25-75'i arasındaki zorlu ekspiratuvar akım
FeNO:	Fraksiyone ekshale nitrik oksit
FEV1:	Zorlu ekspiratuvar volüm 1. saniye
FVC:	Zorlu vital kapasite
GH:	Büyüme hormonu
GHS-R:	Büyüme hormonu salgılatıcı reseptör
GINA:	Küresel Astım Önleme ve Tedavi Girişimi
GM-CSF:	Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör
GPR39:	G proteine bağlı reseptör 39
HDL:	Yüksek dansiteli lipoprotein

HOMA-IR:	Homeostasis model assesment insülin direnci
HOMA- $\beta$ :	Homeostasis model assesment beta hücre fonksiyonu
hs-CRP:	Yüksek duyarlı C reaktif protein
IgE:	İmmünglobulin E
IL-1 $\beta$ :	İnterlökin-1 beta
IL-4:	İnterlökin-4
IL-5:	İnterlökin-5
IL-6:	İnterlökin-6
IL-13:	İnterlökin-13
KOAH:	Kronik obstruktif akciğer hastalığı
MPV:	Ortalama platelet hacmi
mRNA:	Mitokondriyal ribonükleik asit
NPY:	Nöropeptit Y
OSAS:	Obstruktif uyku apne sendromu
PEF:	Tepe ekspiratuvar akım hızı
PDW:	Platelet dağılım genişliği
RDW:	Eritrosit dağılım genişliği
RSV:	Respiratuvar sinsityal virüs
TNF- $\alpha$ :	Tümör nekroz faktör alfa
VKİ:	Vücut kitle indeksi

## 1. GİRİŞ

Astım; hava yolu obstrüksiyonu epizodları ile seyreden kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Astım patofizyolojisinde inhaler allerjenler, genetik, viral infeksiyonlar, hava kirliliği gibi çok sayıda etken rol almaktadır (1).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre  $25 \text{ kg/m}^2$  ve üzerindeki vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri anormal;  $30 \text{ kg/m}^2$  ve üzerindeki değerler obez olarak kabul edilmektedir (2). Son yıllarda obezite, astım için kişisel risk faktörleri içerisinde ön sıralara yükselmiştir. Vücut kitle indeksi  $>30 \text{ kg/m}^2$  olanlarda astımın daha sık görüldüğü ve daha zor kontrol edildiği bildirilmektedir (3). Obez astımlılar normal kilolu astımlılarla karşılaştırıldıklarında daha düşük solunum fonksiyonlarına ve daha fazla komorbid hastalıklara sahiptir (4).

Obezitenin astım gelişimini nasıl artırdığı ise net olarak bilinmemektedir. Obez astımlılar düşük ekspiratuar rezerv volumüne ve artmış havayolu düz kas plastisitesine sahiptir. Ayrıca adipoz dokudan interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktör (TNF)- $\alpha$ , eotaksin ve leptin gibi çeşitli pro-inflamatuvar mediatörler salgılanmaktadır. Obezitenin genetik, nörojenik, mekanik, hormonal ve inflamatuvar etkileri ile astım prevalansını ve şiddetini artırdığı düşünülmektedir (4, 5).

Obezite ile ilişkili hormonların astım patofizyolojisindeki rolü ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Bazı çalışmalarda leptin ve adiponektin gibi yağ dokusu kaynaklı hormonlar ile astım şiddeti arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir (1).

Ghrelin; büyük bir kısmı midenin nöroendokrin hücreleri tarafından üretilen, 28 amino aside sahip, lipopeptid yapıda bir hormondur (6). Ghrelininin başlıca etkileri; büyüme hormonu (GH) salınımı, beslenme davranışı, karbonhidrat ve enerji dengesi, gastrik motilite ve gastrik asit sekresyonu, hücre proliferasyonu, pankreasın endokrin ve ekzokrin fonksiyonu, kardiyovasküler sistem etkileri ve prolaktin salınımıdır. Açlıkta ve zayıflarda serum ghrelin düzeyi yüksek olup, yemek yeme ve kilo almayla düşmektedir. Doğrudan iştah ve kilo alma ile ilişkili bir hormondur (7).

Obestatin; Ghrelin geni tarafından kodlanan 117 aminoasitli preproghrelin peptidinin posttranslasyonel modifikasyonu sonucu oluşan 23 aminoasitli bir peptiddir (8). Obestatinin besin alımı, gastrointestinal motilite, enerji dengesi, obezite gelişimi, insülin direnci ve diyabetes mellitus üzerine etkileri gösterilmiştir. Obestatin, ghrelinle aynı gen lokusunda yer alır ve fizyolojik olarak ghrelinin antagonisti gibi davranır. Açlıkta obestatin düzeyi düşmekte; yemek yemekle ve kilo almakla artmaktadır (9).

Erişkinlerde astım ile ghrelin düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran iki adet çalışma vardır ve bu çalışmada astımlı hastalarda ghrelin düzeyi kontrol gruba göre düşük saptanmıştır. Serum obestatin düzeyi ve astım ilişkisini gösteren herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Obestatin düzeyi ile kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve obstrüktif uyku apnesi sendromu (OSAS) ile ilişkili birkaç adet çalışma mevcuttur ve bu çalışmalarda obestatin düzeyi ile anlamlı ilişki gösterilmiştir.

Bu çalışmada ghrelin, obestatin düzeyleri ve ghrelin/obestatin oranının astım varlığı ve şiddeti ile ilişkisi araştırılmıştır. Serum ghrelin, obestatin düzeylerinin ve ghrelin/obestatin oranının astımlı hastalar ve kontrol grubundaki düzeyleri; astım şiddetiyle ilişkileri araştırılmıştır. Ayrıca bu hormon düzeylerinin inflamatuvar parametreler ve cinsiyet ile ilişkileri de karşılaştırılmıştır.

Obez kişilerde astım hem daha sık görülmekte; hem de ağır seyretmektedir. Obezite ve astım ilişkisinin mekanik, genetik ve hormonal komponentleri üzerine araştırmalar devam etmektedir. Daha önce erişkin astımlılarda çok az çalışılmış olan ghrelin ve hiç çalışılmamış olan obestatinin astım ile ilişkisinin araştırılması obez kişilerde astım fizyopatolojisinin aydınlatılmasına katkı sağlayacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ASTIM

#### 2.1.1. TANIM

Astım, patogeneğinde mast hücreleri, eozinofiller ve T lenfositler gibi inflamatuvar hücrelerin rol oynadığı kronik hava yolu hastalığıdır. Nöbetler halinde hava yolu darlığı ve yapısal değişikliklere neden olabilen hava yolu inflamasyonu astımın başlıca fizyopatolojik özellikleridir. Astım gelişiminde genetik ve çevresel faktörlerin etkisi bilinmekle birlikte patogeneze halen açık değildir.

GINA (Global Initiative for Asthma: Küresel Astım Önleme ve Tedavi Girişimi) 2012 güncellemesinde astım tanımı klinik ve fizyopatolojik bulguları betimleyici niteliktedir:

“Astım, hava yolunun, pek çok hücrenin ve hücresel ögenin rol oynadığı kronik bir inflamatuvar hastalığıdır. Kronik inflamasyon, tekrarlayan hışıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve özellikle geceleri ve sabah erken saatlerde ortaya çıkan öksürük nöbetlerine neden olan hava yolu aşırı yanıtılığına yol açmaktadır. Bu nöbetler, akciğerlerde, genellikle yaygın ancak değişken, çoğunlukla kendiliğinden ya da tedaviyle geri dönüşlü hava yolu obstrüksiyonuna yol açmaktadır (1).”

Özetle, astım semptomlarından ve bulgularından başlıca üç neden sorumludur:

1. Kronik hava yolu inflamasyonu
2. Bronşiyal hiperreaktivite
3. Diffüz, reversibl hava yolu obstrüksiyonu (1, 10)

### **2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ**

Astımın tüm dünyada 300 milyon bireyi etkilediği tahmin edilmektedir (11). Astımın kesin ve evrensel olarak kabul edilen bir tanımının bulunmaması nedeniyle dünyanın çeşitli yerlerinden prevalans değerlerinin güvenli olarak karşılaştırılması güçleşmektedir. Bununla birlikte çocuklarda ve erişkinlerde standartlaştırılmış yöntemlerin kullanılması ile dünyanın farklı yerlerinde astım prevalansının %1 ile %18 arasında değiştiği tahmin edilmektedir (1, 11).

Astım prevalansının bazı ülkelerde artmakta olduğu (12), bazılarında ise yakın geçmişte arttığı ancak artık sabit bir düzeye gelmiş olabileceği yönünde kanıtlar bulunmaktadır (13). Prevalans artışının kesin nedenleri henüz bilinmiyor olmasına karşın, değişen yaşam koşulları, çevre ve hava kirliliği, iç ve dış ortam allerjenlerinin artması, çocukluk çağında geçirilen infeksiyonlar, giderek daha çok kapalı ortamlarda yaşanması, günlük yaşamda azalan egzersiz, sigara ve diyet alışkanlıklarındaki değişiklikler ve henüz tam olarak açıklanamamış genetik faktörlerin bu artıştan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (14, 15).

### **2.1.3. RİSK FAKTÖRLERİ**

Astım gelişimi için risk faktörleri kişisel ve çevresel olmak üzere iki grupta toplanmaktadır. Genetik faktörler astım gelişimdeki risk faktörlerinin başında gelmektedirler (16). Çevresel faktörler ise genetik yatkınlığı olan bireylerde astım eğilimini artırmaktadırlar ve sıklıkla astım ataklarından sorumludurlar (17).

#### **2.1.3.1. Kişisel Faktörler:**

##### **2.1.3.1.1. Genetik:**

Literatürde astımın genetik bir hastalık olduğu ile ilgili yeterince veri bulunmaktadır. Anne babadan birinin astımlı olması durumunda çocukta astım

görülme riski %20-30'a yükselmekte, anne ve babanın her ikisinin de astımlı olması durumunda bu risk %60-70'e ulaşmaktadır (4).

Astım patogeneğinde bir çok gen rol oynamaktadır. Çeşitli kromozomlar üzerinde astım ile ilişkili bazı bölgeler tayin edilmişse de astım veya atopi ile ilişkili spesifik bir gen bulunamamıştır (4, 17). Bununla birlikte astımda tedaviye ilişkin yanıtla ilişkili genler de bildirilmiştir (1, 18)

#### 2.1.3.1.2. Obezite:

Obezite astım için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Vücut kitle indeksi  $>30\text{kg/m}^2$  olan kişilerde astım daha sık görülmektedir ve bu bireylerde astım semptomları daha zor kontrol altına alınabilmektedir (3, 19). Obez astımlılar, normal vücut kitle indeksine sahip astımlılara göre daha düşük solunum fonksiyonlarına ve daha fazla komorbid hastalıklara sahiptirler (20).

Obezitenin astım gelişimini nasıl etkilediği halen net olarak bilinmemektedir. Obezite ile ilişkili genetik, hormonal, mekanik ve nörojenik etkilere bağlı olarak solunum fonksiyonlarının ve astım semptomlarının etkilendiği düşünülmektedir. Buna bağlı olarak obez astımlılar düşük ekspiratuar rezerv volümüne ve artmış hava yolu düz kas plastisitesine sahiptir (4).

Ayrıca yağ dokudan salgılanan TNF- $\alpha$ , IL-6, eotaksin ve leptin gibi sitokinler sistemik inflamatuvar yanıtı yol açabilirler (5). Obezite ile ilişkili leptin gibi çeşitli mediatörlerin hava yolu fonksiyonlarını etkilemesi ve astıma eğilimi artırması söz konusu olabilir (1, 21).

#### 2.1.3.1.3. Cinsiyet:

Çocuklarda erkek cinsiyet astım için risk faktörüdür. 14 yaşından önce astım prevalansı, erkek çocuklarda kızlara göre yaklaşık olarak iki kat daha fazladır (21,

22). Yaş ilerledikçe aradaki fark kapanmakta ve erişkin dönemde astım kadınlarda daha sık görülmektedir (1).

### **2.1.3.2. Çevresel Faktörler:**

Çevresel faktörler genetik olarak astıma yatkın olan bireylerde astımın ortaya çıkmasını kolaylaştırmakta, astım semptomlarını artırmakta ve tedaviye yanıtın azalmasına yol açmaktadırlar (4).

#### **2.1.3.2.1. Allerjenler:**

İç ortamda ve açık havada bulunan allerjenlerin astım alevlenmelerine yol açtığı bilinse de, astım gelişimindeki spesifik rolleri tam olarak anlaşılamamıştır (1). 3 yaşına kadar ev tozu akarları, kedi ve köpek tüyleri ve aspergillus küfüne karşı duyarlılığın astım benzeri semptomlar için bağımsız risk faktörü olduğu kohort çalışmalarla gösterilmiştir (23). Kedi ve köpeklerle ilgili bazı çalışmalarda ise erken yaşta allerjene maruziyetin allerjik duyarlanma ve astım gelişimine karşı koruyucu olabileceği saptanmıştır (24, 25). Bu konu kesin bir çözüme kavuşmamış olsa da; allerjen teması ve duyarlanma arasındaki ilişkinin allerjene, dozuna, maruziyet dönemine, yaşa ve genetik faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir (4).

#### **2.1.3.2.2. İnfeksiyonlar:**

Respiratuvar sinsityal virüs (RSV) ve parainfluenza virüs çocukluk çağında bronşiyolite yol açabilmekte ve astım ile benzerlik gösteren semptomlara yol açabilmektedirler (26, 27). RSV enfeksiyonu ile hastaneye yatırılan çocukların %40'ında uzun süreli hışıltılı solunumun devam edeceği veya astım gelişebileceği uzun dönemli prospektif çalışmalarda gösterilmiştir (26). Diğer yandan çocukluk



döneminde geçirilen bazı infeksiyonların astım gelişimine karşı koruyucu olabilecekleri öne sürülmüştür (28, 29).

Astımda “hijyen kuramı”, yaşamın erken döneminde infeksiyonlara maruz kalmanın bağışıklık sistemini non-allerjik yola kanalize edeceğini ve astım ve allerjik hastalık riskini azaltacağını öne sürmektedir. Bu konu henüz net olarak açığa kavuşmamıştır ve araştırılmasına devam edilmektedir (1).

#### 2.1.3.2.3. Mesleksel Duyarlaştırıcı Etkenler:

Çalışma ortamında karşılaşılan maddelere bağlı astım olarak tanımlanan mesleki astım ile ilişkili 300’ün üzerinde madde tanımlanmıştır (30, 31). Bu maddeler arasında izosiyanatlar gibi yüksek derecede reaktif küçük moleküller, immünojen olarak bilinen ve hava yolu cevabını etkileyen platinyum tuzu gibi iritanlar ile IgE yapımını uyaran kompleks bitki ve hayvan ürünleri yer almaktadır (4).

Astım endüstrileşmiş ülkelerde görülen en yaygın mesleksel solunum hastalığıdır (31). Erişkin astım hastalarının onda birinde mesleksel duyarlaştırıcıların rol aldığı tahmin edilmektedir (32). Mesleksel astım çoğunlukla immünolojik yolla (IgE aracılı veya hücreli tip) gelişmekte ve maruziyetin başlangıcından itibaren aylar ya da yıllar içerisinde gelişmektedir. İnhal irritanlara yüksek dozda maruziyet bazen “irritanların neden olduğu astıma” yol açmakta ve bu astım tipi atopik bireylerde de görülebilmektedir (33). Mesleksel astımın önlenmesinde en önemli yöntem duyarlaştırıcı etmenlere maruziyetin azaltılması ya da ortadan kaldırılmasıdır (1).

#### 2.1.3.2.4. Tütün/Sigara Kullanımı:

Tütün kullanımı veya maruziyeti astımlı hastalarda akciğer fonksiyonlarında hızlı bir azalmaya yol açmakta, astım semptomlarında ve ciddiyetinde artışa neden

olmaktadır (1, 34). Ayrıca tütün dumanı inhale tedavilerin ve sistemik kortikosteroid tedavisinin etkilerinin azalmasına ve astım kontrolünün zorlaşmasına neden olmaktadır (35, 36).

Prenatal ve postnatal tütün maruziyeti, erken çocukluk döneminde astım benzeri semptomların gelişme riskinde, artışa yol açmaktadır (34). Annenin sigara içiminin bebeğin akciğer gelişimini olumsuz etkilediği ve anneleri sigara içen infantlarda, hayatlarının ilk yılında 4 kat daha fazla hışıltılı solunum görüldüğü bildirilmektedir (4, 37).

#### 2.1.3.2.5. Dış ve İç Ortam Hava Kirliliği:

Dış ortam hava kirliliğinin astıma yol açma açısından etkisi halen tartışmalıdır (38). Hava kirliliği olan yerlerde büyüyen çocuklarda akciğer fonksiyonlarında azalma olmakla birlikte, bu kaybın astım ile ilişkisi bilinmemektedir (39).

Astım atakları ve astıma bağlı hastane başvuruları ile hava kirliliği düzeyleri arasındaki ilişki ise birçok çalışmada gösterilmiştir (40, 41). Ancak, astım gelişiminde hava kirliliğine yol açan maddelerin rolü çok iyi tanımlanmış değildir. Isıtma ve soğutma için kullanılan gazlardan ve biyolojik yakıtlardan kaynaklanan buhar, duman, küfler ve hamam böceği infestasyonları gibi iç ortamda kirliliğe yol açan etmenler ile ilgili olarak da benzer ilişkiler gözlenmiştir (1).

#### 2.1.3.2.6. Diyet:

Anne sütünün astım gelişimindeki rolü özellikle araştırma konusu olmuştur. Genel olarak işlenmemiş inek sütü ya da soya proteini içeren mamalarla beslenen bebeklerde anne sütüyle beslenenler ile karşılaştırıldığında erken çocukluk döneminde hışıltı insidansının daha yüksek olduğu görülmüştür (42).

Artmış oranlarda hazır gıda ile beslenme, düşük antioksidan alımı, artmış n-6 çoklu doymamış yağ asidi ve azalmış n-3 çoklu doymamış yağ asidi alımı gibi batılı tarzda beslenmenin astım ve atopik hastalıkların gelişime katkıda bulunduğunu düşündürülen veriler bulunmaktadır (43).

#### 2.1.4. PATOGENEZ

##### 2.1.4.1. Temel Özellikler:

Astım hava yollarının inflamatuvar bir hastalığıdır ve karakteristik patofizyolojik değişikliklerin gelişimine neden olan inflamatuvar hücreler, yapısal hücreler ve mediatörleri içerir. Bu inflamasyonun bronş aşırı duyarlılığı ve astım semptomları ile güçlü ilişkisi de bilinmektedir (1).

