

T. C.

İZZET BAYSAL EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ASTIMLI HASTALARDA

OMENTİN DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. DEFNE KALAYCI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BOLU 2016

T. C.

İZZET BAYSAL EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ASTIMLI HASTALARDA
OMENTİN DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. DEFNE KALAYCI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Yrd. Doç. Dr. ZEHRA YAŞAR

BOLU 2016

TEŞEKKÜR

Kah bir nefes kadar kısa, kah bir ömür kadar uzun günlerin ardından velhasıl ‘’son’’. Ama illaki yeni bir ‘’başlangıç’’. Zorlukların geçip anıların kaldığı bu durakta;

Hastaya ve hastalıklara olan bütüncül yaklaşımıyla göğüs hastalıkları alanında olduğu kadar genel tıbbi nosyonumuzun da gelişmesindeki değerli katkılarından dolayı Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Tuncer Tuğ’a, akademik bilgi ve tecrübesiyle mesleki problemlerimizde, duyarlı yapısı ile güncel sorunlarımızda her zaman yanımızda olan, tezimin hazırlanma sürecinde büyük yardımlarını gördüğüm sayın Doç. Dr. Fahrettin Talay’a, dinamizmi ve çalışkanlığıyla örnek aldığımız, ilgi ve sevgisini hep hissettiğimiz, tez çalışma sürecinde vakitlerini aldığım tez danışmanım sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Zehra Yaşar’a,

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk yıllarda çalışma fırsatı bulduğum, mesleki tecrübe ve tavrını hayranlıkla izlediğim sayın Prof. Dr. Bahar Kurt’a, çalışma disiplini, bilimsel düşünce ve uygulamadaki deneyimleriyle yol gösterici olan sayın Doç. Dr. Özlem Kar Kurt’a,

Çömezlik girdaplarından kıdemlilik düzlüğüne giden yolda birlikte yol aldığımız sevgili arkadaşlarım Dr. Uysal Dolap’a, Dr. Ali Cengiz’e, tanışmış olmaktan zevk duyduğum Dr. Manolya Mahlıçlı’ya, Dr. Fulya Omak Kaya’ya ve tez çalışmamda yardımlarını gördüğüm 2014-2015 dönemi intern doktor arkadaşlarıma,

Birlikte samimi ve güven dolu bir iş ortamı sağladığımız klinik hemşirelerimiz, sekreterlerimiz ve personellerimize,

Hayatıma güzellik katan, sorunları aşılabılır kılan, unutulmayacak anılar biriktirdiğimiz sevgili arkadaşlarım Bilge Aydemir’e, Hilal Sarı’ya, Seray Gizem Gür’e, Tuğçe Şimşek’e,

Varlıklarıyla güç ve huzur bulduğum sevgili aileme derin sevgi ve saygılarımla teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

İçindekiler.....	i
Özet.....	iv
Summary.....	vi
1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler.....	3
2.1. Astım.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Risk Faktörleri.....	5
2.1.3.1. Kişisel Faktörler.....	5
2.1.3.1.1. Genetik.....	5
2.1.3.1.2. Obezite.....	6
2.1.3.1.3. Cinsiyet.....	6
2.1.3.2. Çevresel Faktörler.....	6
2.1.3.2.1. Alerjenler.....	6
2.1.3.2.2. Enfeksiyonlar.....	7
2.1.3.2.3. Mesleksel Faktörler.....	7
2.1.3.2.4. Sigara.....	7
2.1.3.2.5. Dış ve İç Ortam Hava Kirliliği.....	8
2.1.3.2.6. Diyet.....	8

2.1.4. Patogenez.....	8
2.1.4.1. Havayolu İnflamasyonu.....	8
2.1.4.2. Mast Hücreleri.....	10
2.1.4.3. Eozinofiller.....	11
2.1.4.4. Monosit ve Makrofajlar.....	12
2.1.4.5. Nötrofiller.....	12
2.1.4.6. Bazofiller.....	12
2.1.4.7. Havayolu Epiteli.....	13
2.1.5. Fiziopatoloji.....	13
2.1.6. Tanı ve Sınıflama.....	14
2.1.6.1. Klinik Tanı.....	14
2.1.6.1.1. Anamnez.....	14
2.1.6.1.2. Fizik Muayene.....	14
2.1.6.2. Astımda Tanı ve Takip İçin Kullanılan Testler.....	15
2.1.6.2.1. Solunum Fonksiyonlarının Ölçümü.....	15
2.1.6.2.2. Zirve Ekspirasyon Akımı Ölçülmesi.....	16
2.1.6.2.3. Bronşiyal Provokasyon Testleri.....	16
2.1.6.2.4. Alerji Testleri.....	17
2.1.6.2.5. Ekshale Nitrik Oksit.....	17
2.1.6.2.6. Diğer Testler.....	17
2.1.6.3. Astım Ayırıcı Tanısı.....	18
2.1.6.4. Astımın Sınıflaması.....	18