**İnflamatuvar Hücreler:** Havayolu inflamasyonunda mast hücreleri, eozinofiller, dendritik hücreler, makrofaj, natural killer T hücreleri, T helper 2 lenfositler ve nötrofiller

**Havayolu yapısal hücreleri:** İnflamatuvar hücreler dışında epitel, düz kas, endotel hücreleri; fibroblastlar, miyofibroblastlar ve hava yolları sinirleri

**Mediyatörler:** Kemokinler, sisteinil lökotrienler; IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , GM-CSF, IL-4, IL-5 ve IL-13'ü içeren sitokinler; histamin, nitrik oksit ve prostaglandin D2

Astımda semptomlar epizodik olsa bile hava yolu inflamasyonu sürekli ve astım şiddeti ile inflamasyonun yoğunluğu arasındaki ilişki de net olarak gösterilememiştir (44). İnflamasyon pek çok hastada burun ve üst hava yolları dahil olmak üzere tüm hava yollarını etkiler ancak fizyolojik etkileri orta boy bronşlarda en belirgindir. Hava yollarındaki inflamasyon paterni, allerjik, non-allerjik, veya aspirinle indüklenen olmak üzere astımın bütün klinik formlarında ve bütün yaş gruplarında benzer görünmektedir (4).

Astım hastalarının hava yollarında inflamatuvar yanıtın yanı sıra, hava yolu remodeling olarak adlandırılan karakteristik yapısal değişiklikler de meydana gelmektedir (45). Bazal membran altında kollajen lifleri ve proteoglikanların birikimine bağlı olarak subepitelyal fibrozis oluşur. Aynı zamanda hava yolu düz kaslarında artış, kan damarlarında proliferasyon ve mukus sekresyonunda artış olur. Bu değişikliklerin bir kısmı astım ağırlığıyla ilişkili olarak hava yollarında rölatif olarak geri dönüşsüz darlıkla sonuçlanabilir (4).

#### **2.1.4.2. Fizyopatoloji:**

Hava yollarının daralması astımda semptomlara ve fizyolojik değişikliklere neden olan esas olaydır. Hava yollarında düz kas kontraksiyonu, ödem, remodellinge bağlı duvar kalınlaşması, mukus sekresyonu artışı ve bunun oluşturduğu tıkaçlar hava yolu daralmasını ortaya çıkarır (1).

Hava yolu aşırı duyarlılığı astımlı hastanın hava yollarının normalde zararsız olan bir uyarana karşı daralmayla cevap vermesidir. Bu daralma; değişken hava akımı kısıtlanmasına ve aralıklı astım semptomlarına neden olur. Hava yollarındaki bu aşırı duyarlılık hem inflamasyon hem de hava yollarının onarımı ile ilişkilidir ve tedavi ile kısmen geri döndürülebilir (4).

Hava yolu aşırı duyarlılığının mekanizması hakkında birkaç hipotez ileri sürülmüş olmakla birlikte, henüz sebebi tam olarak bilinmemektedir:

1. Hava yolu düz kas hücrelerinin artmış hacim ve kontraktilitesine bağlı olarak ortaya çıkan hava yolu düz kasının aşırı kontraksiyonu gelişir.
2. Bronkokonstriktör maddelerin inhalasyonu ile hava yolu duvarındaki inflamatuvar değişiklikler hava yollarında aşırı daralmaya ve normal hava yollarında bulunan maksimum kontraksiyon platosunda bir kayba neden olabilir.
3. Ödem ve yapısal değişikliklerle ortaya çıkan hava yolu duvar kalınlaşması, hava yolu daralmasını daha da arttırır.

4. İnflamasyon nedeniyle duyarlı hale gelebilen duyuşal sinirler aşırı bronkokonstriksiyona yol açar (46).

### **2.1.5. ASTİM TANISI**

Astım tedavisinde başarılı olunması için astım tanısının doğru konması çok önemlidir. Astım semptomları zaman içerisinde değişkenlik göstereceğinden ve astıma spesifik olmadıklarından dolayı hem hekim hem de hastalar tarafından yeterince önemsenmeyebilirler. KOAH veya solunumsal başka patolojik durumlarla astım semptomları karıştırılarak yanlış tanı konmasına neden olabilir. Yanlış tanı özellikle çocukluk yaş grubunda daha sıktır ve hastalık bronşitin değişik formları veya krup ile karışmakta ve yetersiz tedavi ile hastalığın kontrol altına alınabilmesi gecikmektedir (1).

#### **2.1.5.1. Semptomlar:**

Astım tanısında tanısal testlerin pozitif olması tanıyı destekler ancak negatif olması tanıyı dışlamaz. Bu yüzden astım tanısında anamnez çok önemlidir. Tanı, nöbetler halinde gelen nefes darlığı, vizing, öksürük ve göğüste baskı hissi gibi semptomların varlığı ile konulur (47). Semptomların gün içinde veya mevsimsel değişkenlik göstermesi, sis, duman, çeşitli kokular veya egzersiz gibi nedenlerle tetiklenmesi, geceleri artış olması ve uygun astım tedavilerine yanıt vermesi astım tanısını destekler. Ailede astım öyküsünün bulunması ve atopik hastalıkların varlığı tanıyı koymaya yardımcı olan diğerk özelliklerdir. Bazı duyarlı bireylerde, polen, küf mantarları gibi mevsimsel artış gösteren etkenlerle astım alevlenebilir (4).

### 2.1.5.2. Fizik Muayene:

Astımın semptomatik olmadığı dönemde solunum sistemi muayenesi normal bulunabilir ancak muayenenin normal olması astım tanısını dışlamaz. Astımda en sık rastlanan fizik muayene bulgusu hava yolu obstrüksiyonunu gösteren ronküslerdir. Fizik muayene sırasında hemen her derin inspirasyondan sonra öksürük gelişmesi, hava yolu duyarlılığının indirekt göstergesidir ve astımı düşündürür. Ciddi astım ataklarında ileri derecede azalmış ventilasyon ve hava akımı nedeniyle ronküs ve vizing duyulmayabilir. Bu durumdaki hastalarda siyanoz, konfüzyon, konuşma güçlüğü, taşikardi, yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve interkostal çekilmeler atağın ciddiyetini gösteren fizik muayene bulgularıdır (1).

Astımlı hastaların büyük çoğunluğunda rinit görülebildiğinden, fizik inceleme sırasında rinit, geniz akıntısı ve nazal obstrüksiyon bulguları açısından üst solunum yolu muayenesinin de yapılması önerilir (4).

### 2.1.5.3. Solunum Fonksiyonlarının Ölçümü:

Astımın karakteristiği olan semptomların yanı sıra solunum fonksiyonlarının ölçümü ve özellikle solunum fonksiyon bozukluğunun reverzibl olduğunun gösterilmesi astım tanısını büyük oranda doğrular. Astımlı hastalar semptomlarının farkında olmayabilir ve özellikle uzun süredir hastalığı olan hastalarda semptom ciddiyetini algılama azalmıştır. Solunum fonksiyonlarının ölçümü ile hava yolu kısıtlamasının ağırlığı, reverzibilitesi ve değişkenliği gösterilerek astım tanısının desteklenmesi sağlanmaktadır (1, 48).

Beş yaş ve üzerindeki hastalarda iki yöntem genel olarak kabul edilmektedir. Bu yöntemler; spirometre ile ölçülen zorlu ekspiratuvar hacim 1. saniye (FEV1) ve zorlu vital kapasite (FVC) değerleri ve PEFmetre ile ölçülen tepe ekspiratuvar akım hızı (PEF) ölçümleridir. FEV1, FVC ve PEF ölçümlerinin beklenen değerleri popülasyondan elde edilen yaş, cinsiyet ve boy parametrelerine göre belirlenir (4). Reverzibilite terimi genellikle FEV1 veya PEF değerinde kısa etkili

bronkodilatörlerin etkisiyle veya inhaler kortikosteroidler gibi kontrol edici ilacın uygulanmasından günler veya haftalar sonra daha yavaş ortaya çıkan düzelmeyi ifade eder. Değişkenlik kavramı ise zaman içerisinde semptomlar ve solunum fonksiyonlarındaki iyileşme ve kötüleşmeleri ifade etmektedir (49).

#### 2.1.5.3.1. Spirometrik İnceleme:

Hava akımı kısıtlanmasını ve reverzibilitayı ölçmek ve astım tanısını koymak için önerilen yöntem spirometrik incelemedir (1). Spirometrik inceleme ilk başvuruda astım tanısını koymak ve ağırlığını belirlemek, tedavi sırasında ise hastanın en iyi değerlerini belirlemek için uygulanır. Zorlu ekspirasyon manevrası ile FEV1, FVC, FEV1/FVC ve PEF ölçülebilir (4).

Spirometrik inceleme efora bağlı bir tetkiktir. Bu nedenle hastaya işlemin nasıl yapılacağı çok iyi anlatılmalı, standartlara uygun olarak en az 3 test yapılmalı ve sonuçta en yüksek değerleri içeren test kullanılmalıdır (1).

Spirometrik incelemede etnik özelliklere göre beklenen değerlerde farklılıklar olabilir. Hava akımı kısıtlılığı tanısını koymak için en uygun test FEV1/FVC oranının kullanılmasıdır. Bu oranın %75'den düşük bulunması hava yolu obstrüksiyonunu gösterir. Ciddi hava yolu darlığı olanlarda hava hapsi nedeniyle FVC değeri de azalabilir, FEV1/FVC oranı değişmeyebilir (4, 50).

Hava yolu obstrüksiyonu saptanan hastalarda kısa etkili beta-2 agonist inhalasyonundan (4 puf salbutamol (400 mcg) veya 4 puf terbutalin (1000 mcg) 15-20 dakika sonra FEV1'de bazal değere göre >%12 veya >200 mL, PEF değerinde %20 artış olması hava akımı kısıtlılığının reverzibl olduğunu gösterir (4).

Bazı hastalarda reverzibl hava akımı kısıtlanması 2-3 hafta oral kortikosteroid (20-40 mg/gün prednizolon) veya 6-8 hafta uygun doz inhaler steroid tedavisi ile ortaya konulabilir. Tedavi sonrası FEV1 değerlerinde başlangıca göre %15 artış görülmesi geç reverzibilite varlığı olarak değerlendirilir (50).

#### 2.1.5.3.2. PEF Ölçümü:

PEFmetreler ucuz, taşınabilir ve hastanın evde hava akımı değerlerini günlük takip edebilmesi için ideal araçlardır. Hastanın tedaviye uyumunu arttırabilir. PEFmetre ile elde edilen PEF ölçümü astımın tanısının doğrulanması ve takibinde önemlidir (1).

PEF ölçümü efora bağlı olduğundan ve cihazlar arasında değerler değişkenlik gösterebileceğinden yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır. Genellikle PEF değerleri sabah bronkodilatör ilaç kullanılmadan önce yani PEF değerinin en düşük olmasının beklendiği zamanda; akşam ise bronkodilatör kullanıldıktan sonra yani değerler en yüksek durumdayken ölçülür. Bu farkın %20'nin üzerinde olması astım lehine kabul edilir (4, 51).

#### 2.1.5.4. Hava Yolu Duyarlılığının Ölçümü:

Semptomların astımı düşündürdüğü fakat solunum fonksiyonlarının normal olduğu hastalarda histamin, metakolin, adenozin, mannitol veya egzersiz ile bronş provokasyonu yapılarak astım tanısının konulmasına yardımcı olunabilir. FEV1 beklenene göre <%65 olan kişilerde bronş provokasyon testi yapılması tercih edilmez (50).

Hava yolu aşırı duyarlılığı, hava yollarının tetik çeken etkenler olarak adlandırılan ve astım semptomlarına neden olan faktörlere karşı duyarlılığını gösterir. Test sonucu genellikle FEV1'de başlangıca göre %20 veya daha fazla azalmayı provoke eden konsantrasyon olarak ifade edilir. Bu test astım için duyarlıdır fakat özgül değildir yani testin negatif olması, inhaler kortikosteroid kullanmayan bir hastada, astımın ekarte edilmesi açısından yararlıdır fakat pozitif test her zaman hastanın astım olduğu anlamına gelmez (1, 50).



#### **2.1.5.5. İnflamatuvar Belirteçler:**

Astımda hava yolu inflamasyonunun değerlendirilmesi için spontan veya indüklenmiş balgamda eozinofil, nötrofil gibi inflamatuvar hücreler veya mediyatörler ölçülebilir (50). Ayrıca ekshale nitrik oksit (FeNO) ve karbonmonoksit düzeyi ölçümleri de astımda inflamasyon belirteçleri olarak kullanılabilir. Ancak bu ölçümlerin maliyetini yüksek olması, klinik belirteçler ile zayıf korelasyonu ve spesifitesinin düşük olması nedeniyle klinikte rutin kullanımı henüz önerilmemektedir (4, 50).

#### **2.1.5.6. Allerjinin Değerlendirilmesi:**

Astım ile allerjik hastalıklar arasında güçlü bir ilişki vardır. Astımlı hastalarda ayrıntılı allerjik değerlendirme yapılması tanı ve tedavi yönünden yararlı olabilir. Anamnezinde allerji düşünülen hastalarda ilk tercih edilecek yöntem deri prick testidir. Bu testin amacı, atopik astımlı hastaları ayırmak ve hastanın bulunduğu ortamda kendisini etkileyen bir allerjen varsa ondan uzaklaşmasını sağlamaktır (4).

Ülkemizdeki atopik astımlı hastaların çoğunda ev tozu akarlarına karşı duyarlılık saptanmaktadır. Sahil kesimlerindeki akar duyarlı atopik astımlıların oranı, iç ve doğu kesimlerden fazladır. Atopik duyarlılığın saptanması için testlerde yer alması önerilen standart allerjenler; pozitif/negatif kontrol, çimen poleni, *Dermatofagoides pteronyssinus*, kedi ve *Alternaria alternata* allerjenleridir (52).

#### **2.1.5.7. Diğer Tetkikler:**

Hastaların ilk başvurusunda diğer hastalıkları ekarte etmek, ataklarda ise pnömoni ve pnömotoraks yönünden değerlendirmek amacıyla akciğer grafisi çekilmelidir. Astımlılarda akciğer grafisi genellikle normal olup, ataklarda hiperinflasyon bulguları görülebilir. Hastanın düzenli kontrollerinde rutin grafi

çekimi önerilmemektedir. Kanda eozinofili, astım tanısı için spesifik değildir ve astımlı hastaların izleminde rutin kullanılması önerilmez (4).

### **2.1.6. ASTIM SINIFLAMASI**

Astımın patofizyolojisi ve klinik seyri hakkında birikim arttıkça sınıflandırmada farklı kavramlar ortaya çıkmıştır. Astım önceleri allerjik ve allerjik olmayan astım diye ikiye ayrılırken, sonraları semptomlar, hava yolu kısıtlılığı ve solunum parametreleri kullanılarak intermittan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan olarak sınıflanmıştır. Son yıllarda ise fenotip ve kontrol kavramları öne çıkmaktadır.

#### **2.1.6.1. Fenotip:**

Astım hastalarının genetik yapısı ve çevresi arasındaki etkileşimden kaynaklanan ortak özellikleri doğrultusunda oluşturdukları gruplar astım fenotiplerini oluşturmaktadırlar. Son yıllarda astım hastalarının klinik, demografik ve hava yolu inflamasyonu gibi çeşitli özelliklerine göre farklı klinik fenotipler tanımlanmıştır. Fenotipik farklılıkları açıklamak için, ayırt edici patolojik ya da moleküler özelliklere yönelik araştırmalar sürmektedir. Bu çalışmalar çoğunlukla inflamatuvar fenotiplerle ilgilidir ve hava yollarındaki inflamasyon içeriğinin kortikosteroidlere yanıtı ile ilgilidir (53).

#### **2.1.6.2. Astım Kontrolü:**

Günümüzde astım kontrolü hastalığa ait bulgu ve belirtilerinin kontrolü anlamına gelmektedir. Ancak kontrolün değerlendirilmesi, gündüz ve gece semptomları, ihtiyaç halinde ilaç kullanımı, aktivite kısıtlılığı, akciğer fonksiyonları gibi klinik bulguların kontrol altına alınmasının yanı sıra; ataklar, akciğer

fonksiyonlarında düşüş ve tedavinin yan etkileri gibi gelecekte beklenen risklerin de kontrol altına alınmasını da içermelidir (4).

Kontrol edici ilaçlarla iyi bir klinik astım kontrolü sağlanması atak gelişme riskinin azalmasına da yol açmaktadır (54). İnflamatuvar ve patofizyolojik belirteçlerin ölçümü, hastanın klinik kontrol düzeyinden bağımsız olarak gelecekteki riskin ve akciğer fonksiyonlarındaki azalmanın öngörülmesini sağlayabilir (55). Ayrıca, balgamdaki eozinofillerin oranı gibi biyolojik belirteçlerle yönlendirilen tedavi, ataklarda azalmaya ya da glukokortikosteroid dozunun azaltılmasına yardımcı olabilir. Ancak bu belirteçlerin maliyeti ve ulaşılabilirliği değerlendirildiğinde, hastalığın klinik özelliklerinin kontrol altına alınmasının seçilmesi, daha uygun olacaktır (4, 56).

### **2.1.6.3. Astım Ağırılığı**

Astım yeni tanı konulan hastalara başlanacak tedaviye karar vermek için semptomlar, hava yolu kısıtlılığının derecesi, ve solunum fonksiyon parametreleri kullanılarak hafif intermittan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan olmak üzere 4 ağırlık kategorisine ayrılmıştır. Ancak bu sınıflamayla tedavisi planlanan hastaların büyük çoğunluğunda hastalığın kontrol altında olmadığı ve uygun ilaç kullanılmadığı görülmüştür (1).

Ağırlık değerlendirmesiyle ilgili sorunlar aşağıdaki şekilde maddeler halinde özetlenebilir (57):

1. Ağırlık değişkendir, zaman içinde değişebilir
2. Semptomlar her zaman ağırlıkla korele değildir.
3. Semptomlar ve solunum fonksiyonları arasındaki korelasyon zayıftır.
4. Ağırlık sınıflaması tedavi yanıtını öngörmede yetersizdir.
5. Ağırlık için kullanılan parametrelerin tedaviye yanıtı farklı sürelerde gelişmektedir.

6. Her ağırlık derecesinde kontrol sağlanabilir ancak kontrol için gerekli doz değişir.

Bu sorunlar göz önüne alındığında, günümüzde astımın ağırlığını iyi astım kontrolü sağlamak için gerekli olan tedavi yoğunluğuna göre sınıflamak daha uygun görülmektedir (4, 57).

Buna göre hafif astım, düşük doz inhale glukokortikosteroidler veya lökotrien modifiye edici ilaçlar gibi düşük yoğunluklu tedaviyle iyi kontrol altına alınabilen astımdır. Ağır astım ise, iyi kontrol sağlamak için yoğun tedavi gerektiren (örneğin, yüksek doz inhale glukokortikosteroid, uzun etkili betamimetik, montelukast ve teofilin kombinasyonu) ya da yüksek yoğunlukta tedaviye rağmen iyi kontrol sağlanamayan astımdır (1).

## 2.2. OBEZİTE

Tüm dünyada bir milyardan fazla insan fazla kilolu veya obezdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde erişkin popülasyonun %50'sinin fazla kilolu ve obez olduğu; obezitenin sağlık giderlerinin %7'sinden ve 400.000 ölümden sorumlu olduğu tesbit edilmiştir (58). Genel hastalık yüküne katkıda bulunan altıncı en önemli risk faktörü aşırı vücut kilosudur. 1.1 milyar yetişkin ve tüm çocukların %10'u aşırı kilolu ya da obez olarak sınıflandırılmaktadır. İngiltere'de obeziteyle ilişkilendirilebilen yıllık ölüm sayısı 30.000' dir (2).

Fizyolojik düzeyde bakıldığında obezite, sağlığın olumsuz olarak etkilenmeye başladığı derecede anormal ya da aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır. Bununla beraber, vücut yağını doğrudan ölçmek güç olduğundan vücut kitle indeksi gibi dolaylı ölçümler kullanılmaktadır. Vücut kitle indeksi yetişkinlerde aşırı kiloluluk ve obezite varlığının en yararlı ve pratik göstergesidir. Kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplanır (59).

$$\text{Vücut kitle indeksi} = \frac{\text{vücut ağırlığı (kg)}}{\text{boy (m)} \times \text{boy (m)}}$$

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 25 kg/m<sup>2</sup> ve üzerindeki vücut kitle indeksi değerleri anormal; 30 kg/m<sup>2</sup> ve üzerindeki değerler obez olarak kabul edilmektedir (2). 21 kg/m<sup>2</sup> üzerindeki değerlerde diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi riski yükselmeye başlamaktadır. 40 yaşına gelindiğinde obezitenin yaşam beklentisini 7 yıl düşürdüğü gösterilmiştir. Obez kişilerde yaşam beklentisinin düşmesinde temel neden kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet ve çeşitli kanserlerin gelişme sıklığının artmış olmasıdır (2).

DSÖ verilerine göre obezite sınıflaması Şekil 1’de gösterilmiştir.

Şekil 1 (60)

<b>BMI classification</b>	
<b>Underweight</b>	<b>&lt; 18.5</b>
<b>Normal range</b>	<b>18.5 - 24.9</b>
<b>Overweight</b>	<b>≥ 25.0</b>
<b><i>Preobese</i></b>	<b>25.0 - 29.9</b>
<b>Obese</b>	<b>≥ 30.0</b>
<b><i>Obese class I</i></b>	<b>30.0 - 34.9</b>
<b><i>Obese class II</i></b>	<b>35.0 - 39.9</b>
<b><i>Obese class III</i></b>	<b>≥ 40.0</b>

### 2.2.1. OBEZİTEYE EŞLİK EDEN DURUMLAR

Obezite çok sayıda hastalık ve durumla ilişkilidir. ABD verilerine göre insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus hastalarının %61’inin; koroner arter

hastalığı ve hipertansiyon tanısı almış olanların %17' sinin obezite ile ilişkilendirilebileceği düşünülmektedir (59).

#### **2.2.1.1. Hipertansiyon:**

Hipertansiyon riski obez kişilerde normal ağırlıktaki kişilerden beş kat daha yüksektir. Hipertansiyon olgularının üçte ikiye kadar ulaşan bir kısmı aşırı kilo ile ilişkilendirilmiştir ve hipertansiyonun %85'ten fazlasının  $25 \text{ kg/m}^2$  ve üzeri vücut kitle indeksi değerlerine sahip bireylerde ortaya çıktığını bildirilmiştir (2).

#### **2.2.1.2. Koroner Arter Hastalığı ve İnme:**

Vücut kitle indeksi  $21 \text{ kg/m}^2$ 'nin üzerine çıktığında dislipidemi ilerleyici bir şekilde ortaya çıkmaktadır ve bu değişim koroner arter hastalığı riskini 3,6 kat artırmaktadır. Ayrıntılı cochrane analizleri 10 kg kadar kilo kaybının toplam kolesterol konsantrasyonunu yaklaşık %5 düşürdüğünü göstermektedir. Düşük HDL konsantrasyonları ile birlikte bulunan yüksek trigliserid konsantrasyonları, koroner kalp hastalığı riskini artırmaktadır (2). Obez hipertansif kadınların %70' inde sol ventrikül hipertrofisi ortaya çıkmakta ve kadınlarda kalp yetmezliği vakalarının yaklaşık %14' ü obeziteye atfedilebilmektedir. 300.000' den fazla yetişkinin yaklaşık 7 yıl boyunca takibini içeren Asia-Pacific Cohort Collaboration Çalışması vücut kitle indeksinde her bir birim değişimin iskemik-kalp hastalığı olaylarında %9' luk bir fark ve hipertansif ölümler ile iskemik inmelere yaklaşık %8' lik bir değişim yarattığını bildirmektedir (61).

#### **2.2.1.3. Diabetes Mellitus:**

Ailesinde diyabet öyküsü olmayan, 6 ay boyunca aşırı beslenen ve vücut kitle indeksi değerleri  $28 \text{ kg/m}^2$ 'ye kadar çıkan genç erkeklerde insülin, glukoz ve

trigliseritlerin açlık konsantrasyonlarının geri dönüşlü olarak arttığı ve bu kişilerde bozulmuş glukoz toleransı geliştiği saptanmıştır. Diyabetli hastaların %90'ı  $23 \text{ kg/m}^2$  üzerinde vücut kitle indeksine sahiptir ve diyabet riski erken dönemde kilo alımıyla büyük ölçüde artmaktadır (2).

#### **2.2.1.4. Kanserler:**

Kanserin en önemli önlenilebilir nedenlerinden biri obezitedir. Sigara içmeyen kişilerdeki tüm kanser ölümlerinin yaklaşık %10'u obeziteyle bağlantılıdır. Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı aşırı kiloluluk ve fiziksel hareketsizliğinin meme, kolon, endometrium, böbrek ve özofagus kanserleri ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (2).

#### **2.2.1.5. Üreme Anormallikleri:**

Günümüzde obezite primer infertilitenin %6'sından sorumludur. Östrojen konsantrasyonu hipotalamo-hipofizer aksın feedback regülasyonuna olumsuz etki ederek normal üreme fonksiyonunu bozmakta, düzensiz ve çoğu kez anovülatör periyotlara yol açmaktadır. Obezitenin derecesi arttıkça over fonksiyonları üzerindeki etkiler daha da derinleşmektedir. Erkeklerde benzer değişimlerin kısırılığa yol açtığı saptanmıştır. Bu bağlamda abdominal obezite özellikle risk faktörüdür (2).

Polikistik over sendromu ciddi insülin direnci ve androjen üretiminin artmasıyla tarif edilir ve obezite ile ciddi derecede ilişkilidir. Obezitede aşırı androjenin kaynağı adiposit aromataz aktivitesinin artması sonucu östrojenlerden androjen üretiminin artmasıdır. Polikistik over sendromu kilo kaybına ve insülin direncine yönelik tedavilere yanıt vermektedir (2).

### **2.2.1.6. Artrit:**

Obezite mekanik olarak eklem ağırlarına, diz ve kalçalarda artrite yol açabilir. Hiperürisemi ve gut ise kilo alımının metabolik etkileri ile ilişkili olarak tesbit edilmiştir (2).

### **2.2.1.7. Alkolik Olmayan Steatohepatit:**

Alkolik olmayan steatohepatitin prevalansı, obezite ile birlikte artış göstermektedir. Hastalık benign yağlı değişimlerden, siroz, portal hipertansiyon ve hepatoselüler karsinoma kadar ilerlemektedir ve gelişmiş ülkelerde son dönem karaciğer yetmezliğinin en sık nedenlerinden biri olmaya başlamıştır (2).

Safra taşı hastalığı ile obezite arasında güçlü bir bağlantı vardır. Altta yatan neden safranin kolesterol ile aşırı doymasıdır. Kadınlarda safra taşı riski  $32 \text{ kg/m}^2$  ve üzeri vücut kitle indeksi değerlerinde 3 kat ve  $45 \text{ kg/m}^2$  ve üzeri vücut kitle indeksi değerlerinde ise 7 kat daha yüksektir (2).

## **2.2.2. OBEZİTENİN ASTIM ÜZERİNE ETKİLERİ**

Obezite; diabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve bazı kanser türleri için olduğu gibi astım için de bağımsız risk faktörüdür (1, 4, 62). Acil servis başvurusu yapan ciddi astımlı hastaların %75'inden fazlasının fazla kilolu yada obez oldukları saptanmıştır (63). Son iki dekatta obezite oranında artışla birlikte astım da hastaneye kabullerin önemli bir nedenidir. Astım nedeni ile yapılan hastane yatışları, tüm yatışlarının %3'ünü oluşturmaktadır (64).

Obezite astım fenotipini mekanik, immünolojik, genetik ve hormonal yollar üzerinden etkileyebilmektedir.



### 2.2.2.1. Obezitenin Mekanik Etkileri:

Obeziteye bağlı abdominal yağ dokusu diyafragma pozisyonunu etkiler ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltır. Direkt olarak kaslarda gerimi artırarak, özellikle egzersiz gibi dinamik stres durumlarında tidal volümde azalmaya neden olur. Obezite, ayrıca gastroözefagial reflüyü artırarak astım semptomlarını tetikleyebilmektedir. Obezitenin fonksiyonel rezidüel kapasite, tidal volüm, kapanma volümü ve FEF 25-75'te azalma ile doğrudan ilişkili olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (58).

### 2.2.2.2. Obezitenin İmmünolojik Etkileri:

Obez kişilerde CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-1 $\beta$  gibi inflamatuvar belirteçlerin serum düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir (65). Astım da inflamasyonla karakterize bir hastalıktır. Astımda artan TNF- $\alpha$  düzeyleri IL-4 ve IL-5 yapımını artırır. IL-4 ve TNF- $\alpha$  aracılığıyla ayrıca IL-6 salınımı artar. IL-6'nın Total IgE yapımında da sorumlu olduğu gösterilmiştir. Obez hastalarda artan TNF- $\alpha$  ve IL-6 düzeyleri astım semptomlarını ve sıklığını artırabilir (66).

### 2.2.2.3. Obezitenin Genetik Etkileri:

Obezite gelişiminden sorumlu  $\beta$ 2 adrenerjik reseptörü kodlayan 5q23-31 ve TNF- $\alpha$ 'yı kodlayan 6p21.3 genleri üzerinden astımı etkiler.  $\beta$ 2 adrenerjik reseptör geni tedaviye yanıtta ve astım fenotipinden sorumludur. Gln27→Glu polimorfizmi hem obezite ile, hem de serum IgE düzeyi ve metakolin değişikliğine karşı koruyucu etki ile ilişkili bulunmuştur (67). Agr16→Gly polimorfizminin astımın gece semptomları ve fazla kilo kaybedebilme ile ilişkisi saptanmıştır. TNF- $\alpha$  308 bölgesine ait polimorfizmin ise hem astım, hem de obezite ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (66).

#### 2.2.2.4. Obezitenin Cinsiyete Özel Etkileri:

Obezite ve astım ilişkisi puberte sonrası kızlarda ve erişkin kadınlarda daha belirgin bulunmuştur. 19126 erişkinin kadının tarandığı çalışmada, obez olgularda astım riski obez olmayanlara göre 1.8 kat artmıştır (68). Mekanizması net olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen kadınlarda erkeklere göre artmış hava yolu duyarlılığı saptanmıştır. Kadınlarda daha yüksek izlenen leptin düzeylerinin inflamasyonu artırabileceği düşünülmüştür (66).

Obez kişilerde artmış androjenler yağ hücrelerinde periferal aromatisasyon ile östrojen ve östrona dönüştürülmektedir, ayrıca seks hormon bağlayıcı globülin düşüklüğü dokularda östrojen artışı ile sonuçlanmaktadır. Postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisinin astım insidansına ait rölatif riski artırdığı saptanmıştır (69). Östrojen uygulaması ile Th1 hücrelerin Th2 hücrelere dönüşümünün uyarıldığı, IL-4 ve IL-13 yapımının arttığı, eozinofillerin ortama çağırıldıkları ve degranüle oldukları gösterilmiştir (70, 71).

#### 2.2.3. OBEZİTE VE ATOPI

Atopi, çevresel alerjenlere karşı genetik olarak spesifik IgE salınımı ile karakterize bir durumdur. Hijyen hipotezine göre aşılarda, sık kullanılan antibiyotikler çevresel patojenlerden bağımsız uyarımlarla Th1 hücrelerden Th2 dönüşümünü artırmakta ve atopi oluşturmaktadırlar. Son yıllarda obezite ve astım sıklığında artışın yanı sıra; atopi prevalansında da artma izlenmiştir. Vücut kitle indeksinin atopi üzerine etkileri hakkında ise henüz çok az şey bilinmektedir (72).

Bazı çalışmalarda vücut kitle indeksi ile deri prick testi pozitifliği ve allerji prevalansı arasında ilişki saptanırken; diğer bazı çalışmalarda vücut kitle indeksi ile saman nezlesi ve allerji anamnezi arasında ilişki saptanmamıştır (73, 74). Obezlerde yağ dokusundaki aromataz aktivitesi ile östrojen sentezi ve östrojenin CD4 T helper hücreleri uyarması ile IL-4 salınımı artmaktadır. IL-4'ün de immün yanıtı atopiye aktive ettiği düşünülmektedir (70, 72).

### 2.3. İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülin direnci, hedef hücre ya da organın fizyolojik insülin konsantrasyonuna olan azalmış yanıtı olarak tanımlanmaktadır. Bu direnç aslında esas olarak dokuyu glukozun yarattığı osmotik basınçtan koruyan bir mekanizmadır. Bu tanım insüline cevap veren iskelet ve kalp kası, adipoz dokusu ve karaciğer gibi tüm dokular için geçerli olsa da, insülinin etkisine karşı bu hücrel direncin altında yatan mekanizmalar her dokuda aynı değildir. İnsülin etki mekanizmasının reseptöre bağlanma ve erken sinyal iletim olayları çeşitli dokular için çoğunlukla özdeştir ancak sonraki basamaklar ve hücre içi metabolik olaylar açısından kas, yağ ve karaciğer hücreleri arasında anlamlı farklılıklar bulunmaktadır. Bu nedenlerden dolayı insülin direnci heterojendir ve ortaya çıkış yerine bağlı olarak farklı biçimler alabilir (75).

#### 2.3.1. OBEZİTE VE İNSÜLİN DİRENCİ İLİŞKİSİ

Obezite ile ilişkili olan diyabette hem karaciğerde hem de periferik dokularda insülin direnci gelişebilmektedir. Bununla birlikte, hem gelişim hem de primer nedenler açısından dokular arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır. Mesela, tip 2 diyabetli hastaların obez ve diyabetik olmayan akrabalarında iskelet kası ve karaciğerde çok erken dönemlerde insülin direnci tespit edilebilmektedir. Adipoz dokuda ise zıt olarak insülin direnci adipositlerde belirgin lipid birikimi olduktan çok sonra gelişmektedir (75).

Penicaud ve arkadaşlarının çalışmasında iskelet kası ve adipoz doku arasında insülin direnci gelişiminin bu zamansal farklılığı gösterilmiştir. İnsülin direncinin bir modeli olarak genetik temelde obez Zucker sıçanlarını kullanan bu çalışmada iskelet kasına insülin aracılı glukoz alımının genç obez Zucker sıçanlarında çoktan bozulmuş olduğu; aynı hayvandan alınan beyaz adipoz dokusunun insüline karşı dirençli olmadığı saptanmıştır. Genç obez Zucker sıçanlarından izole edilen adipositler zayıf yapıları kardeşlerine göre glukoz transportu için daha büyük insülin yanıtları ve lipogenez için daha büyük bir kapasite göstermiştir (76).

Yaşlı hayvanların yağ hücrelerinde insülin ile tetiklenen hücre içine glukoz alımı da bozulmuştur Bu durum irileşmiş yağ hücreleri tarafından aşırı TNF- $\alpha$  üretimi ile bağlantılı olabilir. Yağ birikimi, özellikle de visseral bölgede olan birikim hem periferde, hem de karaciğerde insülin direncini daha da kötüleştirir. Sonuç olarak; obezitenin kendisi insülin direncine sahip obez kişilerin yağ hücrelerinde insülin direncinin gelişimi için gerekli olsa da, esas olarak iskelet kası ve karaciğerde zaten var olan temel bir kusuru kötüleştirir (75).

### 2.3.2. İNSÜLİN DİRENCİNİN ÖLÇÜLMESİ

İnsülin direnci glukoz klemp tekniği ile ölçülebilmektedir (77). Glukoz klemp tekniği insülin duyarlılığının in-vivo koşullarda hassas bir şekilde değerlendirilmesi için referans yöntem olarak kabul edilmektedir (78). Ancak zahmetli ve pahalı olması nedeniyle büyük ölçekli ve epidemiyolojik çalışmalar için uygun değildir. Son yirmi yıl içinde insülin duyarlılığının değerlendirilmesi için çeşitli alternatif yöntemler ileri sürülmüş olmasına rağmen hiçbiri büyük ölçekli çalışmalarda kullanım için yeterli basitlikte değildir.

$\beta$  hücresi fonksiyonunun ve insülin direncinin (IR) homeostatik model değerlendirmesi (homeostatic model assessment, HOMA) ilk kez 1985 yılında Matthews ve arkadaşları tarafından tarif edilmiştir. Bu teknik bazal glukoz ve insülin konsantrasyonlarından  $\beta$  hücresi fonksiyonunu ve insülin direncini tayin eden bir yöntemdir (79).

### 2.3.3. HOMA MODELİNİN FİZYOLOJİK TEMELİ

HOMA modeli açlık plazma insülin ve glukoz konsantrasyonları ile  $\beta$  hücre fonksiyonunu ve insülin duyarlılığını elde etmek için kullanılmaktadır. Glukoz ve insülin arasındaki bazal durumdaki ilişki hepatik glukoz çıktısı ile insülin salgısı arasındaki dengeyi yansıtmaktadır. Bu denge karaciğer ve  $\beta$  hücreleri arasındaki bir

geribildirim halkası ile sürdürülür. Modelde kullanılan tahminler hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılmış deneysel çalışmalardan doğmaktadır (79).