2.1.6.4.1. Kontrol Durumuna Göre Sınıflama.....	20
2.1.6.4.2. Şiddete Göre Sınıflama.....	23
2.1.7. Astım Tedavisi.....	24
2.2. Astım ve Adipokinler.....	29
2.3. Omentin.....	32
3. Gereç ve Yöntem.....	35
4. Bulgular.....	41
5. Tartışma.....	52
6. Sonuç.....	59
7. Kaynaklar.....	60
8. Tablolar Dizini.....	75
9. Şekiller Dizini.....	77
10. Simgeler ve Kısaltmalar.....	78

ÖZET

Giriş:

Astım genellikle kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterize, heterojen bir hastalıktır. Astım genetik, allerjik, çevresel, enfeksiyöz, emosyonel ve nutrisyonel komponentler ile ilişkili multifaktöriyel bir hastalık olarak bilinmesine rağmen etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılmış değildir. Trigliseridler için bir depo veya serbest yağ asidi kaynağı olarak görülen yağ dokusu, günümüzde, salgıladığı pek çok enzim, sitokin, büyüme faktörü ve hormonla enerji metabolizmasının önemli bir parçası olarak kabul edilmektedir. Beyaz yağ dokusundan salgılanan aktif mediatörlere adipokin adı verilmektedir. Bunlar beslenme, iştah, enerji dengesi, insülin ve glukoz metabolizması, lipid metabolizması, kan basıncının düzenlenmesi, vasküler remodeling, koagülasyon, inflamasyon gibi vücudun birçok fizyolojik işleminde rol oynamaktadırlar. Adipokinlerin son yıllarda immünolojik ve inflamatuvar pek çok hastalıkla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu adipokinlerden biri olan ve antienflamatuvar özelliklere sahip omentin de son yıllarda birçok hastalıkta çalışılmıştır. Astım gibi kronik enflamatuvar bir hastalıkta omentin seviyelerinin nasıl olduğu ve astım omentin ilişkisine dair yayınlanmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada; astım hastalarında omentin düzeyleri, omentin düzeyleri ile astım şiddeti, atopi, solunum fonksiyon testleri ve VKİ arasında ilişki olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal Metot: Bu çalışmaya 47 astımlı hasta ve 39 sağlıklı yetişkin dahil edildi. Astıma ek olarak belirgin kronik hava yolu hastalığı (KOA, bronşektazi, interstisyel akciğer hastalığı) ve/veya kronik sistemik hastalığı olanlar (diyabetes mellitus, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalıklar) ve 18 yaşından küçük olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların rutin tetkiklerine ek olarak serum omentin değerleri ELISA yöntemiyle Human Elisa Kiti ile çalışıldı. Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi SPSS 16.0 paketi kullanılarak yapıldı ve $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Bu çalışmada astımlı hastaların serum omentin seviyeleri (107.0 ± 23.7 pg/ml) kontrol grubuna göre (84.0 ± 44.2) daha yüksek bulundu ($p=0.028$). Astımlı hastaların astım şiddeti sınıflamasına göre grupların serum omentin seviyelerine göre

karşılaştırıldığında istatistiksel fark vardı ($p=0.008$). Gruplar ikili karşılaştırıldığında yalnızca hafif persistan grubun serum omentin seviyeleri orta persistan gruba göre daha yüksek saptandı ($p=0.021$). Astımlı hasta grubunda kadınların serum omentin düzeyi erkeklerinkinden daha yüksek saptandı ($p=0.047$). Kontrol grubunda sigara içmeyenlerde serum omentin düzeyi sigara içenlerin serum omentin düzeyine göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.005$). Kontrol grubunda da kadınların serum omentin düzeyi erkeklerinkinden anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0.000$). Astım grubunda erkeklerde omentin ile VKİ arasında ($p= 0.040$, $r=-0.599$), kontrol grubunda ise kadınlarda omentin ile VKİ arasında ($p=0.008$, $r=-0.484$) negatif korelasyon saptandı.

Sonuç: Serum omentin seviyeleri astımlı hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre belirgin olarak daha yüksek bulundu ve astım şiddeti sınıflamasına göre hafif persistan grupta orta persistan gruba göre daha yüksekti. Çalışmamızın bu konuda ilk çalışmalardan biri olması nedeni ile omentinin astımdaki yerini belirleyebilmek için daha fazla sayıda hastayı içeren geniş çaplı prospektif çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Astım, Serum Omentin düzeyi

ABSTRACT

The evaluation of omentin levels in patients with asthma

Introduction: Asthma is heterogeneous disease which frequently characterized by chronic airway inflammation. Although it is a multifactorial disease process associated with genetic, allergic, environmental, infectious, emotional, and nutritional components, the ethiopathogenesis of asthma has not been clarified yet. Adipose tissue that seen a depot for triglycerides or a source of free fatty acids, nowadays, is recognized as an important part of the energy metabolism with secreting many enzymes, cytokines, hormones and growth factors. Active mediators which is released from white adipose tissue is called adipokines that play a role in many physiological process such as nutrition, appetite, energy balance, insulin and glucose metabolism, lipid metabolism, regulation of blood pressure, vascular remodeling, coagulation and inflammation. In recent years , there are studies showing that adipokines are associated with many inflammatory and immunological diseases. And also, omentin is one of these adipokines that has anti inflammatory properties has been studied in many diseases. In our knowledge there are no published studies on the relationship between asthma and serum omentin levels. In this study, we aimed to investigate serum omentin levels in patients with asthma and the relationship between omentin levels and severity of asthma, atopy, respiratory function tests and BMI.