$\beta$  hücresi yanıt eğrisi; plazma glukoz düzeyi 4 mmol/L iken bazal insülin üretim hızı 10 mU/dk, insülin plazma yarı ömrü 4 dakika, insülinin salgılandığı vücut hacmi 13 litre ve insülin yarı ömrü 3.8 dakika baz alınarak oluşturulmuştur (80). Kandaki insülin konsantrasyonu yağ dokusu ve kasta hücre içine glukoz girişini kontrol etmektedir. 0,8 mmol/dk'lık bir bazal glukoz çıkışının 17 litrelik bir boşluğa girdiği varsayılmaktadır. Normal insanlarda, bazal glukoz çıkışının %50' sini sinir sistemi almaktadır ve bu glukozu bağımlı bir süreçtir. Geri kalan glukozun kas ve yağ tarafından hücre içine alımı hem glukozu hem de insüline bağımlıdır (81).

$\beta$  hücresi fonksiyonundaki azalmalar plazma glukoz konsantrasyonlarına  $\beta$  hücresi yanıtını değiştirmek yoluyla modellenmiştir. İnsülin direnci hem karaciğerde hem de periferde plazma insülin konsantrasyonlarının etkisini orantılı olarak azaltmaktadır. Her iki durumda da glukoz üretimi ve kullanımı sabit kalmaktadır. Hepatik insülin duyarlılığı ile periferik insülin duyarlılığı arasında bir ayrım yapılmamaktadır (78).

#### **2.3.4. HOMA MODELİNİN GENEL KULLANIMI**

İnsülin direnci ve  $\beta$  hücresi fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılması gereken yöntemin seçimi yürütülecek çalışmanın boyutuna ve tipine bağlıdır. Göreceli olarak az sayıda deneğin olduğu çalışmalarda kapsamlı fizyolojik incelemeler için klemplerin kullanılması yararlı olsa da; büyük epidemiyolojik çalışmalarda HOMA indeksi gibi daha basit bir araç daha uygun olabilir (81).

Normal kişilerde insülin direncinin araştırılmasında HOMA indeksinin açlık insülin konsantrasyonlarından daha iyi olduğu tartışmalı olsa da, normal popülasyonda insülin duyarlılığı ve  $\beta$  hücresi fonksiyonunu HOMA indeksi ile değerlendirmek şu iki nedenden dolayı yararlı olabilir:

1. HOMA indeksi,  $\beta$  hücresi fonksiyonu ve insülin duyarlılığının anormal glukoz toleransı olan kişilerle karşılaştırılmasına olanak tanımaktadır.

2. HOMA indeksi, gelecekte anormal glukoz toleransı gelişecek kişilerde izlem amaçlı verilerin toplanmasına olanak tanımaktadır (81).

### 2.3.5. HOMA FORMÜLÜ HESAPLANMASI

HOMA formülünün hesaplanması, insülin direncinin kantitatif ölçümüne izin veren matematiksel bir işlem ile yapılmaktadır. HOMA formülü ile insülin direnci (HOMA-IR) ve beta hücre fonksiyonu (HOMA- $\beta$ ) hesaplanabilmektedir. HOMA-IR testiyle bulunan değerler sağlıklı insanlarda 2.0-2.5'dir (82). HOMA formülü hesaplanması aşağıdaki gibi yapılmaktadır (79):

$$\text{HOMA-IR} = [\text{açlık serum insülini } (\mu\text{U/ml}) \times \text{açlık serum glukozu } (\text{mmol/l})] / 22.5$$

$$\text{HOMA-}\beta = [20 \times \text{açlık serum insülini } (\mu\text{U/ml})] / [\text{açlık serum glukozu } (\text{mmol/l}) - 3.5]$$

### 2.4. GHRELİN

Ghrelin, ilk kez 1999 yılında Japon bilim adamları olan Kojima ve arkadaşları tarafından farelerin midesinde tanımlanmıştır. Ghrelinin büyük bir kısmı midenin oksintik mukozasında yer alan endokrin fonksiyonlara sahip X/A hücreleri tarafından üretilmektedir. Ghrelin 28 amino aside sahip, lipopeptid yapıda bir hormondur (6).

Ghrelin ismi, Hint-Avrupa dilleri ailesindeki gelişim anlamına gelen "grow" sözcüğünün kökü olan "ghre" ile salgılatma anlamına gelen "relin" (salgılama) sözcüklerinin birleştirilmesi ile türetilmiştir. Daha sonraları ise "appetite hormone" (iştah hormonu) olarak da isimlendirilmiştir (83).

Büyüme hormonu salgılamasını tetikleme yeteneğine sahip olan ve bunu özelleşmiş reseptörleri aracılığıyla gerçekleştiren bir grup sentetik bileşiğe büyüme

hormonu (GH) salgılatıcıları “Growth Hormone Secretary” (GHS) denmektedir. Bu bileşiklerin hipofizer GH salınımına yol açtığı çalışmalarla gösterilmiştir. GH Salgılatıcı Reseptör “GH sekretuar reseptör (GHS-R)” ilk kez 1996’da tanımlanmıştır ancak bu reseptöre bağlanan ligand, ghrelin bulunana kadar tanımlanamamıştır (84). 1999 yılında *invivo* ve *invitro* olarak growth hormon sekresyonunu stimüle eden GHS-R için spesifik endojen bir ligand olan ghrelin izole edilmiştir (85).

Ghrelin reseptör geni 3. kromozomda (3q) lokalize olup, 5 ekzonu bulunmaktadır. İki izoformu (GHS-R 1a ve 1b) vardır. GHS-R 1a, ghrelinin büyüme hormonu salgılatıcı etkisini oluşturan esas reseptördür. Ghrelin öncülü olan proghrelin 23 amino asitlik sinyal peptidi ve 94 aminoasitlik proghrelinden oluşur. Proghrelin de 28 aminoasitli matur ghrelin ve 66 amino asitli kuyruk kısmından oluşur (7, 86). Ghrelin salınmadan önce sitoplazmada enzimatik bir işlemde geçer. Üçüncü pozisyonundaki serine n-oktanoil eklenir ki, bu da ghrelin’in GH salgılatıcı etkinliği için gereklidir. Bu post-translasyonel değişim, ghrelin molekülüne kazandırdığı hidrofobik özelliği ile ghrelinin beyin dokusuna, özel olarak da hipotalamus ve hipofize geçişine olanak sağlamaktadır (84, 85). Oktanoil grubu içeren ghrelin aktif ghrelindir (açıl-ghrelin). Bünyesinde yağ asidi içermeyen ghrelin ise açillenmemiş (deaçil) ghrelindir ve deaçil ghrelin inaktif ghrelin olarak da bilinmektedir. Bu form *in-vivo* olarak sıçanlarda ve insanlarda büyüme hormonu salgılatmaya yeterli değildir. Deaçil-ghrelin sirkülasyondaki toplam ghrelinin % 80-90’ını oluşturmaktadır (83).

Deaçil-ghrelin, yüksek düzeylerde midede ve kanda bulunur. İnsanlarda ve farelerde yapılan bazı çalışmalar, çok yüksek düzeylerde deaçil-ghrelinin, açıl-ghrelinin bazı fonksiyonlarını inhibe ettiğini göstermiştir. Gittikçe artan sayıda çalışma deaçil ghrelinin biyolojik rolü olduğunu belirtmektedir. Deaçil-ghrelinin, adipogenezde, lipolizde, glukoz homeostazında, hücre proliferasyonunda, apoptoziste ve kardiovasküler fonksiyonlarda, etkili olduğu belirtilmektedir. Bu etkilerin alternatif bir reseptörle olduğu hipotezi yaygındır (85, 87). İnsan ghrelini her ne kadar başlangıçta açillenmiş ghrelin (aktif ghrelin) ve deaçil-ghrelin (inaktif

ghrelin) olarak iki sınıfa ayrılmış olsa da; daha sonra yapılan araştırmalarda insan midesinde dört tip ghrelinin mevcut olduğu anlaşılmıştır. Bunlar; açillenmemiş, oktanoillenmiş (C8:0), dekanooillenmiş (C10:0) ve büyük olasılıkla dekanooillenmiş (C10:1) ghrelin'dir. Bunun dışında değişik ghrelin peptidleri de bulunmuştur. Bunlar açil zincirleri 10 veya 11 C'lu olanlar veya ghrelinin 28 aminoasitli ghrelinin arjinin içermeyen 27 aminoasitten oluşmuş farklı formlarıdır (85, 86).

#### **2.4.1. GHRELİNİN DOKU DAĞILIMI**

Bütün omurgalı canlılarda ghrelinin ana sentez yeri midedir. Dolaşımdaki ghrelinin % 60-70'i midenin oksintik mukozasında yer alan X/A hücrelerinde üretilmektedir. Geri kalanın büyük bir kısmı ince bağırsaklarda üretilmektedir. Ayrıca hipotalamus, hipofiz, tükruk bezi, tiroid bezi, böbrekler, kalp, pankreasın alfa, beta ve epsilon hücreleri, santral sinir sistemi, akciğer, plasenta, gonadlar, immün sistem, meme ve dişlerde de sentezlenmektedir (83, 86, 87).

Ghrelinin kan-beyin bariyerini geçebileceği hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Fare ghrelini, insan ghrelininden 2 aminoasit farklıdır. Bu farklılığından dolayı beyinden kana geçebilir ancak kandan beyine çok az geçebilmektedir. İnsan ghrelini ise her iki yöne de geçebilmektedir (85).

#### **2.4.2. BİYOKİMYASAL VE FİZYOLOJİK ETKİLERİ**

Ghrelininin vücutta bir çok farklı sistem üzerinde etkileri mevcuttur. Başlıca etkileri; GH salınımı, beslenme davranışı, karbonhidrat ve enerji dengesi, gastrik motilite ve gastrik asit sekresyonu, hücre proliferasyonu, pankreasın endokrin ve ekzokrin fonksiyonu, kardiyovasküler sistem etkileri ve prolaktin salınımıdır (7).



#### **2.4.2.1. Büyüme Hormonu Salınımına Etkileri:**

Büyüme hormonu organizmanın büyüme ve gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Ghrelinin ilk keşfedilen etkilerinden biri GH ile ilişkisidir. Ghrelin büyüme hormonu salınımını hem in-vitro hem de in-vivo şartlarda doz bağımlı olarak arttırmaktadır. İnsan ve köpeklere ghrelinin intravenöz verilmesi büyüme hormonu salınımını uyarmaktadır (83). Ghrelinin büyüme hormonu üzerine etkisini göstermesi için büyüme hormonu salgılatıcı hormonun varlığı gereklidir (88).

#### **2.4.2.2. Yaş ve Cinsiyet ile İlişkisi:**

Çalışmaların çoğunda, dolaşımdaki ghrelin düzeyleri ile cinsiyet arasında anlamlı fark gösterilememiştir. Ancak bazı çalışmalarda, kadınlarda ghrelin düzeylerinin daha yüksek olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca, insan ve farelerde ghrelin ile yaş arasında negatif bir korelasyon olduğu rapor edilmiştir (7, 85).

#### **2.4.2.3. Enerji Dengesi ve İştah Üzerine Etkileri**

Beslenme yaşamak için vazgeçilmez bir ihtiyaçtır. Enerji alımı ve vücut ağırlığı hipotalamustaki merkezler tarafından kontrol edilmektedir. Hipotalamik merkezler periferden gelen uyarılar doğrultusunda kontrol mekanizmalarını düzenlerler. Yağ dokusu kökenli leptin, beyine yağ dokuları konusunda bilgi götürerek besin alımını azaltır ve fazla yağ birikimini engeller (88).

Ghrelin ise beyne besin alımını ve yağ dokusunu arttırıcı nitelikte bilgiler iletmektedir. Karbonhidrat ve yağdan zengin bir öğünden sonra ghrelin düzeyinde azalma olurken, protein alımı ile ghrelin düzeyinin arttığı belirtilmektedir. Ghrelinin bu etkileri ile enerji kazanımını sağladığı vurgulanmaktadır (87). Ghrelin üreten nöronlar hipotalamusta arkuat nükleus (ARC) bölgesinde bulunurlar. Bu bölge, leptinin de etki ettiği bölgedir. Nöropeptit Y (NPY) ve agouti related peptit (AGRP) adlı oreksijenik peptidler, aynı nöronlar yoluyla ARC'de leptin reseptörü üzerinden

etkilerini gösterirler (85, 87). İntraserebroventriküler ghrelin uygulamasının ARC'de NPY ve AGRP'ye ait mRNA düzeylerini artırdığı; periferal ghrelin uygulamasının ise hipotalamik nöronları ve gıda alımını stimüle ettiği gösterilmiştir (85). Ayrıca ghrelin, leptinin NPY ve AGRP salgılayan nöronlar üzerindeki etkisini antagonize eder. Bu yolla ghrelin, leptine karşı doğal bir antagonist gibi davranır (89).

Dolaşımdaki ghrelin seviyesi gün içinde aç kalındığında yükselmekte, tokluk halinde ise azalmaktadır. Gün içinde en yüksek seviyesi gece 2 ile 4 saatleri arasındadır. Ghrelin seviyelerini açlık arttırmakta, gıda alımı ise 60-120 dakika içerisinde düşürmektedir. Açlık mideden ghrelin salınımını arttırmakta, hipofiz veya hipotalamusu ise etkilememektedir. Ghrelin seviyesinin gıda alımı sonrası nasıl değiştiği konusunda yapılan çalışmalarda midenin mekanik olarak gerilmesinden ziyade midenin glukoz ile kimyasal olarak uyarılmasının daha önemli olduğu gösterilmiştir (7, 87).

Ghrelin düzeyi uzun dönemde vücut ağırlığı tarafından da kontrol edilir. Vücut ağırlığındaki değişikliklere bağlı olarak ghrelin düzeyinde değişiklikler meydana gelir. Kilo kaybı durumunda düzeyi artar; kilo alımında ise tekrar düşer. Ghrelin aynı zamanda lipolizi, adiposit apoptozisini, enerji harcanmasını, sempatik sinir sistemi aktivitesini, vücut sıcaklığını ve proinflatuvar sitokin üretimini azaltır (87).

#### **2.4.2.4. Ghrelin ve Obezite:**

Ghrelin çoğunluğu mide tarafından üretilen oreksijenik ve adipojenik bir peptiddir. Sağlıklı gönüllülere ghrelin infüzyonu iştahı ve yiyecek alımını artırır. Dolaşımdaki ghrelin düzeyi yemek öncesinde artarken, yemek sonrasında azalır. Buna bağlı olarak ghrelinin yeme davranışı ve enerji dengesinin düzenlenmesinde etkili olabileceği düşünülmüş; beslenme durumunun plazma ghrelin düzeyinin bir göstergesi olduğu belirtilmiştir (90, 91).

İnsanlarda ghrelin düzeyleri obezite ve kalori alımı ile azalmakta, açlıkta ve anoreksia nervozalı hastalarda artmaktadır (87, 88). Obezlerde ghrelinin düşük bulunmasının nedeninin pozitif enerji dengesine adaptasyon ile leptin ve insülin salınımlarının artması olduğu düşünülmektedir. Ghrelin sirkülasyonunun azalmasının, insülin sekresyonu ve vücut ağırlığındaki artış ile birliktelik gösterdiği belirtilmektedir (92). Obez kişilerde öğünlerden sonra ghrelin düzeyindeki azalmanın daha az olması obezite patogenezinin açıklanmasına katkıda bulunabilir (87). Obez bireyler üzerinde yapılan çalışmalarda, insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ghrelin konsantrasyonu arasında ters orantılı ilişki olduğu saptanmıştır (93, 94). Anoreksia nervozalı kadın hastaları içeren çalışmalarda ghrelin salınımının, vücut kitle indeksi ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir. Ghrelin antagonistleri kilo kontrolü ve obezite tedavisinde güçlü antiobezite hedefi olarak görülmektedirler (91).

#### **2.4.2.5. Ghrelin ve İnsülin Direnci:**

Ghrelinin, beyindeki glukoz duyarlı nöronları ayarlaması ile insülin sekresyonu ve insülin etkisi üzerine ve ayrıca hepatik glukoz üretiminin regüle ederek glukoz metabolizması üzerine etkileri bulunmaktadır. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda ghrelinin, ratların dorsal vagal kompleksindeki glukoz duyarlı nöronları inhibe ettiği belirtilmektedir. Deneysel koşullara bağlı olarak ghrelinin insanlarda ve ratlarda insülin sekresyonunu inhibe veya stimüle edebileceği bildirilmektedir (86, 87). Bununla birlikte çalışmaların çoğu, insan ve hayvanlarda sistemik ghrelin ile insülin düzeyleri arasında negatif bir ilişkinin olduğunu ve ghrelinin insülin sekresyonunu inhibe ettiğini göstermektedir. Ghrelin ek olarak insülinin bir kısım periferik etkilerini de regüle edebilmektedir (7, 87).

Ghrelinin, insülinin endojen glukoz üretimi üzerindeki inhibisyonunu engellediği, yağ dokusundan salgılanan adiponektin salınımını inhibe ettiği ve insülin karşıtı hormonlar olan GH, kortizol, epinefrin ve muhtemelen de glukagon salınımını uyardığı belirtilmektedir (86, 87). İnsanlara hızlı olarak ghrelin infüzyonu verilmesi plazma glukoz seviyesini artırır ve insülin salınımını inhibe eder (7, 86). Ghrelinin

hiperglisemik etkisi yalnızca endokrin etkileriyle değil, aynı zamanda hepatositler üzerindeki direkt etkisiyle glikojen sentezini ve glukoneogenezi etkileyerek, hepatik glukoz üretiminin stimüle etmesi şeklindedir (86). Diğer yandan oral ve intravenöz glukoz verilmesi, gıda alımı ve vücut ağırlığının artması ile plazma ghrelin düzeyi anlamlı derecede azalmaktadır (95).

Açıl-ghrelin ve deaçil-ghrelinin glukoz metabolizması üzerindeki etkileri birbirinden farklıdır. Deaçil-ghrelin glukoz metabolizmasını regüle eder ve açıl-ghrelinin hepatositlerden glukoz salınımını artırıcı etkisini engeller. Son zamanlardaki araştırmalar deaçil-ghrelinin insan ve ratlarda açıl-ghrelinin insülin sekresyonu üzerindeki etkisini engellediğini göstermektedir (86). Deaçil-ghrelin bunlara ek olarak endojen glukoz üretimini inhibe ederek insülin salınımını engellemekte, ancak glukozun kullanımında bir etkisi bulunmamaktadır. Bu etkiler itibarıyla açıl ve deaçil-ghrelin hormonları iki farklı hormon olarak ele alınmalıdır (86, 87).

Yapılan araştırmalar insülinin de serum ghrelin düzeylerini inhibe ettiğini göstermiştir (96). Ayrıca düşük ghrelin düzeyleri olan kişiler üzerinde yapılan bazı çalışmalarda yüksek insülin direnci, yüksek açlık insülin düzeyleri ve artmış yüksek tip 2 diyabet prevalansı saptanmıştır (97, 98). Bazı çalışmalarda ise tip 2 diyabetli hastalar ile kontrol grubu arasında ghrelin düzeyi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (7, 90).

## 2.5. OBESTATİN

Obestatin, ilk kez Zhang ve arkadaşları tarafından 2005 yılında rat midesinden izole edilen 23 aminoasitli bir peptiddir. Ghrelin geni tarafından kodlanan 117 aminoasitli preproghrelin peptidinin posttranslasyonel modifikasyonu sonucu obestatin oluşur (8, 9).

Yapılan ilk çalışmalarda, farelere periferik veya intraserebroventriküler olarak verildiğinde besin alımını inhibe ettiği rapor edildiği için obestatin adı verilmiştir (8).

Deneysel olarak obestatin enjeksiyonu ile gastrik boşalmanın yavaşladığı, ghreline zıt olarak besin alımının ve jejenum kas aktivitesinin azaldığı da ayrıca rapor edilmiştir (8, 99, 100). Bu çalışmalara rağmen obestatinin etkiler halen tartışmalıdır. Son zamanlarda fareler ve ratlar üzerinde farklı deneysel koşullarda yapılan çalışmalar obestatinin başlangıçta ileri sürülen etkilerini desteklememektedir (101, 102).

Obestatinin ayrıca hafızayı geliştirdiği, susama hissini inhibe ettiği, uykuyu düzenlediği, hücre proliferasyonunu etkilediği, pankreas sıvısındaki enzimlerin sekresyonunu arttırdığı, pankreastaki beta hücrelerinin yaşam süresini uzattığı ve glukoz ile indüklenmiş insülin sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir (8).

### **2.5.1. OBESTATİNİN DOKU DAĞILIMI**

Mide dokusu, özellikle de midenin oksintik mukozası ghrelin ve obestatin için en zengin doku olarak görünmektedir. Ratların midesinin oksintik mukozasının cerrahi olarak çıkarılması ile dolaşımdaki ghrelin ve obestatin seviyelerinin %50-80 oranında azaldığı görülmüştür (8). Obestatin ayrıca duodenum, jejenum, kolon, pankreas, dalak, meme bezi, süt ve plazmada da bulunmaktadır. Obestatin fetal ve erişkin pankreas adacıklarının sitoplazmalarında da saptanmıştır (86, 99).

İmmünohistokimyasal boyamalarla obestatinin pankreasta ghrelin ile birlikte, ghrelin üreten hücreler olarak adlandırılan  $\epsilon$  (epsilon) hücrelerinde bulunduğu tespit edilmiştir. Obestatin ve ghrelinin  $\epsilon$  hücrelerinden birlikte salınımı bu hormonların aynı gen tarafından üretildiğini ve  $\beta$  (beta) hücrelerinin fonksiyonu üzerinde lokal düzenleyiciler olarak birlikte hareket ettiklerini göstermektedir. Somatostatin, glukagon ve insülin salgılamasında rol alan  $\delta$  (delta),  $\alpha$  (alfa) ve  $\beta$  hücrelerinde ise obestatin üretilmediği tesbit edilmiştir (8). Obestatinin rat plazmasındaki konsantrasyonunun yaklaşık olarak 0.32 ng/mL, yarılanma ömrünün ise 2 dakika olduğu (8); ayrıca kan beyin bariyerini geçemediği bildirilmektedir (9).

## **2.5.2. BİYOKİMYASAL VE FİZYOLOJİK ETKİLERİ**

Obestatinle ilgili ilk çalışmalarda obestatinin orphan G proteine bağlı reseptör olan GPR39'u aktive ettiği ve GPR39 reseptörü için endojen bir ligand olduğu belirtilmiş; daha sonraki çalışmalarda ise obestatinin GPR39 reseptörü üzerinden cAMP üretimi, kalsiyum mobilizasyonu gibi çeşitli hücre fonksiyonlarını etkilemediği ve GPR39 ile ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir. Obestatinin doğal reseptörünün bulunması için henüz daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (9).

### **2.5.2.1. Besin Alımı Üzerine Etkileri:**

Memelilerde vücut ağırlığının sabit tutulması amacıyla besin alımını kontrol eden karmaşık fizyolojik mekanizmalar vardır. Besin alımı öncelikli olarak hipotalamus tarafından kontrol edilmekle birlikte bireylerin vücut kompozisyonları ve beslenme durumu da beslenme üzerine etkilidir. Sindirim sistemi kökenli peptidler, adipoz doku kaynaklı sinyaller ve santral sinir sistemi açlığa karşı savunma yanıtını oluştururlar (103).

Zhang ve Lagaud tarafından yapılan bir çalışmada farelere intraserebroventriküler ve intraperitoneal obestatin verildiğinde doza ve zamana bağlı olarak besin alımının azaldığı, ghrelin verilmesiyle indüklenen vücut ağırlığı artışının aynı dozda obestatin ile azaldığı ve obestatinin jejenum kas kontraksiyonunu inhibe ettiği saptanmıştır (99, 100). Daha sonra kemiricilerde yapılan pek çok araştırmada obestatinin akut veya kronik olarak verilmesiyle başlangıçta iddia edildiği gibi besin alımı ve vücut ağırlığı üzerine bir etkisinin olmadığı, kolesistokinin salınımını değiştirmedeği ve ghrelinle indüklenmiş besin alımını azaltmadığı bildirilmiştir (101, 102).

### **2.5.2.2. Gastrointestinal Motilite Üzerine Etkileri:**

Obestatin ile ilgili şimdiye kadar yapılan araştırmaların bir kısmında in-vivo olarak obestatin verilmesiyle gastrik boşalmanın güçlü bir şekilde baskılandığı, jejunum kas aktivitesinin azaldığı, gastrointestinal sistemde ghrelinin etkilerinin antagonize edildiği iddia edilmektedir (9, 99). Bazı çalışmalarda ise bu etkilerin ya hiç olmadığı veya beklenenden daha az olduğu söylenmektedir (104).

### **2.5.2.3. Enerji Dengesi Üzerine Etkileri:**

Yapılan ilk çalışmalarda obestatinin ghrelin ile aynı gen bölgesi tarafından üretildiği ve enerji dengesinin kontrolü ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Sonraları yapılan bazı çalışmalarda ise obestatin ile enerji dengesi, besin alımı, vücut ağırlığı veya enerji dengesiyle ilişkili hipotalamik nöropeptidler arasında bir ilişkisinin olmadığı da bildirilmiştir (9, 105).

### **2.5.2.4. Obestatin ve Obezite:**

İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda obestatin düzeylerinin öğünlerde alınan enerji miktarı ile önemli bir değişiklik göstermediği belirtilmektedir. Bununla birlikte obestatin düzeyinin obez kişilerde zayıf olanlara göre daha düşük düzeyde bulunması vücut ağırlığının uzun süreli düzenlenmesinde obestatinin rolünün olabileceğini düşündürmektedir (106).

Obezitenin ghrelin ve obestatin düzeyleri ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada; obezlerde normal kilolulara göre yemek öncesi ghrelin ve obestatin düzeyinin düşük olduğu, yaş ve cinsiyet için düzeltme yapıldıktan sonra obezlerde ghrelin/obestatin oranının yüksek olduğu saptanmıştır. Bu sonuçla yemek öncesi yüksek ghrelin/obestatin oranının obezitenin etyolojisi ve patofizyolojisinde rol olabileceği belirtilmiştir (107). Obez kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise zıt

olarak kontrol gruba göre dolaşımdaki obestatin düzeyinin yüksek, ghrelin düzeyinin düşük ve ghrelin/obestatin oranının düşük olduğu saptanmıştır (108).

## **2.6. GHRELİN OBESTATİN ORANI**

Obezite ilişkili iki hormon olan ghrelin ve obestatin aynı gen bölgesinden kaynaklanmaktadır. Besin, kilo alımı ve enerji dengesi üzerine etkileri birbirine zıt olarak bulunmuştur (99, 106).

Ghrelin ve obestatin hormonlarının fizyolojisi açığa kavuşturulmuş, antagonist olarak etki ettikleri kanaati belirginleşmiştir. Ghrelin/obestatin oranının hesaplanması, son yıllarda yapılan çalışmalarda kullanılmaya başlanmıştır (107, 108).

Obez kadınlarda obestatin ve ghrelin konsantrasyonları arasında ilişki olduğu, obez ve normal olan kadınlar birlikte ele alındığında ghrelin/obestatin oranı ile beden kitle indeksi, bel çevresi, bel/kalça oranı, açlık insülin düzeyi ve HOMA indeksi arasında negatif bir korelasyon gözlemlendiği rapor edilmiştir (108).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ekim 2014 - Kasım 2014 tarihleri arasında Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran, GINA rehberinde belirtilen kriterler dahilinde persistan astım tanısı ile takipli 51 hasta ve benzer sosyodemografik özellikteki 36 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi.

Tüm hastalar astımın stabil dönemindeydiler. Hastaların tamamı tek başına inhale kortikosteroid veya inhale kortikosteroid + uzun etkili beta-2 agonist kullanmaktaydılar.

Çalışmanın uygulanması için Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesi'nden (99950669/318) onay alındı ve çalışmanın tüm katılımcılarından aydınlatılmış onam alındı.

#### **Çalışmaya Alınma Kriterleri:**

1. Persistan astım tanısı olması
2. 18 yaşından büyük olması
3. Çalışmaya katılmak için onam vermiş olması

#### **Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:**

1. Genel sağlık durumunun stabil olmaması
2. 3 ay içerisinde astım atağı veya solunum yolu enfeksiyonu geçirmiş olması
3. Herhangi bir zamanda malignite tanısı almış olması
4. Konjestif kalp yetmezliği olması
5. Sistemik romatolojik, metabolik veya endokrinolojik hastalığı olması
6. Ek akciğer hastalığı olması (KOA, tüberküloz, plörezi, bronşiektazi...)
7. Lobektomi veya pnömonektomi öyküsü olması

8. 10 paket/yıl'dan uzun sigara öyküsü olması
9. Gebelik veya gebelik şüphesi olması

### 3.1. ÇALIŞMA YÖNTEMİ

Çalışmaya dahil etme kriterlerine uyan hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi. Çalışmaya katılmak isteyen ve yazılı onam veren hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, mesleği, sigara kullanımı, boyu, ağırlığı, bel çevresi uzunluğu, nabızı, oksijen saturasyonu, hastalık yılı, aldıkları tedaviler, son 1 yıl içerisindeki atak, acil servis başvurusu ve hastane yatış öyküleri kaydedildi. Tüm hastaların ve kontrol grubunun antropometrik ölçümleri aynı kişi tarafından, sabah aç karnına, ayakkabılarını ve ağır kıyafetlerini çıkarmış halde yapıldı. Hastaların vücut kitle indeksleri hesaplandı ve kaydedildi.

Tüm hastalara ve kontrol grubu katılımcılarına aynı kişi tarafından astım kontrol testi, astım kontrol ölçeği ve solunum fonksiyon testi yapıldı. Astım tanılı hastalara eşlik eden allerji açısından 22 çeşit inhaler allerjeni kapsayan deri prick testi yapıldı. Hemogram, CRP, açlık kan şekeri, insülin, total IgE, ghrelin, obestatin için antekübital bölgeden periferik venöz kan alındı. Hemogram parametrelerinden hemoglobin, lökosit, lenfosit, nötrofil, trombosit, nötrofil/lenfosit oranı, ortalama platelet hacmi (MPV), platelet dağılım genişliği (PDW), eritrosit dağılım genişliği (RDW) sonuçları değerlendirildi.

### 3.2. VÜCUT KİTLE İNDEKSİ

Rölatif obezitenin göstergesi olarak kullanılan  $VKİ=Ağırlık(kg)/Boy(m^2)$  formülüne göre hesaplandı. Dünya sağlık örgütü obezite sınıflamasına göre hastalar değerlendirildi.

### 3.3. ASTIM KONTROL TESTİ

Astım Kontrol Testi (ACT); gündüz ve gece astım belirtileri, kurtarıcı ilaç kullanımı, günlük aktivitelerde etkilenme düzeyi ve kişisel astım kontrol değerlendirmesini içeren beş sorudan oluşmaktadır. Beş sorunun puanlarının toplamı Astım Kontrol Testi Skorunu oluşturur. Çalışmamızda Türkçe, validasyonu yapılmış form kullanılmıştır.

Astım Kontrol Testi skorlaması yapılırken; 25 puan “tam kontrol”, 20-24 puan “kısmi kontrol”,  $\leq 19$  puan “kontrol altında değil” olarak kabul edilmiştir.

### 3.4. ASTIM KONTROL ÖLÇEĞİ

Astım Kontrol Ölçeği (ACQ); semptom ağırlığını 0-6 arasında puan verilerek değerlendiren altı ve FEV1 değerinin skorlandığı bir olmak üzere toplam yedi sorudan oluşmaktadır. Yedi sorunun puanlarının ortalaması hesaplanır. Çalışmamızda Türkçe, validasyonu yapılmış form kullanılmıştır.

Astım Kontrol Ölçeği skorlaması yapılırken; ortalama puan  $\leq 0,75$  “tam kontrol”, 0,75-1,5 “kısmi kontrol”,  $\geq 1,5$  “kontrol altında değil” olarak kabul edilmiştir.

### 3.5. SOLUNUM FONKSİYON TESTİ

Solunum Fonksiyon Testi; Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Solunum Fonksiyon Testi Laboratuvarı'nda bilgisayarlı spirometre cihazı (VMAX ENCOR, Viasysis, USA) ile uygulandı.

Zorlu spirometrik trase; hastalar dinlendirildikten sonra oturur pozisyonda, burun kapalı durumda, bireyin spirometri cihazına sakın solunum yaparken, hızlı ve zorlu inspirasyonu takiben yine hızlı ve zorlu ekspirasyon sonrası tekrar hızlı ve zorlu inspirasyon yaptırılarak elde edildi.

En az üç maksimal ve tekrarlanabilir akım volüm eğrisi vital kapasitede %5'lik hata payı içinde kayıt altına alındı. Volüm eğrisi ile FVC, maksimal inspiratuar ve ekspiratuar eforlardan FEV1, FEV1/FVC, FVC hesaplanarak kişi için beklenen değerler ile karşılaştırıldı.

### 3.6. DERİ PRİCK TESTİ

Deri prick testi, her iki ön kol anterior kısmını alkol ile temizledikten sonra negatif (salin) ve pozitif (histamin) kontrollere ek olarak 22 yaygın inhaller allerjenin intradermal uygulanması ile yapıldı.

*Alternaria*, *Cladosporum* ve *Aspergillus* küf mantarları, *Dermatofagoides farinea* ve *Dermatofagoides pteronyssinus* ev tozu akarları, kuş tüyü karışımı, lateks, hamam böceği, bal arısı, yaban arısı, huş ağacı, zeytin ağacı, tahıl karışımı, kedi tüyü, köpek tüyü, at tüyü, çimen karışımı, pelin otu, yapışkan otu, sinir otu, fındık ağacı ve kanarya otu polenleri tüm hastalara intradermal olarak uygulandı. En geniş çapın 3 mm ve üzerinde olduğu endürasyonlar pozitif kabul edildi.

### 3.7. BİYOKİMYASAL ANALİZ

Astımlı hastalardan ve kontrol grubundan periferik venöz kan örnekleri 12 (10-14 ortalama) saatlik gece açlığından sonra alındı. Kan alınmadan önce hastalar 10 dakika oturtularak dinlenmeleri sağlandı. Alınan kanlar, pıhtılaşması beklendikten sonra 10-20 dakika 3000 devirde santrifüj edildi. Elde edilen serumdan hemogram, CRP, glukoz, insülin, total IgE düzeyleri aynı gün çalışıldı. Ghrelin ve Obestatin düzeyleri ise toplu olarak çalışılacağı için, elde edilen serumlar derhal dondurularak analiz yapılincaya kadar -80°C'de saklandı. Çalışma yapılacağı gün oda ısısında bekletilerek çalışmaya alındı.

Hemogram ölçümü Turgut Özal Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda bulunan Beckman Coulter LH780 cihazında çalışıldı. Glukoz, CRP

biyokimya testleri, enzimatik kolorimetrik yöntemle (Cobas c501, Roche, Japon) çalışıldı. İnsülin ve total IgE testleri elektrokemilüminesans yöntemiyle (Cobas e601, Roche, Japon) çalışıldı.

Obestatin (SUNRED ELISA kit, Catalogue No: 201-12-0971) ve Ghrelin (SUNRED ELISA kit, Catalogue No: 200-12-0973) ELISA yöntemiyle (Biotek ELISA microplate reader ELX 800 ve ELISA microplate washer, USA) çalışıldı. Ghrelin ve obestatin birimleri ng/ml olarak verildi. Obestatinin sensitivitesi 0.069 ng/ml, Ghrelinin sensitivitesi 0.028 ng/ml'dir.

### **3.8. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME**

Elde edilen veriler, Statistical Programmes on Social Sciences (SPSS) 16.0 programına kaydedildikten sonra istatistiksel değerlendirme yapıldı.

İkili oluşturan grupların ölçümle belirlenmiş karakterleri açısından aralarında fark olup olmadığı Mann Whitney U testi ve Student's t test kullanılarak değerlendirildi. Korelasyon analizi Pearson korelasyon analizi kullanılarak yapıldı. Bütün istatistiksel hesaplamalarda anlamlılık düzeyi olarak  $P < 0.05$  kabul edildi. Ortalamalar, ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya persistan astım ile takipli 51 hasta ve kontrol grubu olarak 36 sağlıklı birey olmak üzere toplam 87 kişi dahil edildi. Tüm olguların 57'si kadın; 30'u erkekti. Astımlı hastaların 37'si, kontrol grubunun ise 20'si kadındı. Astımlı hastalar ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,10$ ).

Kadın olguların yaş ortalaması  $37.79\pm 13.29$ ; erkek olguların yaş ortalaması ise  $34.27\pm 13.88$ 'di. Ortalama yaş açısından kadınlar ve erkekler arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0.25$ ). Kadınların vücut kitle indeksi ortalaması  $26.53\pm 7.22$   $\text{kg/m}^2$ ; erkeklerin ise  $26.69\pm 4.14$   $\text{kg/m}^2$  idi. Vücut kitle indeksi ortalamaları da benzerdi ( $p=0.91$ ). Kadınların bel çevresi uzunluğu  $82.51\pm 15.59$  cm; erkeklerinki  $92.03\pm 8.64$  cm olarak ölçüldü ( $p=0.003$ ).