Material method: 47 patients with asthma and 39 healthy adults were included in this study. Patients with significant chronic airway disease (COPD, bronchiectasis, interstitial lung disease) and / or chronic systemic disease (diabetes mellitus, liver failure, kidney failure, heart failure, cerebrovascular disease) and patients under the age of eighteen were excluded from the study. In addition of the routine tests of the patients, serum omentin levels were determined by Elisa method with Human Elisa Kit. Statistical analysis of the study was

performed with SPSS 16.0 statistical analysis package program and $p < 0.05$ was considered as significant.

Results: In this study, serum omentin levels of patients with asthma (107.0 ± 23.7 pg / mL) was significantly higher ($p = 0.028$) when compared with healthy controls (84.0 ± 44.2 pg/mL). There were statistically significant difference in serum omentin levels between groups of asthma patients according to the classification of asthma severity ($p=0.008$). Between the groups of patients with asthma, serum levels of omentin in mild persistent group was significantly higher when compared with moderate persistent group ($p=0.021$). Serum omentin levels in female patients were significantly higher than male patients ($p = 0.047$). In control group, serum omentin levels of non-smokers were significantly higher when compared with smokers ($p = 0.005$). In control group, serum omentin levels were significantly higher in female patients than male patients ($p= 0.000$). There was negative correlation between omentin and BMI in male patients with asthma ($p= 0.040$, $r=-0.599$) and female patients with healthy controls ($p=0.008$, $r=-0.484$).

Conclusion: Serum omentin levels were significantly higher in patients with asthma when compared with healthy controls. According to the classification of asthma severity, serum levels of omentin in mild persistent group was significantly higher than moderate persistent group. Due to the our study was the first investigation that evaluating serum omentin levels of the patients with asthma in the literature, large prospective studies are required to better elucidate the role played by omentine in disease processes.

Keywords: Asthma, serum omentin levels

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Astım genellikle kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterize, heterojen bir hastalıktır. Öyküde hışıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük gibi, zaman içinde ve yoğunluk olarak değişen solunum semptomları bulunmasının yanı sıra değişken bir ekspiratuar hava akımı kısıtlanmasıyla tanımlanır (1).

Astım oluşumunda genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol aldıkları bilinmesine karşın etyopatogenezi henüz tam açıklığa kavuşmamıştır. Bu nedenle tanımı büyük ölçüde hastalık özelliklerini tarif edici niteliktedir (2).

Son 20 yıl içinde astımın da dahil olduğu alerjik hastalıklarda belirgin artış görüldüğü ve Amerikan toplumunda her dört kişiden birinin obez [VKİ (vücut kitle indeksi) ≥ 30] olduğu bildirilmektedir. Kadın ve erkeklerde yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda ergen kızlarda ve astımlı kadınlarda VKİ ve alerji arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Kadınlardaki obezite ve alerji ilişkisinin; menarş ile birlikte vücut yağ kitlesi ve hormonlarda meydana gelen değişikliklerin atopiyi uyarmasına bağlı olduğu düşünülmüştür (3).

Önceleri sadece trigliseridler için bir depo veya serbest yağ asidi kaynağı olarak görülen yağ dokusu, günümüzde, salgıladığı pek çok enzim, sitokin, büyüme faktörü ve hormonla enerji metabolizmasının önemli bir parçası olarak kabul edilmektedir (4).

Beyaz yağ dokusundan salgılanan aktif mediatörlere adipokin adı verilmektedir. Bunlar beslenme, iştah, enerji dengesi, insülin ve glukoz metabolizması, lipid metabolizması, kan basıncının düzenlenmesi, vasküler remodeling, koagülasyon, inflamasyon gibi vücudun birçok fizyolojik işleminde rol oynamaktadırlar. Bu peptitlerden bazıları TNF-alfa (Tümör nekroz faktör-alfa), IL-6 (İnterlökin-6), resistin, leptin, adiponektin, vaspın, visfatin ve omentindir. Adipokinlerin öncelikle obeziteyle ve obezite ile alakalı patolojik süreçlerle ilişkisi tanımlanmıştır. Son yıllarda ise immün sistem ve inflamatuar cevap gibi değişik fizyolojik mekanizmalarla alakalı adipokinler de tanımlanmış ve pek çok araştırmaya konu olmuştur (5).