Yaş ve vücut kitle indeksi açısından astımlı hastaların ve kontrol grubunun birbirine yakın olması tercih edildi. Astımlı hastaların yaş ortalaması  $38.94\pm 14.86$ ; kontrol grubunun yaş ortalaması ise  $33.22\pm 10.68$  olarak bulundu ( $p=0.051$ ). Astımlı hastaların vücut kitle indeksi ortalaması  $27.80\pm 6.94$   $\text{kg/m}^2$ ; kontrol grubunun ise  $24.87\pm 4.87$   $\text{kg/m}^2$  olarak saptandı ( $p=0.055$ ). Astımlı hastaların bel çevresi uzunluğu  $87.47\pm 15.54$  cm; kontrol grubunun ise  $83.42\pm 12.13$  cm olarak ölçüldü ( $p=0.19$ ).

Astımlı hastalar daha şişman ve daha yaşlı görülse de yaş, vücut kitle indeksi ve bel çevresi uzunluğu açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hastaların astım tanılarının olup olmamalarına göre demografik verileri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1

	Kontrol Grubu (n=36)	Astım Grubu (n=51)	P
Yaş	33.22±10.68	38.94±14.86	0.051
Boy (cm)	169.75±9.47	162.16±10.36	<b>0.001*</b>
Ağırlık (kg)	71.97±16.53	72.57±16.74	0.87
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	24.87±4.87	27.80±6.94	0.055
Bel Çevresi (cm)	83.42±12.13	87.47±15.54	0.19

51 astımlı hastanın 32'sinde (% 62.7) en az bir aeroallerjene karşı deri prick testi pozitifliği var iken 19 (%37.3) hastada ise deri prick testi negatifti. Allerjik olan grubun yaş ortalaması 42.95±15.81; allerji saptanmayan grubun ise 36.56±13.97 olarak bulundu (p=0.14). Allerjik grubun vücut kitle indeksi ortalaması 28.04±7.18 kg/m<sup>2</sup>; allerjik olmayan grubunun ise 27.66±6.91 kg/m<sup>2</sup>'ydi (p=0.85). Allerjik grubun ortalama bel çevresi uzunluğu 90.00±17.33 cm; allerjik olmayan grubun ise 85.97±14.45 cm olarak ölçüldü (p=0.38). Astım hastalarının allerjik olup olmamalarına göre demografik verileri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2

	Non-Allerjik Grup (n=32)	Allerjik Grup (n=19)	P
Yaş	36.56±13.97	42.95±15.81	0.14
Boy (cm)	164.34±10.29	158.47±9.63	<b>0.049*</b>
Ağırlık (kg)	74.34±17.92	69.58±14.50	0.33
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	27.66±6.91	28.04±7.18	0.85
Bel Çevresi (cm)	85.97±14.45	90.00±17.33	0.38

Astımlı hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ghrelin, obestatin düzeyleri ve ghrelin/obestatin oranı açısından anlamlı fark saptanmadı. Ghrelin düzeyi ortalaması astımlı hastalarda  $2.33 \pm 2.08$  ng/ml iken kontrol grubunda  $2.28 \pm 1.98$  ng/ml olarak ölçüldü ( $p=0.92$ ). Obestatin düzeyi ortalaması astımlı hastalarda  $6.28 \pm 5.60$  ng/ml iken; kontrol grubunda  $8.50 \pm 7.41$  ng/ml'ydi ( $p=0.11$ ). Astımlı hastalarda ghrelin/obestatin oranı  $0.57 \pm 1.12$  iken; kontrol grubunda  $0.35 \pm 1.74$  olarak tespit edildi ( $p=0.24$ ).

Hemogram parametreleri açısından da astımlı grup ve kontrol grubu karşılaştırıldı. Astımlılarda hemogloblin düzeyi  $13.38 \pm 1.57$  g/dL; kontrol grubunda ise  $14.28 \pm 1.73$  g/dl'ydi ( $p=0.014$ ). Beyaz küre sayısı astımlı hastalarda  $7.53 \pm 2.02 \times 10^9/L$  iken; kontrol grubunda  $6.65 \pm 1.37 \times 10^9/L$  olarak saptandı ( $p=0.026$ ). Trombosit sayısı astımlı hastalarda  $279.88 \pm 76.88 \times 10^3/uL$  iken; kontrol grubunda  $252.17 \pm 72.60 \times 10^3/uL$  olarak benzerdi ( $p=0.094$ ).

Astımlı hastalarda nötrofil/lenfosit oranı anlamlı olarak yüksek bulundu. Nötrofil/lenfosit oranı astımlı hastalarda  $2.42 \pm 0.99$  iken; kontrol grubunda  $1.94 \pm 0.71$ 'di ( $p=0.016$ ). MPV astımlılarda  $8.58 \pm 0.84$  fL; kontrol grubunda  $8.64 \pm 1.09$  fL olarak benzerdi ( $p=0.779$ ). PDW astımlı hastalarda %  $16.30 \pm 0.51$ ; kontrol grubunda ise %  $16.39 \pm 0.59$ 'du ve iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0.42$ ). RDW astımlılarda %  $14.12 \pm 1.60$  ile; %  $13.31 \pm 1.24$  olan kontrol gruba göre anlamlı olarak yüksekti ( $p=0.014$ ).

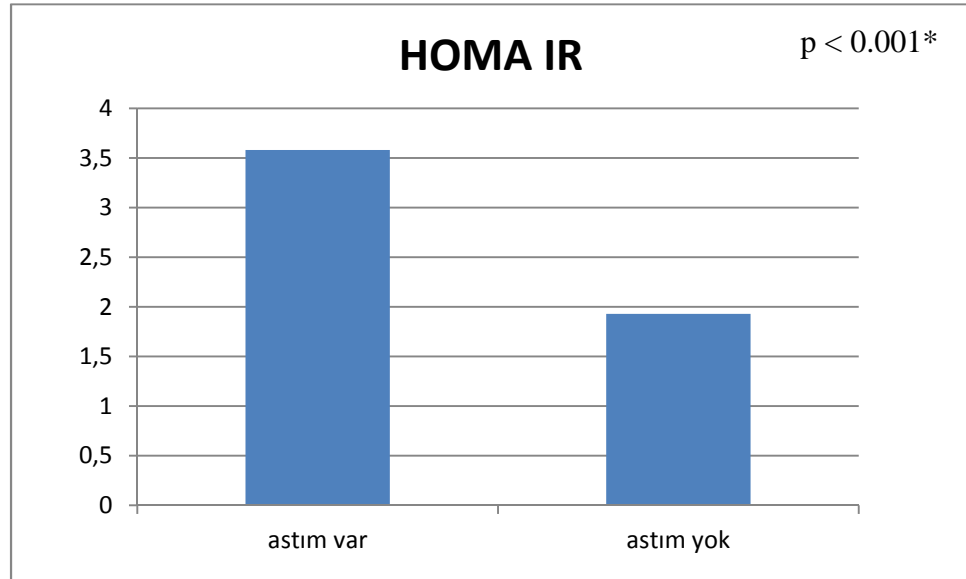
Total IgE düzeyi astımlı hastalarda  $212.58 \pm 355.88$  IU/ml iken; kontrol grubunda  $134.98 \pm 300.77$  IU/ml olarak bulundu ( $p=0.29$ ).

CRP düzeyleri ise astımlılarda  $3.65 \pm 4.72$  mg/L iken; kontrol grubunda  $1.65 \pm 1.99$  mg/L'ydi. CRP düzeyleri astımlılarda anlamlı olarak yüksekti ( $p=0.019$ ).

HOMA indeksi astımlılarda  $3.58 \pm 2.68$ ; kontrol grubunda ise  $1.94 \pm 1.07$  olarak saptandı. İki grup vücut kitle indeksi ve bel çevresi uzunluğu açısından benzer olmalarına rağmen astımlı hastalarda sağlıklı gruba göre HOMA indeksi anlamlı olarak yüksekti ( $p<0.001$ ). Hastaların astım olup olmamalarına göre HOMA indeksi düzeyleri Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2



Astım ve kontrol gruplarının solunum fonksiyon testleri ve laboratuvar sonuçları Tablo 3’te özetlenmiştir.

Tablo 3

	Kontrol Grubu (n=36)	Astım Grubu (n=51)	P
<b>FVC</b>	93.67±9.39	97.75±13.90	0.13
<b>FEV1</b>	98.81±10.28	98.65±16.25	0.96
<b>FEV1/FVC</b>	79.39±4.56	78.29±4.53	0.27
<b>FEF 25-75</b>	93.50±23.11	82.86±32.68	0.097
<b>Ghrelin ng/ml</b>	2.28±1.98	2.33±2.08	0.92
<b>Obestatin ng/ml</b>	8.50±7.41	6.28±5.60	0.11
<b>Ghrelin/Obestatin</b>	0.35±1.74	0.57±1.12	0.24
<b>Hemoglobin g/dL</b>	14.28±1.73	13.38±1.57	<b>0.014*</b>

<b>Lökosit x10<sup>9</sup>/L</b>	6.65±1.37	7.53±2.02	<b>0.026*</b>
<b>Trombosit x10<sup>3</sup>/uL</b>	252.17±72.60	279.88±76.88	0.094
<b>Nötrofil x10<sup>3</sup>/uL</b>	3.86±1.06	4.68±1.68	<b>0.012*</b>
<b>Lenfosit x10<sup>3</sup>/uL</b>	2.10±0.52	2.04±0.56	0.58
<b>Nötrofil/Lenfosit</b>	1.94±0.71	2.42±0.99	<b>0.016*</b>
<b>MPV fL</b>	8.64±1.09	8.58±0.84	0.779
<b>PDW %</b>	16.39±0.59	16.30±0.51	0.42
<b>RDW %</b>	13.31±1.24	14.12±1.60	<b>0.014*</b>
<b>Total IgE IU/ml</b>	134.98±300.77	212.58±355.88	0.29
<b>CRP mg/L</b>	1.65±1.99	3.65±4.72	<b>0.019*</b>
<b>HOMA IR</b>	1.94±1.07	3.58±2.68	<b>&lt;0.001*</b>

Astımlı hastalarda kontrol gruba göre CRP düzeyinin anlamlı olarak yüksek saptanması üzerine astım kontrolü ile CRP düzeyi arasındaki ilişki araştırıldı. 51 astımlı hastada, ACT skoru ile CRP düzeyi korelasyon açısından karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ( $r=-0.095$ ,  $p=0.51$ ). ACQ sonucuna göre astımı kontrol altında olanlar, kısmi kontrol altında olanlar ve kontrol altında olmayanlar çoklu analiz ile incelendiğinde anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ( $p=0.10$ ).

Astımlı hastalarda kontrol gruba göre HOMA indeksinin anlamlı olarak yüksek saptanması üzerine astım kontrolü ile HOMA indeksi arasındaki ilişki araştırıldı. 51 astımlı hastada, ACT skoru ile HOMA indeksi korelasyon açısından karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ( $r=-0.136$ ,  $p=0.34$ ). ACQ sonucuna göre astımı kontrol altında olanlar, kısmi kontrol altında olanlar ve kontrol altında olmayanlar çoklu analiz ile incelendiğinde anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ( $p=0.42$ ).

Deri prick testi sonucunda aeroallerjen duyarlılığı saptanmayan 32 ve deri prick testi pozitifliği olan 19 hasta da kendi içerisinde karşılaştırıldığında; ghrelin, obestatin düzeyleri ve ghrelin/obestatin oranı açısından iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi. Ghrelin düzeyi allerji saptanmayan grupta  $2.11 \pm 1.76$  ng/ml; allerjik grupta ise  $2.68 \pm 2.56$  ng/ml' ydi ( $p=0.35$ ). Obestatin düzeyi allerji saptanmayan grupta  $6.08 \pm 5.23$  ng/ml iken; allerjik grupta  $6.63 \pm 6.31$  ng/ml olarak bulundu ( $p=0.74$ ). Allerji saptanmayan grupta ghrelin/obestatin oranı  $0.41 \pm 1.74$  iken; allerjik grupta  $0.85 \pm 1.82$ ' ydi ( $p=0.18$ ).

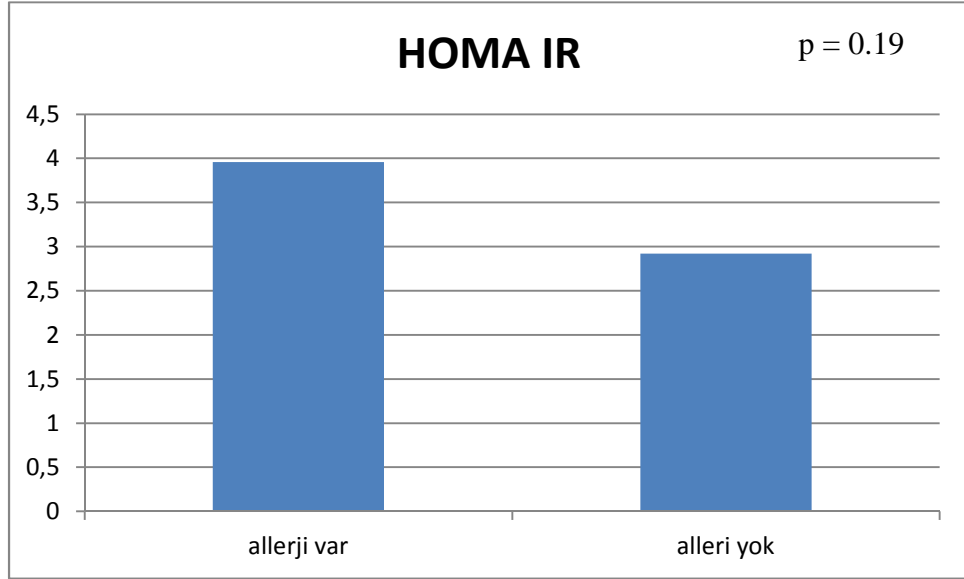
Nötrofil/lenfosit oranı allerji saptanmayan hastalarda  $2.27 \pm 1.03$  iken; allerjik hastalarda  $2.66 \pm 0.92$  olarak bulundu ( $p=0.18$ ). MPV allerji saptanmayan hastalarda  $8.62 \pm 0.93$  fL; allerjik hastalarda  $8.52 \pm 0.69$  fL' ydi ( $p=0.70$ ). PDW allerji saptanmayan hastalarda %  $16.30 \pm 0.50$ ; allerjik hastalarda %  $16.30 \pm 0.54$  olarak bulundu ( $p=0.98$ ). RDW allerji saptanmayan hastalarda %  $14.00 \pm 1.34$ ; allerjik hastalarda %  $14.31 \pm 2.00$ ' dı ( $p=0.51$ ). Astımlı hastalar deri prick testi pozitifliği açısından karşılaştırıldığında hemogram parametreleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

CRP düzeyi allerji saptanmayan hastalarda  $3.72 \pm 5.32$  mg/L; allerjik hastalarda  $3.52 \pm 3.62$  mg/L olarak ölçüldü ( $p=0.88$ ). Sistemik inflamasyon ile ilişkili olabilecek parametreler açısından karşılaştırıldığında allerjik ve non-allerjik grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Total IgE düzeyi allerji saptanmayan hastalarda  $171.65 \pm 230.55$  IU/ml; allerjik hastalarda ise  $281.51 \pm 502.26$  IU/ml olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.29$ ). HOMA indeksi ortalaması allerji saptanmayan hastalarda  $3.96 \pm 3.10$ ; allerjik grupta ise  $2.93 \pm 1.65$  olarak saptandı ( $p=0.19$ ).

Astımlı hastaların allerjik olup olmamalarına göre HOMA indeksi düzeyleri Şekil 3'te gösterilmiştir.

Şekil 3



Ortalama ACT skoru allerji saptanmayan hastalarda  $18.00 \pm 4.16$  iken; allerjik hastalarda  $15.95 \pm 3.66$  olarak ölçüldü. ACT skoruna göre allerjik astımlılar ve allerji saptanmayan astım hastaları arasında astım kontrolü açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0.081$ ). ACQ sonucuna göre astım kontrolü açısından karşılaştırıldığında da non-allerjik ve allerjik grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.43$ ). İki grup astım kontrolü açısından benzerdi.

Astımlı hastaların allerjik olup olmamalarına göre laboratuvar bulguları Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4

	Non-Allerjik Grup (n=32)	Allerjik Grup (n=19)	P
<b>Ghrelin ng/ml</b>	2.11±1.76	2.68±2.56	0.35
<b>Obestatin ng/ml</b>	6.08±5.23	6.63±6.31	0.74
<b>Ghrelin/Obestatin</b>	0.41±1.74	0.85±1.82	0.18
<b>Hemoglobin g/dL</b>	13.49±1.59	13.20±1.55	0.53
<b>Lökosit x10<sup>9</sup>/L</b>	7.64±1.97	7.35±2.16	0.62
<b>Trombosit x10<sup>3</sup>/uL</b>	252.17±72.60	279.88±76.88	0.29
<b>Nötrofil x10<sup>3</sup>/uL</b>	4.58±1.66	4.83±1.76	0.62
<b>Lenfosit x10<sup>3</sup>/uL</b>	2.14±0.58	1.86±0.48	0.076
<b>Nötrofil/Lenfosit</b>	2.27±1.03	2.66±0.92	0.18
<b>MPV fL</b>	8.62±0.93	8.52±0.69	0.70
<b>PDW %</b>	16.30±0.50	16.30±0.54	0.98
<b>RDW %</b>	14.00±1.34	14.31±2.00	0.51
<b>Total IgE IU/ml</b>	171.65±230.55	281.51±502.26	0.29
<b>CRP mg/L</b>	3.72±5.32	3.52±3.62	0.88
<b>HOMA IR</b>	3.96±3.10	2.93±1.65	0.19
<b>ACT</b>	18.00±4.16	15.95±3.66	0.081

Yaş, vücut kitle indeksi ve bel çevresi uzunluğu ortalamaları benzer olan 37 kadın ve 14 erkek astımlı hasta cinsiyet açısından karşılaştırıldı. Kadınlar ve erkekler arasında astım kontrolü açısından fark saptanmadı. Ortalama ACT skoru kadın

astımlılarda  $16.78 \pm 4.25$  iken; erkek astımlılarda  $18.43 \pm 3.40$  olarak ölçüldü ( $p=0.20$ ). ACQ sonucuna göre astım kontrolü açısından karşılaştırıldığında da kadın ve erkek astımlılar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.59$ ).

Kadınların ghrelin düzeyi ortalaması  $2.17 \pm 2.22$  ng/ml; erkeklerin ise  $2.73 \pm 1.69$  ng/ml olarak bulundu. Ghrelin düzeyi açısından erkekler ve kadınlar arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0.40$ ). Obestatin düzeyi kadınlarda  $5.28 \pm 4.56$  ng/ml iken; erkeklerde  $8.94 \pm 7.25$  ng/ml'ydı. Kadınlarda obestatin düzeyi anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p=0.036$ ). Ghrelin/Obestatin oranı ise kadınlarda  $0.43 \pm 1.96$ ; erkeklerde  $0.94 \pm 2.13$  olarak hesaplandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.15$ ).

Tüm olgular, ghrelin, obestatin düzeyleri ve ghrelin/obestatin oranının vücut kitle indeksi ortalaması ile korelasyonu açısından karşılaştırıldı. Ghrelin düzeyi ile vücut kitle indeksi arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı ( $r=-0.230$ ,  $p=0.032$ ). Obestatin düzeyi ile vücut kitle indeksi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ise saptanmadı ( $r=-0.181$ ,  $p=0.093$ ). Ghrelin/obestatin oranı ile vücut kitle indeksi arasında da anlamlı korelasyon saptanmadı ( $r=-0.022$ ,  $p=0.84$ ).

Olguların tümü, ghrelin, obestatin düzeyleri ve ghrelin/obestatin oranının HOMA indeksi ile korelasyonu açısından karşılaştırıldı. Ghrelin düzeyi ile HOMA indeksi arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı ( $r=-0.236$ ,  $p=0.027$ ). Obestatin düzeyi ile HOMA indeksi arasında da istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı ( $r=-0.229$ ,  $p=0.033$ ). Ghrelin/obestatin oranı ile HOMA indeksi arasında ise anlamlı korelasyon saptanmadı ( $r=0.033$ ,  $p=0.76$ ).

DSÖ kriterlerine göre tüm olgular obez olanlar ve olmayanlar olarak karşılaştırıldı. Hastaların 25'i obezdi, 62'si ise obez değildi. Obez olanların ghrelin düzeyi ortalaması  $1.61 \pm 1.12$  ng/ml; obez olmayanların ise  $2.58 \pm 2.23$  ng/ml olarak bulundu. Ghrelin düzeyi obezlerde anlamlı olarak daha düşüktü ( $p=0.042$ ). Obestatin düzeyi ortalaması obezlerde  $6.02 \pm 5.70$ , obez olmayanlarda ise  $7.68 \pm 6.74$  olarak bulundu. Obestatin düzeyi açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.28$ ). Ghrelin/obestatin oranı obezlerde  $0.36 \pm 1.45$ , obez olmayanlarda ise

0.526±1.03 olarak bulundu. Obez olanlar ve olmayanlar arasında ghrelin/obestatin oranı açısından anlamlı fark yoktu (p=0.43).

ACT skoru ortalaması, obez astımlı hastalarda 15.80±4.48, normal ağırlıkta astımlılarda ise 18.16±3.55 olarak bulundu. Obezlerde astım kontrolü anlamlı olarak daha kötüydü (p=0.042).

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Obezitenin, astım için risk faktörlerinin arasındaki yeri son yıllarda iyice önem kazanmaktadır. Astım fizyopatolojisine obezitenin etkileri ise halen net olarak bilinmemektedir. Obeziteye bağlı sistemik inflamasyon, beslenme tarzı, obezitenin mekanik etkileri, genetik faktörler ve obezite ilişkili hormonlar ile ilgili araştırmalar yapılmaktadır.

Sosyodemografik açıdan değerlendirdiğimizde, çalışmamızda astımlı hastalarda kontrol gruba göre boy uzunluğu anlamlı olarak düşük bulundu. Astımlı hastalar deri prick testi pozitifliği açısından karşılaştırıldığında ise allerjik hastalar, allerji saptanmayanlara göre daha kısaydı. Astım tedavisinde kullanılan inhaler steroidler her ne kadar güvenli kabul edilse de; geniş tabanlı Cochrane analizlerde büyümeyi yavaşlattığı gösterilmiştir (109). Astıma bağlı sistemik inflamasyonun gelişim üzerine etkileri de boy kısalığını açıklayabilir. Ayrıca, düşük doğum ağırlığının astım ve allerjik hastalıklar için risk faktörü olması da etken olarak düşünülebilir. Allerjik hastalarda inflamasyonun şiddeti veya yüksek doz inhaler kortikosteroid ihtiyacı allerjik olmayan grubun daha kısa olmasına neden olmuş olabilir. Bu konu ile ilgili, özellikle pediatrik popülasyonda daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Obezite ilişkili hormonlardan leptin, adiponektin, kalprotektin ve ghrelinin astım ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Obestatin ve astım ilişkisi ile ilgili ise yayın bulunmamaktadır.

Çalışmamızda obezite ilişkili hormonlardan ghrelin ve obestatinin, obeziteden bağımsız olarak astım ile ilişkileri araştırıldı. Ayrıca astımlı hastalar, deri prick testi pozitifliği açısından karşılaştırıldı. Stabil astımlı hastalarla; cinsiyet dağılımı, vücut kitle indeksi ve bel çevresi uzunluğu ortalamaları benzer olan sağlıklı kontrol grubu arasında ghrelin, obestatin düzeyleri ve ghrelin/obestatin oranı açısından anlamlı fark saptanmadı.

Ghrelin ve astım ilişkisi ile ilgili erişkinlerde ve çocuklarda ikişer adet çalışma mevcuttur.



Bunlardan; Tsaroucha ve arkadaşlarının 32 stabil astımlı, 37 astım atağında ve 22 sağlıklı kadın hastayı dahil ettiği çalışmalarında leptin, adiponektin ve ghrelin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Çalışmada stabil astımlı hastalarda kontrol gruba göre daha yüksek leptin ve daha düşük ghrelin seviyeleri saptanmıştır. Ayrıca astımlı hastalarda astım ciddiyeti ile leptin ve adiponektin düzeyleri arasında ilişki gösterilmiştir. Ghrelin düzeyi ile astım ciddiyeti arasında korelasyon saptanamamıştır (110).

Matsumoto ve arkadaşlarının çalışmalarında astımlı hastalarda kontrol gruba göre yüksek leptin ve düşük adiponektin düzeyi saptanmıştır. Ancak çalışmamıza benzer olarak ghrelin düzeyi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilememiştir (111).

Yüksel ve arkadaşlarının çalışmalarında 40 obez ve 41 normal ağırlıkta astımlı; 20 normal ağırlıkta sağlıklı çocuk leptin, adiponektin ve ghrelin düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Obezlerde ve astımlılarda leptin düzeyi yüksek; adiponektin ve ghrelin düzeyleri ile düşük bulunmuştur (112).

Çobanoğlu ve arkadaşlarının 23 astımlı ve 51 sağlıklı çocuğu dahil ettiği çalışmalarında ise serum leptin, kalprotektin ve ghrelin düzeyleri ile astım arasında ilişki gösterilememiştir. Ayrıca bu hormon düzeyleri ile deri prick testi pozitifliği arasında da ilişki gösterilememiştir (113). Çalışma bu yönleri ile bizim çalışmamıza benzer sonuçlara sahiptir.

Çalışmamızda, astımlı hastalarla kontrol grubu arasında ghrelin düzeyi açısından anlamlı ilişki bulunmadı. Tüm olgular değerlendirildiğinde ghrelin düzeyi ile HOMA indeksi ve vücut kitle indeksi arasında negatif korelasyon saptandı. Ayrıca obez kişilerde, obez olmayanlara göre ghrelin düzeyi anlamlı olarak daha düşük bulundu.

Obestatin ile astım ilişkisini araştıran çalışma bulunmamakla birlikte; KOAH ve OSAS ile ilgili çalışmalar mevcuttur.

Lei ve arkadaşlarının vücut kitle indeksi 20 kg/m<sup>2</sup>'nin altında 32 KOAH hastası ve 22 normal ağırlıkta sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdığı çalışmada, düşük kilolu KOAH'lılarda obestatin anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca obestatin ile CRP arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (114).

Zirlik ve arkadaşlarının çalışmasında ise obez OSAS'lılarda obestatin düzeyi kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Ancak CPAP tedavisi ile OSAS'lı hastalarda obestatin düzeyinde anlamlı ilişki gösterilememiştir. Obestatin düzeyi vücut kitle indeksi ve insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur (115).

Liu ve arkadaşlarının 95 fazla kilolu OSAS'lı hastayı, 30 fazla kilolu OSAS olmayan ve 30 OSAS olmayan normal kiloda kontrol grubu dahil ettiği çalışmalarında ghrelin ve obestatin düzeyleri obez kişilerde daha düşük olarak bulunmuştur. Obeziteden bağımsız olarak ghrelin ve obestatin düzeyleri ile OSAS arasında ilişki gösterilememiştir (116).

Çalışmamızda, astımlı hastalarla kontrol grubu arasında obestatin düzeyi ve ghrelin/obestatin oranı açısından anlamlı ilişki bulunmadı. Tüm olgular değerlendirildiğinde de literatüre benzer olarak obestatin düzeyi ile HOMA indeksi arasında negatif korelasyon saptandı. Ancak obestatin düzeyi ile vücut kitle indeksi arasında anlamlı fark gösterilemedi.

Zhang ve arkadaşlarının çalışmalarında, balgam incelemesine göre nötrofilik astım fenotipinde olan hastalarda periferik kanda da nötrofil/lenfosit oranı yüksek bulunmuştur (117). Bizim çalışmamızda da benzer olarak astımlı hastalarda kontrol gruba göre nötrofil/lenfosit oranı yüksekti.

Çalışmamızda astımlı hastalarda kontrol grubuna göre hemoglobin düzeyi düşük bulundu. Astımlı hastalarda, sistemik inflamasyonun etkisi olarak kronik hastalık anemisi gelişebilir. Anemiye bağlı doku oksijenasyonunun bozulmasının astım gelişimine neden olabilir. Ramakrishnan ve arkadaşlarının çalışmalarında aneminin astım için bağımsız prediktör olduğu gösterilmiştir (118). Literatürde PDW ve RDW değerleri ve astım ilişkisini araştıran çalışmaya rastlanmadı. Bizim çalışmamızda PDW değeri ile astım arasında ilişki gösterilemezken; astımlı

hastalarda kontrol grubuna göre RDW yüzdesi anlamlı olarak yüksek bulundu. RDW yüksekliği hemoglobin düşüklüğü ile ilişkilendirilebilir. Bu konu ile ilgili, anemi parametrelerinin de araştırıldığı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sun ve arkadaşlarının 85 stabil astımlı, 85 astım atağında hastayı ve benzer sosyodemografik özellikte 85 sağlıklı kişiyi incelediği çalışmada stabil astımlılarda kontrol gruba göre MPV düzeyi ortalaması anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Ayrıca astım atağında olan hastalarda MPV düzeyi stabil astımlılara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (119). Bizim çalışmamızda ise, astımlı hastalar ve kontrol grubu MPV düzeyi açısından benzerdi. Hastala grubumuzun çoğunlukla hafif ve orta persistan astımlılardan oluşması, MPV düzeyi açısından fark saptanmamasını açıklayabilir.

Kasayama ve arkadaşlarının 329 astımlı hastayı ve 1684 sağlıklı kişiyi dahil ettiği çalışmalarında stabil astımlı hastalarda serum CRP düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca inhaler kortikosteroid tedavisi ile CRP düzeylerinde gerileme gösterilmiştir (120). Pellizzaro ve arkadaşlarının çalışmalarında da benzer olarak astımlı hastalarda kontrol gruba göre CRP düzeyi anlamlı olarak yüksek gösterilmiştir (121). Sigari ve arkadaşlarının çalışmalarında astımlı hastalarda kontrol grubuna göre yüksek hs-CRP düzeyleri saptanmasına karşın astım kontrolü ile hs-CRP düzeyleri arasında ilişki gösterilememiştir (122). Bizim çalışmamızda da benzer olarak stabil astımlı hastalarda CRP düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu. Ancak astımlı hastalarda CRP düzeyi ile astım kontrolü arasında ilişki gösterilemedi. Çalışmamızın bu sonucu, astım semptomları ile inflamasyonun şiddetinin her zaman doğru orantılı olmayacağı görüşünü desteklemektedir.

Literatürde astımlı hastalarda insülin direncinin kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar ağırlıktadır. Gülcan ve arkadaşlarının çalışmalarında, astımlı hastalarda benzer vücut kitle indeksi ortalamasına sahip kontrol grubuna göre yüksek HOMA indeksi değerleri saptanmıştır (123). Kim ve arkadaşlarının 1058 hastayı dahil ettiği çalışmada, bronş provokasyon testinde bronş hiperreaktivitesi saptanan hastalarda anlamlı olarak HOMA indeksinde yükseklik gösterilmiştir (124). Sanchez Jimenez ve arkadaşlarının çocuk hastalarda yaptığı bir

çalışmada, HOMA indeksi değerleri obez astımlı çocuklarda, astım olmayan obez çocuklara göre daha yüksek bulunmuştur (125). Husemoen ve arkadaşlarının çalışmalarında ise allerjik astımlı hastalarda kontrol grubuna göre artmış insülin direnci saptanmasına karşın; allerjik olmayan astımlılarda fark saptanmamıştır (126).

Bizim çalışmamızda hem allerjik, hem de allerjik olmayan astımlılarda kontrol grubuna göre vücut kitle indeksi ve bel çevresi uzunluğundan bağımsız olarak artmış insülin direnci saptanmıştır. Allerjik ve allerjik olmayan astımlılar arasında ise HOMA indeksi açısından fark saptanmamıştır. Astıma bağlı sistemik inflamasyon ya da inhaler steroid kullanımı ile insülin direnci arasında ilişki olabilir. Bronş hiperreaktivitesine neden olan inflamatuvar yanıt ile insülin direncine neden olan inflamasyonun gelişimi arasında ortak nedensel ilişki de düşünebilir. Astımlı hastalarda insülin direncinin fizyopatolojisi ile ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Astımlı hastalarda HOMA indeksi ile astım kontrolü arasında ise anlamlı ilişki gösterilememiştir. Çalışmamızın bu sonucu, astım semptomları ile inflamasyonun şiddetinin her zaman doğru orantılı olmayacağı görüşüyle aynı paraleldedir.

Hirayama ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yaptığı bir çalışmada ghrelin ve obestatinin ratlarda mast hücreler aracılığıyla allerjik kaskatı uyardığı gösterilmiştir (127). Ancak obestatin ve allerji ile ilgili literatürde çalışma yoktur. Ghrelin ve allerji arasındaki ilişkiyi araştıran çok az çalışma vardır.

Çalışmamızda allerjik ve allerjik olmayan astımlı hastalar arasında ghrelin, obestatin düzeyleri ve ghrelin/obestatin oranı açısından anlamlı fark saptanmadı. Matsuda ve arkadaşlarının çalışmalarında allerjik ve allerjik olmayan çocuk hastalarda ghrelin ile total IGE düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmıştır (128). Çobanoğlu ve arkadaşlarının çalışmalarında, bizim çalışmamıza benzer şekilde astımlı hastalar deri prick testi pozitifliği açısından karşılaştırıldığında ghrelin düzeyi açısından anlamlı fark gösterilmemiştir (113).

Allerji saptanan ve saptanmayan astımlı hastalar hemogram parametreleri ve CRP düzeyleri açısından karşılaştırıldığında da iki grup arasında fark saptanmadı. Ayrıca ACT skoru açısından da iki grup benzerdi. Bu durumun, astım fizyopatolojisinin farklı şekilde başlamasına rağmen hem allerjik; hem de allerjik olmayan astımda aynı yolakta ilerlemesi ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları hasta sayısının az olması ve patolojik olarak astım fenotiplendirilmesinin yapılamamış olmasıydı. Astımlı hastalardan lavaj yada biyopsiler ile patolojik inceleme yapılarak fenotipler arasındaki ilişki tartışılabilirdi. Ayrıca, ekshalasyon havasında inflamatuvar parametrelerin ölçümü yapılarak; sistemik inflamasyonun yanı sıra hava yolu inflamasyonu da değerlendirilebilirdi.

Astımlı hastalarda, kontrol grubuna göre hemoglobin düşüklüğü ve RDW yüksekliği saptandı. Bu hastalarda demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin düzeyleri ve ayrıca B12, folik asit düzeylerinin ölçümü ile anemi etyolojisi araştırılabilirdi.

Sonuç olarak; çalışmamızda yaş, cinsiyet dağılımı, vücut kitle indeksi ve bel çevresi uzunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmayan astımlı hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ghrelin, obestatin düzeyleri ve ghrelin/obestatin oranı açısından anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca bu hormonlar ile allerji varlığı arasında da anlamlı ilişki gösterilemedi. Literatüre benzer olarak, obez kişilerde ghrelin düzeyi düşük bulundu ancak obestatin düzeyi açısından fark saptanmadı.

Obezite ile ilişkili hormonların astım ile ilişkisini gösteren çalışmalar son yıllarda artmaktadır fakat yeterli bilgi birikimi oluşması için henüz sayıları azdır. Bu konunun aydınlatılabilmesi için geniş hasta grupları içeren, astım fenotiplerini de araştıran; prospektif, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Astımlı hastalarda, benzer sosyodemografik özelliklere sahip kontrol grubuna göre inflamatuvar parametreler ve insülin direnci yüksek bulundu. Literatürde de benzer çalışmalar mevcuttur ve yukarıda tartışıldı. Bu durumun fizyopatolojik mekanizması ise henüz net olarak açıklanamamıştır. Astımın neden olduğu sistemik inflamasyonun insülin direncini tetikleyebileceği gibi, inhaler kortikosteroid

tedavisinin sistemik yan etkileri de insülin direncine neden olabilir. Ayrıca astım ve insülin direnci ortak nedensel ilişkiye sahip olabilir. Bu konunun aydınlatılabilmesi için, metabolik belirteçlerin ve inhaler kortikosteroid dozlarının ayrıntılı olarak araştırıldığı ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Obezite, hem direkt olarak astım sıklığını ve şiddetini arttırmakta; hem de farklı mekanizmalarla solunum fonksiyonlarını etkilemektedir. Obez hastalarda astım kontrolü zorlaşmakta, solunum fonksiyonları kötüleşmektedir. Astımlı hastalarda obezite ilişkili komplikasyonlar, obeziteden bağımsız olarak daha sık görülmektedir. Astım ve obezite metabolik ve inflamatuvar mekanizmalarla birbirlerini tetiklemektedirler. Obez hastalar, hastalığa bağlı solunumsal komplikasyonların yanı sıra; astım semptomları ve bulguları açısından değerlendirilmelidirler. Astımlı hastalarda, hastalığın kontrolü ve tedavisi açısından obezite varlığı ve gelişimi izlenmeli; önleyici ve tedavi edici yaklaşımlar uygulanmalıdır.