Bu çalışmada; bütün bu veriler ışığında astım hastalarında omentin düzeylerini belirlemek, Omentin düzeyleri ile VKİ, atopi, astım kontrolü ve inflamasyon arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Astım

2.1.1. Tanım

Astım genellikle kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterize, heterojen bir hastalıktır (1). Kronik inflamasyon, özellikle gece veya sabahın erken saatlerinde meydana gelen tekrarlayıcı hırıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük ataklarına neden olan hava yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkilidir. Bu ataklar kendiliğinden veya tedavi ile geri dönüşlü, değişken bir hava yolu obstrüksiyonu ile birlikte (2).

2.1.2. Epidemiyoloji

Astımın dünyada 300 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir. Tüm dünyada her 250 ölümden biri astıma bağlıdır (6). Astım prevalans çalışmalarında sıklıkla anket yöntemi kullanılmaktadır. Bunlardan çocuklar için geliştirilen yöntem ISAAC (The International Study of Asthma and Allergies In Childhood) , erişkin yaş grupları için geliştirilen ise ECRHS (European Community Respiratory Health Survey) protokolü olarak bilinmektedir (7, 8). Çocuk ve erişkinler için nispeten standardize ve karşılaştırılabilir yöntemlerle yapılan araştırmalarda, astım prevalansının farklı ülkelerde %1–18 arasında değiştiği bulunmuştur (9). Ülkemizde astım prevalansı çocuklarda %2–15 ve erişkinlerde ise %2–5 arasında dağılım göstermektedir. Çocuklukta erkeklerde, erişkin dönemde kadınlarda daha sıktır (10, 11). Türk Toraks Dernegi Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2014 Güncellemesi'nde yer alan Türkiye'de çocuk ve erişkinlerde yapılan bölgesel prevalans çalışmaları ve risk faktörleri Tablo 1.1.1.'de, ulusal düzeyde yapılanlar ise Tablo 1.1.2.'de özetlenmiştir.

Tablo 1.1.1. Türkiye’de çocuk ve erişkinlerde yapılan bölgesel prevalans çalışmaları ve risk faktörleri

Şehir	Çocuk/Erişkin	Prevalans	Yıl	Yöntem	Risk faktörleri
Ankara (1)	Çocuk	Şimdiki %6,4	2002	Aberg	Süt ve et tüketimi
Adana (11)	Çocuk	Şimdiki %12,6	1997	ISAAC	Hayvan teması, toz, ailede atopi ve sık sinüzit
Afyon (22)	Çocuk	Kümülatif %7,5	2000-2001	ECRHS	Sigara içimi
Antalya (23)	Erişkin	Şimdiki %9,4	2006	ECRHS	
Bursa (24)	Çocuk	Herhangi bir zamanda hırıltı %27,5 Şimdiki hırıltı %14,8	2006	ISAAC	Erkek cinsiyet, düşük sosyoekonomik durum, 2 aydan önce ek gıda başlama, prematürite, gebelikte annenin sigara içmesi, ev içi küf, allerjik egzema varlığı, anne veya kardeşlerde atopi öyküsü, krup veya sık ÜSYE geçirmek
Diyarbakır (15)	Çocuk	Kümülatif %14,1	2001	ISAAC	Ailede atopi
Edirne (16)	Çocuk	Kümülatif %16,4- Şimdiki %5,6	1997	Aberg	Hayvan teması, ailesel atopi, erkek cinsiyet, çevresel sigara dumanı maruziyeti
Elazığ (25)	Erişkin	Dr.tanısı ile şehir %5,5 ve kırsal % 3,1	2002	ECRHS	
Eskişehir (26)	Üniv.öğr.	Astım benzeri %17	1997-1998	ECRHS	
İstanbul (20)	Çocuk		1996-1997	ISAAC	
İzmir (27)	Çocuk	Dr. tanısı %4,8	2006	ISAAC	Şehir/sahil
Manisa (28)	Erişkin	Şimdiki %1,2 kümülatif %1	2006	ECRHS	Yaş, cins, sigara, ev durumu
Samsun (29)	Çocuk	Dr.tanısı %2,3	2006	ISAAC	Şehir/sahil
Sivas (30)	Erişkin	Son 1 yıl %4,5	2003	ECRHS	Aile öyküsü
Urfa (31)	Çocuk	Dr. tanısı %1,9	2006	ISAAC	Şehir, ailede atopi ekonomik durum
Zonguldak (32)	Çocuk	Dr. tanısı %4,9	2006	ISAAC	Aile öyküsü cins, A. rinit
Ankara (33)	Erişkin	Son 1 yıl %3	1999	ECRHS	Atopi
Ankara (34)	Çocuk	Son 1 yıl 1992 %8,3 1997 %9,8 2002 %6,4 2007 %3,3	1992-2007		Anne sütü ile beslenmeme, pasif sigara dumanı maruziyeti
Edirne (35)	Çocuk	Son 1 yıl 1994 yılı kırsal %5,2 şehir %5,8 2004 yılı kırsal %8,6 Şehir %12,1	1994-2004		Şehir yaşamı, ailesel atopi, pasif sigara içimi, anne sütü ile beslenmeme
Konya (36)	Çocuk	Son 1 yıl %11,5	2007	ISAAC	Ailesel atopi
İstanbul (37)	Çocuk	Dr. tanısı ile %11,8	2004-2005	ISAAC	Ailesel atopi, tonsillektomi, edenektomi hikayesi, fermente gıdaların tüketimi

Tablo 1.1.2. Çok merkezli ulusal boyutta olan araştırmalar

Roche (38)	Çocuk	Kümülatif %14,7 Şimdiki %2,8	2001	ISAAC
Parfait (39)	Çocuk	Şimdiki %13,3	2007	
Parfait (40)	Erişkin	Şimdiki %8,1	2009	
Ege bölgesi (3)	Çocuk	%6,4	2006	ISAAC

Farklı ülkelerde son 30 yılda yapılan araştırmalar astım prevalansında artış olduğunu göstermekte iken (12), yakın dönemdeki araştırmalar ise bu artışın durduğunu, kimi yerlerde tersine döndüğünü göstermiştir (13, 14, 15).

2.1.3. Risk Faktörleri

Risk faktörleri kişiyi astıma yatkın kılan kişisel risk faktörleri ve genetik olarak astıma yatkın olanlarda astım gelişimine yol açan çevresel faktörler olmak üzere iki grupta toplanabilir (Tablo 1.2) (2). Genlerin hem kendi aralarında, hem de çevresel faktörler ile etkileşerek bireyin astıma eğilimini artırdıkları düşünülmektedir (16).

Tablo 1.2. Astımda Risk Faktörleri

Çevresel Faktörler	Kişiyeye Ait Faktörler
1. Alerjenler a) Ev içi: Ev içi akarları, kürklü hayvanlar (kedi, köpek, fare), hamamböceği alerjeni, mantarlar, küf, mayalar b) Dış ortam: Polenler, mantarlar, küf, mayalar	1. Genetik faktörler: Örneğin atopi gelişimine yatkınlık yaratan genler, havayolu aşırı duyarlılığının gelişimine yatkınlık yaratan genler
2. Enfeksiyonlar: Öncelikle viral	2. Cinsiyet
3. Mesleki duyarlılaştırıcılar	3. Obezite
4. Sigara dumanı (aktif/pasif içicilik)	
5. Dış ortam/ev içi hava kirliliği	
6. Beslenme	

2.1.3.1. Kişisel Faktörler

2.1.3.1.1. Genetik

Astım genetik bir hastalıktır. 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 (17). Astım, atopi ve solunum yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkili olduğu var sayılan gen grupları 2. 3. 4. 5. 6. 7. 9. 11. 12. 13. 14. 16. 17. ve 19. kromozomlar üzerindeki lokuslarda yerleşmiştir (18).

Astım gelişiminde rol oynayan genetik değişiklikler dört temel alanda olmaktadır (19):

1. Alerjene spesifik antikor üretimi

2. Havayolu aşırı cevaplılığında etkili olan genler
3. İnflamatuvar mediatörlerin sentezini etkileyen genler (sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri)
4. Th1 (T helper 1) ve Th2 (T helper 2) immün cevap arasındaki dengenin belirlenmesi (hijyen hipotezi ile ilişkili olarak)

2.1.3.1.2. Obezite

Longitudünel çalışmalarda obezite arttıkça astım insidansına ait rölatif riskin arttığı bildirilmektedir (20). Obezitenin astım gelişimini nasıl kolaylaştırdığı bilinmemektedir ancak birçok etkenin birleşiminden oluştuğu düşünülmektedir. Obezitenin genetik, gelişimsel, hormonal, nörojenik etkilerinin yanında pro-enflamatuvar bir durum oluşturduğu ve akciğer mekanikleri üzerine etkileri ile astım gelişimine sebep olabileceği düşünülmektedir (21, 22, 23).

2.1.3.1.3. Cinsiyet

Erkek cinsiyet çocukluk dönemi astımı için önemli bir risk faktörüdür. On dört yaşından önceki dönemde astım prevalansı erkek çocuklarında kız çocuklarının yaklaşık iki misli olarak bulunmuştur (2, 24). Yaş ilerledikçe bu fark kapanmakta, yetişkin döneme gelindiğinde astım kadınlarda daha sık görülür hale gelmektedir (2).

2.1.3.2. Çevresel Faktörler

2.1.3.2.1. Alerjenler

İç ve dış ortamdaki alerjenlerin astım alevlenmelerine yol açtıkları iyi bilinmesine rağmen, astım gelişimindeki rolleri tam aydınlatılamamıştır (Tablo 1.3) (2, 25, 26).

Tablo 1.3. İnhaler Alerjenler

İç Ortam Alerjenleri	Ev tozu akarları, hamamböceği, mantarlar, evcil hayvanlar (kedi, köpek)
Dış Ortam Alerjenleri	Polenler, mantarlar

Çevresel faktörlerden ev tozu akarları, kedi, köpek tüyü, hamam böceği, küf mantarları en çok görülen tetikleyicilerdir. Bazı çalışmalarda ev tozu akarları risk faktörü olarak belirtilmesine karşın, bunu desteklemeyen çalışmalar da vardır (27, 28, 29). Hamam böceğinin de önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (30). Alerjen teması ve çocuklardaki duyarlanma arasındaki ilişkinin alerjene, dozuna, maruziyet dönemine, çocuğun yaşına ve genetik faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir (27, 31).