## 6. KAYNAKLAR

1. GINA(Global Initiative for asthma: Küresel Astım Önleme ve Tedavi Girisimi) 2012 (update). <http://www.ginasthma.org>.
2. Haslam DW, James WP. Obesity,» Lancet. 2005;366:1197-1209.
3. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:661-6.
4. Türk Toraks Derneği: Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2014 güncellemesi. <http://www.toraks.org.tr>.
5. Rasmussen F, Hancox RJ. Mechanisms of obesity in asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2014;14:35-43.
6. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature 1999; 402:656-659.
7. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin—a hormone with multiple functions. Frontiers in Neuroendocrinology 2004; 25: 27-68.
8. Ren AJ, Guo ZF, Wang YK, Lin L, Zheng X, Yuan WJ. Obestatin, obesity, diabetes. Peptides 2009; 30: 439-444.
9. Qiu TS, Yan JQ, Liang ZY, Tong ZX, Gang S, Ping G, et al. Obestatin: Its physicochemical characteristics and physiological functions. Peptides 2008; 29: 639-645.
10. Türkteş H, Türkteş İ, Asthma. Bozkır Matbaacılık, Ankara 1998.
11. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Allergy 2004;59(5):469-78.
12. Yan DC, Ou LS, Tsai TL, Wu WF, Huang JL. Prevalence and severity of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in 13- to 14-year-old children in Taipei, Taiwan. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;95(6):579-85.

13. Garcia-Marcos L, Quiros AB, Hernandez GG, Guillen-Grima F, Diaz CG, Urena IC, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phase 1 and 3) in Spain. *Allergy* 2004;59(12):1301-7.
14. Chung F Fabbri LM. Asthma, European Respiratory Monograph, European Respiratory Society Journals Ltd, 2003.
15. Kalyoncu F. Bronş astması.1. baskı. Atlas Matbaacılık, Ankara 2001.
16. Ober C. Perspectives on the past decade of asthma genetics. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:274-8.
17. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1139-46.
18. Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:522-43.
19. Noal RB, Menezes AM, Macedo SE, Dumith SC. Childhood body mass index and risk of asthma in adolescence: a systematic review. *Obes Rev.* 2011;12(2):93-104.
20. Shore SA. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(5):1087-93.
21. Guler N, Kirerleri E, Ones U, et al. Leptin: does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:254-9.
22. Horwood LJ, Fergusson DM, Shannon FT. Social and familial factors in the development of early childhood asthma. *Pediatrics* 1985;75(5):859-68.
23. Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(6 Pt 1):763-9.
24. Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R. Sensitisation to asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen; a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001;357(9258):752-6.
25. Gern JE, Reardon CL, Hoffjan S, Nicolae D, Li Z, Roberg KA, et al. Effects of dog ownership and genotype on immune development and atopy in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(2):307-14.



26. Sigurs N, Bjanason R, Sigubergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virüs bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(5):1501-7.
27. Sly PD, Kusel M, Holt PG. Do early-life viral infections cause asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(6):1202-5.
28. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996;347:1792-6.
29. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virüs in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;347:1792-6
30. Malo JL, Lemiere C, Gautrin D, Labrecque M. Occupational asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10(1):57-61.
31. Çımrın AH. Meslek Astımı-Türkiye Gerçeği. *Toraks Dergisi* 2000;1:87-9.
32. Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJ, et al. Evidence based guidelines for the prevention, identification and management of occupational asthma. *Occup Environ Med* 2005;62:290-9.
33. Sastre J, Vandenplas O, Park HS. Pathogenesis of occupational asthma. *Eur Respir J* 2003;22(2):364-73.
34. Saint-Pierre P, Bourdin A, Chanez P, Daures JP, Godard P. Are overweight asthmatics more difficult to control? *Allergy* 2006;61:79-84.
35. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(11):1308-11.
36. Pedersen SE, Bateman ED, Bousquet J, Busse WW, Yoxall S, Clark TJ. Determinants of response to fluticasone propionate and salmeterol/fluticasone propionate combination in the Gaining Optimal Asthma control study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1036-42.
37. Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:403-10.

38. American Thoracic Society. What constitutes an adverse health effect of air pollution? Official statement of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(2Pt1):665-73.
39. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, Vora H, Thomas D, Berhane K, et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med* 2004;351(11):1057
40. Bayram H, Dikensoy Ö. Hava kirliliği ve solunum sağlığına etkileri. *Tüberk Toraks* 2006;54:80-9.
41. Tomac N, Demirel F, Acun C, Ayoglu F. Prevalance and risk factors for childhood asthma in Zonguldak, Turkey. *Allergy Asthma Proc.* 2005;26:397-402.
42. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(6):1238-48.
43. Deveroux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(6):1109-17.
44. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, et al. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med.*2000;161:1720-45.
45. Köktürk N, Tatlıcıoğlu T, Memiş L, et al. Expression of transforming growth factor  $\beta$ 1 in bronchial biopsies in asthma and COPD. *J Asthma* 2003;40:887-93.
46. Wang L, McParland BE, Pare PD. The functional consequences of structural changes in the airways: implications for airway hyperresponsiveness in asthma. *Chest* 2003;123:356-62.
47. Levy ML, Fletcher M, Price DB, et al. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratorydiseases in primarycare. *Prim CareRespir J* 2006;15:20-34.
48. Killian KJ, Watson R, Otis J, et al. Symptom perception during acute bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:490-6.

49. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
50. Expert Panel Report 3(EPR-3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma-Full Report 2007, *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:94-138.
51. The National Asthma Council Australia. *Asthma Management Handbook. Revised and Updated 2006.*
52. Kalyoncu F, Çöplü L, Selçuk ZT, et al. Survey of the allergic status of patients with bronchial asthma in Turkey: a multicenter study. *Allergy* 1995;50:451-5.
53. Berry M, Morgan A, Shaw DE, et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and noneosinophilic asthma. *Thorax* 2007;62:1043-9.
54. Bateman ED, Bousquet J, Keech ML, et al. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *Eur Respir J* 2007;29:56-62.
55. Osborne L, Pedula KL, O'Hollaren M, et al. Assessing future need for acute care in adult asthmatics: the Profile of Asthma Risk Study: a prospective health maintenance organization based study. *Chest* 2007;132:1151-61.
56. Jayaram L, Pizichini MM, Cook RJ, et al. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J* 2006;27:483-94.
57. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J* 2008;32:545-54.
58. Poulain M, Doucet M, Major GC, Drapeau V, Frederic Series, Louis-Phillippe Boulet, Angelo Tremblay, François Maltais. The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. *CMAJ.* 2006;112:174-9.
59. Björntorp P. *International Textbook of Obesity*, John Wiley & Sons, England. 2001;3-21.
60. <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/en/>
61. Hyun KK, Huxley RR, Arima H, et al. A comparative analysis of risk factors and stroke risk for Asian and non-Asian men: the Asia Pacific cohort studies collaboration. *Int J Stroke.* 2013 Dec;8(8):606-11.

62. 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.
63. Weiss ST, Shore SA. Obesity and asthma: direction for research. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:963-8.
64. Chen Y, Rennie D, Cornier Y, Dosman J. Sex specificity of asthma associated with objectively measured body mass index and waist circumference. *Chest.* 2005;128:3048-54.
65. Bastard JP, Jardel C, Delattre J. Evidence for a link between adipose tissue IL-6 content and serum C-reactive protein. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2084-89.
66. Tanitisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: Obesity and asthma. *Thorax.* 2001;56:64-74.
67. 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.
68. Seidell JC, De Groot LC, Van Sonsbeek JL. Associations of moderate and severe overweight with self reported illness and medical care dutch adults. *Am J Public Health.* 1986;76:264-9.
69. Troisi RJ, Speizer FE, Willet WC. Menopause, postmenopausal estron preparations and the risk of adult-onset asthma a prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1183-8.
70. Salem MI, Matsuzaki G, Kishihara K.  $\beta$ -Estradiol supresses t cell-mediated delayed-type hypersensitivity through suppression of antigen-presenting cell function and th1 induction. *Int Arch Allergy Immunol.* 2000;121:161-9.
71. Hamano N, Terada N, Maesako K. Effect of sex hormones on eosinophilic inflammation in nasal mucosa. *Allergy Asthma Proc.* 1998;19:263-9.
72. Vieira V, Ronana AM, Windt MR, Tagliaferro AR. Elevated atopy in healty obese women. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:504-9.
73. Huang SL, Shiao G, Chou P. Association between body mass index and allergy in teenage girls in Taiwan. *Clin Expect Allergy.* 1999;29:323-9.

74. Guler N, Kirerleri E, Önes U, Tamay Z. Leptin: does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:254-9.
75. Reaven GM, Laws A. *Insulin resistance: the metabolic syndrome X.* Totowa, New Jersey. Humana Press Inc. 1999;51-72.
76. Pénicaud L, Ferré P, Terretaz J, Kinebayan MF, Leturge A, Doré E, Girard J, Jeanrenaud B, Picon L. Development of obesity in Zucker rats. Early insulin resistance in muscles but normal sensitivity in white adipose tissue. *Diabetes.* 1987;36:626-631.
77. American Heart Association, *Overweight and Obesity Statistics – 2009 Update.*
78. American Diabetes Association: Consensus Development Conference on Insulin Resistance. *Diabetes Care.* 1998;21:310-314.
79. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28:412-419.
80. Turner RC, Grayburn JA, Newman GB, Nabarro JD. Measurement of the insulin delivery rate in man. *J Clin Endocrinol.* 1971;33:279-286.
81. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care.* 2004;27:1487-1495.
82. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:2526-2539.
83. Aydın S. Ghrelin hormonunun kesfi: araştırmaları ve klinik uygulamaları. *Türk Biyokimya dergisi* 2007; 32 (2): 76-89.
84. Bilgin HM. Ghrelin; gündemdeki hormon. *Dicle Tıp Dergisi* 2006; 33 (4): 268-272.
85. İyidoğan Y. Ghrelinin yapısı ve organizmadaki fonksiyonları. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi,* 2007; 70: 82- 92.
86. Soares JB, Moriera AF. Ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin: Three pieces of the same puzzle. *peptides* 2008; 29: 1255– 1270.

87. Tritos NA, Kokkotou EG. The physiology and potential clinical applications of ghrelin, a novel peptide hormone. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81(5): 653-660.
88. Yiş U, Öztürk Y, Büyükgebiz B. Ghrelin: enerji metabolizmasının düzenlenmesinde yeni bir hormon. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005; 48: 196- 201.
89. Arıca PÇ. Laparoskopik Gastrik Bant Ligasyonu Uygulanan Hastalarda Plazma Ghrelin Düzeyindeki Değişim ve Bunun Leptin, Oreksin-A Düzeyi ve İnsülin Rezistansı ile Korelasyonu Prospektif Klinik Çalışma. Uzmanlık Tezi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı,2006.
90. Shıya T, Nakazato M, Mizuata M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab*, January 2002; 87(1): 240–244.
91. Arora S, Anubhuti. Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity. *Neuropeptides* 2006; 40: 375–401.
92. Yücel G. Valproat Kullanan Epileptik Çocuklarda Serum İnsülin, Leptin, Ghrelin, GH, IGF-1 ve IGFBP-3 Düzeyleri. Uzmanlık Tezi, Malatya: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2006.
93. Mclaughlin T, Abası F, Lamendola C, Frayo RS, Cumming DE. Plasma ghrelin concentrations are decreased in insulin-resistant obese adults relative to equally obese insulin sensitive controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(4): 1630–1635.
94. Katsuki A, Urakawa H, Gabazza EC, Murashima S, Nakatani K, Togashi K, et al. Circulating levels of active ghrelin is associated with abdominal adiposity, hyperinsulinemia and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *European Journal of Endocrinology* 2004; 151: 573–577.
95. Nakahara T, Harada T, Yasuhara D, Shimada N, Amitani H, Sakoguchi T, et al. plasma obestatin concentrations are negatively correlated with body mass index, insulin resistance index, and plasma leptin concentrations in obesity and anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 252–255.

96. McCowen KC, Maykel JA, Bistran BR, Ling PR. Circulating ghrelin concentrations are lowered by intravenous glucose or hyperinsulinemic euglycemic conditions in rodents. *J Endocrinol* 2002; 175: 7- 11.
97. Aydın S, Özkan Y, Caylak E, Aydın S. Ghrelin ve biyokimyasal fonksiyonları. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006; 26: 272- 283.
98. Poykko SM, Kellokoski E, Hökkö S, Kauma H, Kesaniemi YA, Ukkola O. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 2546-2553.
99. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* 2005; 310: 996-999.
100. Lagaud GJ, Young A, Acena A, Morton MF, Barrett TD, Shankley NP. Obestatin reduces food intake and suppresses body weight gain in rodents. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2007; 357: 264–269.
101. Gourcerol G, Million M, Adelson DW, Wang Y, Wang L, Rivier J, et al. Lack of interaction between peripheral injection of CCK and obestatin in the regulation of gastric satiety signaling in rodents. *Peptides* 2006; 27: 2811-2819.
102. Holst B, Egerod KL, Schild E, Vickers SP, Cheetham S, Gerlach LO, et al. GPR39 signaling is stimulated by zinc ions but not by obestatin. *Endocrinology* 2007; 148: 13-20.
103. Baynes KC, Dhillon WS, Bloom SR. Regulation of food intake by gastrointestinal hormones. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22 (6): 626–631.
104. Bassil AK, Haglund Y, Brown J, Rudholm T, Hellstrom PM, Naslund E, et al. Little or no ability of obestatin to interact with ghrelin or modify motility in the rat gastrointestinal tract. *Br J Pharmacol* 2007; 150: 58–64.
105. Nogueiras R, Pfluger P, Tovar S, Arnold M, Mitchell S, Morris A, et al. Effects of obestatin on energy balance and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinology* 2007; 148(1): 21-26.

106. Huda MSB, Durham BH, Wong SP, Deepak D, Kerrigans D, McCulloch P, et al. Plasma obestatin levels are lower in obese and postgastrectomy subjects, but do not change in response to a meal. *International Journal of Obesity* 2008; 32: 129–135.
107. Guo ZF, Zheng X, Qin YW, Hu JQ, Chen SP, Zhang Z. Circulating preprandial ghrelin to obestatin ratio is increased in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1875-1880.
108. Vicennati V, Genghini S, De Iasio R, Pasqui F, Pagotto U, Pasquali R. Circulating obestatin levels and the ghrelin/obestatin ratio in obese women. *Eur J Endocrinol* 2007;157: 295-301.
109. Zhang L, Prietsch SO, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects on growth. *Evid Based Child Health*. 2014 Dec;9(4):829-930.
110. Tsaroucha A, Daniil Z, Malli F, Georgoulas P, Minas M, Kostikas K, Bargiota A, Zintzaras E, Gourgoulis KI. Leptin, adiponectin, and ghrelin levels in female patients with asthma during stable and exacerbation periods. *J Asthma*. 2013 Mar;50(2):188-97.
111. Matsumoto Y, Toyomasu K, Uchimura N, Ishitake T. Low-molecular-weight adiponectin is more closely associated with episodes of asthma than high-molecular-weight adiponectin. *Endocr J*. 2013;60(1):119-25.
112. Yuksel H, Sogut A, Yilmaz O, Onur E, Dinc G. Role of adipokines and hormones of obesity in childhood asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2012 Mar;4(2):98-103.
113. Cobanoglu N, Galip N, Dalkan C, Bahceciler NN. Leptin, ghrelin and calprotectin: inflammatory markers in childhood asthma? *Multidiscip Respir Med*. 2013 Sep 25;8(1):62.
114. Lei Y, Liang Y, Chen Y, Liu X, Liao X, Luo F. Increased circulating obestatin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Multidiscip Respir Med*. 2014 Jan 28;9(1):5.
115. Zirlik S, Hauck T, Fuchs FS, Neurath MF, Konturek PC, Harsch IA. Leptin, obestatin and apelin levels in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Med Sci Monit*. 2011 Feb 25;17(3):CR159-64.



116. Liu W, Yue H, Zhang J, Pu J, Yu Q. Effects of plasma ghrelin, obestatin, and ghrelin/obestatin ratio on blood pressure circadian rhythms in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(5):850-5.
117. Zhang XY, Simpson JL, Powell H, et al. Full blood count parameters for the detection of asthma inflammatory phenotypes. *Clin Exp Allergy*. 2014 Sep;44(9):1137-45.
118. Ramakrishnan K, Borade A. Anemia as a risk factor for childhood asthma. *Lung India*. 2010 Apr;27(2):51-3.
119. Sun WX, Zhang JR, Cao ZG, Li Y, Wang RT. A decreased mean platelet volume is associated with stable and exacerbated asthma. *Respiration*. 2014;88(1):31-7.
120. Kasayama S, Tanemura M, Koga M, et al. Asthma is an independent risk for elevation of plasma C-reactive protein levels. *Clin Chim Acta*. 2009 Jan;399(1-2):79-82.
121. Pellizzaro AM, Heuertz RM. C-reactive protein levels are elevated in asthma and asthma-like conditions. *Clin Lab Sci*. 2010 Fall;23(4):223-7.
122. Sigari N, Ghasri H. Correlation between hs-CRP and Asthma Control Indices. *Tanaffos*. 2013;12(3):44-8.
123. Gulcan E, Bulut I, Toker A, Gulcan A. Evaluation of glucose tolerance status in patients with asthma bronchiale. *J Asthma*. 2009 Mar;46(2):207-9.
124. Kim KM, Kim SS, Lee SH, et al. Association of insulin resistance with bronchial hyperreactivity. *Asia Pac Allergy*. 2014 Apr;4(2):99-105.
125. Sánchez Jiménez J, Herrero Espinet FJ, Mengibar Garrido JM, et al. Asthma and insulin resistance in obese children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014 Nov;25(7):699-705.
126. Husemoen LL, Glümer C, Lau C, et al. Association of obesity and insulin resistance with asthma and aeroallergen sensitization. *Allergy*. 2008 May;63(5):575-82.
127. Hirayama T, Kawabe T, Matsushima M, et al. Ghrelin and obestatin promote the allergic action in rat peritoneal mast cells as basic secretagogues. *Peptides*. 2010 Nov;31(11):2109-13. doi: 10.1016/j.peptides.2010.07.010.

128. Matsuda K, Nishi Y, Okamatsu Y, et al. Ghrelin and leptin: a link between obesity and allergy? *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Mar;117(3):705-6.