2.1.3.2.2. Enfeksiyonlar

Bebeklik çağında geçirilen RSV (Respiratuar sinsityal virüs) ve parainfluenza virüs enfeksiyonları epitelyum harabiyeti yaparak ve Th2 yanıtını artırarak atopi ve astımın ortaya çıkmasında rol oynayabilirler (32). Öte yandan bazı çalışmalar, erken çocukluk döneminde geçirilen bazı enfeksiyonların astım gelişimine karşı koruyucu olabileceklerini ileri sürmüştür (33). Gebelikte ve erken çocukluk döneminde immünite Th2 ağırlıklıdır. Erken çocukluk döneminde geçirilen bazı enfeksiyonlar, Th2 cevabını Th1'e çevirir; bu da astım ve allerji gelişimini baskılayıcı olabilir (34). Hijyen hipotezi adı verilen bu hipotezin doğruluğu araştırılmaya devam edilmektedir (35).

2.1.3.2.3. Mesleksel Faktörler

Mesleksel ajanlara baktığımızda üç yüzden fazla maddenin mesleksel astım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (36).

Mesleksel astım oluşumunda, çoğunlukla immünolojik mekanizmalar [IgE (İmmunoglobulin-E) aracılıklı ve hücresel] sorumlu olup, hastalığın ortaya çıkmasında maruziyetin başlangıcından itibaren aylar veya yıllar süren bir zamana ihtiyaç duyulmaktadır. Hastalığın ortaya çıkması için gerekli duyarlaştırıcı dozu kişiden kişiye değişiklik göstermektedir (37).

2.1.3.2.4. Sigara

Sigara kullanımı ve/veya dumanına maruziyet, astımlılarda akciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın şiddetlenmesi, astım semptomları ve ağırlığında artışa yol açmaktadır (38).

2.1.3.2.5. Dış ve İç Ortam Hava Kirliliği

Dış ortam hava kirliliği ile astım arasındaki nedensel ilişki halen tartışmalıdır (39). Ozon seviyelerindeki artış, azalmış akciğer fonksiyonları, kronik solunum yolu hastalıklarının alevlenmesi, astım kaynaklı hastaneye yatışlar ile ilişkili bulunmuştur. İç ortamdaki hava kirlleticileri (gaz ve 'biomass'dan kaynaklanan duman ve buharlar, küf, ev tozu akarları, evcil hayvan, hamamböceği ve endotoksinler) ile de benzer ilişkiler gözlenmiştir (40).

2.1.3.2.6. Diyet

Astım gelişiminde diyetin, özellikle anne sütünün rolü yoğun araştırma konusu olmuştur. Genel olarak çalışmalar inek sütünden veya soya proteininden elde edilen hazır mamalar ile beslenen çocuklarda, anneleri tarafından emzirilen çocuklara göre daha yüksek oranlarda hırıltı ortaya çıktığını bulmuşlardır (10, 41).

2.1.4. Patogenez

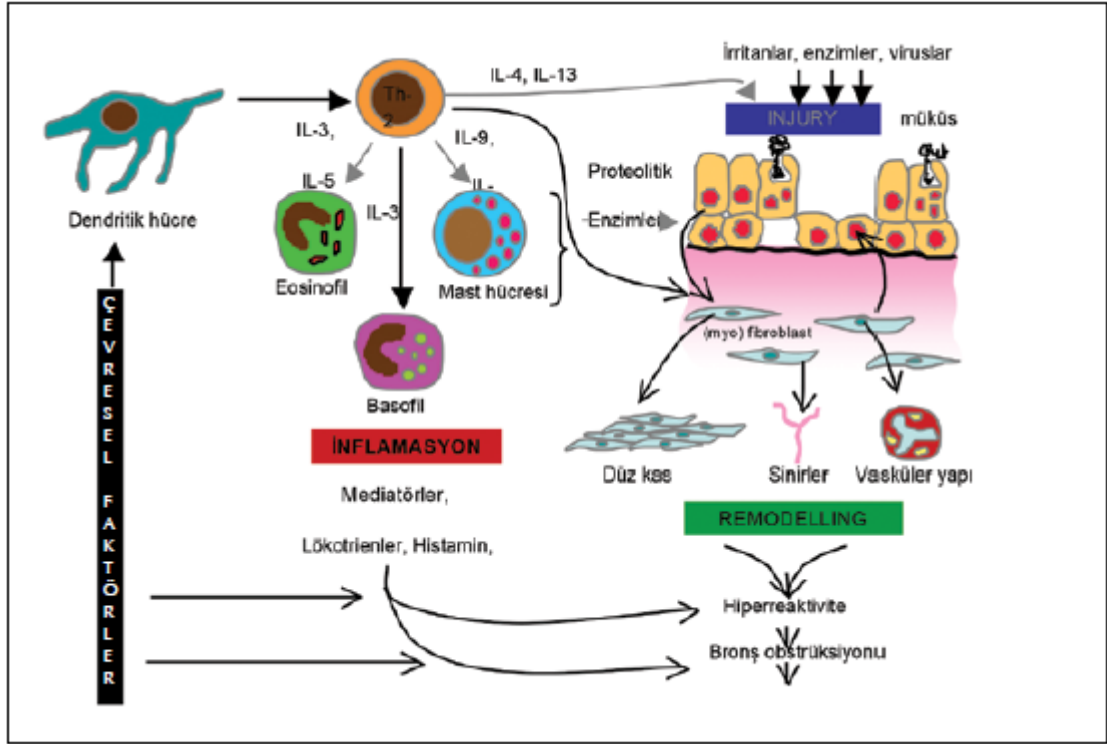
Astım hava yollarının inflamatuvar bir hastalığı olup karakteristik patofizyolojik değişikliklerle sonuçlanan birçok inflamatuvar hücre ve mediatörleri içerir (42). Astımlılarda hava yolları pek çok endojen ve eksojen uyarana yanıt olarak çok kolaylıkla ve aşırı bir şekilde kontrakte olur. Hava yolunun bu aşırı duyarlılık durumu duysal irritabilite ve mukus sekresyonunda da artma ile bir aradadır. Astımın değişik klinik tablolarla seyretmesi kişinin genetik yapısına, inflamasyona neden olan çevresel faktörlerin değişkenliğine, düz kas kontraksiyonu, ödem ve remodelingin değişik oranlardaki etkisine bağlıdır (43).

2.1.4.1. Havayolu İnflamasyonu

Semptomlar epizodik olsa da astımdaki hava yolu inflamasyonu sürekli ve astım şiddeti ile inflamasyonun yoğunluğu arasındaki ilişki de net olarak gösterilememiştir (44). İnflamasyon hastaların çoğunda üst solunum yolu ve burun dahil olmak üzere tüm hava yollarında vardır; ancak fizyolojik etkilerinin en belirgin olduğu yer orta büyüklükteki bronşlardır (2). Ancak hastalık kronikleşip, ağırlığı arttıkça inflamasyon hem proksimal hem distal havayollarını (küçük havayolları) etkiler, hatta bazı olgularda komşu alveollere kadar ilerler (45). Hava yolu inflamasyonu gelişiminde ilk adım inhalasyonla alınan antijenin solunum

yollarındaki en etkili antijen sunucu hücre olan dendritik hücreler tarafından fagosit edilip parçalandıktan sonra dendritik hücre yüzeyinde bulunan MHC (Major histocompatibility complex) Class 2 doku uyum antijeni aracılığıyla CD4 (cluster of differentiation 4) T-lenfositler'e sunulmasıdır (46,47). Dendritik hücreler tarafından ortama salınan IL-1'in ve T-lenfosit yüzeyindeki CD28 ve CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein) moleküllerinin antijen sunucu hücre yüzeyindeki ligandları olan CD80 ve CD86 molekülleri ile etkileşimi sonucunda CD4+ T-lenfositler aktive olurlar (48). Aktive olan CD4+ T-lenfositler Th1 ve Th2 yönünde diferansiye olabilirler. Ortamda IL-12, IFN-gama (İnterferon-gama) veya TNF-beta yoğun olarak bulunuyorsa diferansiasyon Th1 yönünde, IL-4 yoğun olarak bulunuyorsa Th2 yönünde gelişir (49). Yine sunulan antijenin özelliği de diferansiasyon için önemlidir. Eğer sunulan antijen bir mikroorganizma ise diferansiasyon Th1 yönünde, alerjen ise Th2 yönünde olur (48). Bir kere duyarlanınca, T hücreler kemokinlerin etkisiyle sadece antijenin sunulduğu havayollarına göç etmekle kalmazlar bu hücreler ayrıca bir dizi sitokin üretirler [IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-13 ve GM-CSF (Granulocyte macrophage-coony stimulating factor)] ki bunların çoğu kromozom 5'in uzun kolundan eksprese olurlar (43).

Makrofaj, monosit, dendritik hücre, düz kas ve epitel hücrelerince yapılan IL-1 β (43) ve T hücrelerince üretilen IL-2, antijenle tetiklenen T hücre proliferasyonunu ve olgunlaşmasını artırır. Günümüzde hafif ve orta astımda Th2 tip hücrelerin hava yollarında baskın T hücre olduğuna dair yaygın kanıt vardır (50). Astımda hastalık kronikleştikçe Th1 tip T hücreler de göç eder ve TNF-alfa ve IFN-gama salarlar. Bu daha komplike T hücre profili daha ağır astımlılardaki agresif ve dokuda yıkım oluşturan immün yanıtı açıklayabilmektedir (43). Astımda hava yollarındaki inflamatuvar cevap Şekil 1.1'de gösterilmiştir (2).



Şekil 1.1. Astımda hava yollarındaki inflamatuvar cevap ve hava yolu remodelling

2.1.4.2. Mast Hücreleri

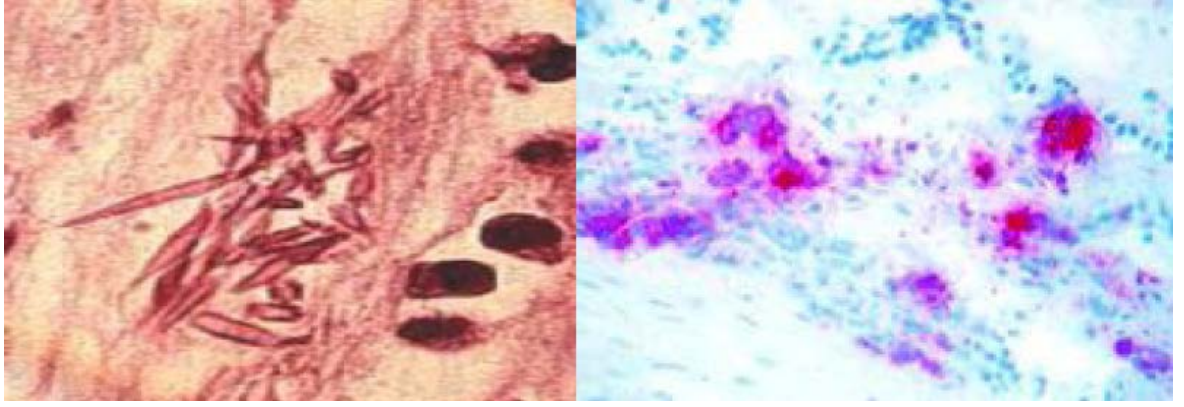
Antijen provokasyonundan sonra ilk birkaç dakikada oluşan erken astmatik yanıt mast hücrelerine bağlı bir yanıttır ve mediatör deşarjına bağlıdır. Uzun yıllar havayolu epiteli ve submukozadaki mast hücrelerinin bu yanıtta sorumlu olduğu düşünülmüştü oysa son çalışmalar havayolu duvarında daha derinde yerleşen hücrelerin de olaya katkısı olduğunu göstermiştir (43).

Yine daha önemli olarak büyük ve küçük havayollarında havayolu düz kas dokusunun içinde mast hücreleri gösterilmiş (51) ve bu mast hücrelerinin LTD4 (Lökotrien D4), PGD2 (Prostoglandin D2) ve histamin gibi otokoid mediatörler aracılığıyla fibrogenesize neden olup remodelingin bir parçası olan düz kas artışına da katkıda bulunduğu gösterilmiştir (52,53). Havayolu düz kas dokusu içindeki mast hücrelerinin BHR (Bronş hiperreaktivitesi) ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (54). Mast hücre aktivasyonu var olan ve hemen sentezlenen mediatör deşarjından başka pek çok sitokinin takip eden 72 saat içinde salınabilmesi için transkripsiyonu tetikler. Bu sitokinler de astımdaki geç yanıt ve süregelen kronik inflamasyona katkıda bulunur (43).

2.1.4.3. Eozinofiller

Eozinofiller astımın patogenezinin sorumlu tutulan hücrelerdir. Alerjik olaylarla uyarıldıklarında kandaki eozinofiller endotel yüzeyinde ortaya çıkan ICAM-1 (intersellüler adezyon molekül-1) ve integrin ailesinden adezyon molekülleri yardımıyla dokuya göç eder (55). Ayrıca eozinofil yüzeyinde bulunan ve daha spesifik olan VLA-4 (very late antigen-4), endoteldeki VCAM-1 (vasküler hücre adezyon molekül) ile etkileşime girmektedir. IL-4 endotel hücrelerinde VCAM-1 ekspresyonunu artırır. Eozinofillerin dolaşımdan hava yollarına göçünde RANTES (Regulated upon Activation Normal T-cell Expressed and Secreted), eotaxin 1-3, MCP-4 (makrofaj kemotaktik protein-4) gibi kemokinlere ihtiyaç vardır. Bu kemokinler ile IL-5 arasında iletişim olduğu ve her iki sitokin grubunun da eozinofilik göç için gerekli olduğu düşünülmektedir (56). Eozinofiller sekonder granüllerinde MBP (major basic protein), ECP (eozinofilik katyonik protein), EPO (eozinofil peroksidaz) içerirler. MBP'nin astımda epitel hasarına yol açtığı ve muskarinik 2 reseptörlerini inhibe ederek bronş düz kası üzerindeki vagal uyarıyı arttığı düşünülmektedir. EPO ise hava yollarında hasar oluşturan reaktif hipohalöz asitlerin ortaya çıkmasına yol açmaktadır (57). ECP salgılayan aktif eozinofillerden açığa çıkan lipofosfolipaz enzimi in vitro ve in vivo ortamda kristalleşir. Astımlı hastaların balgamında görülen bu kristallere Charcot-Leyden Kristalleri adı verilir (Şekil 1.2.1) (48).

Sonuçta kronik eozinofilik inflamasyon bronş duvarında akut ve kronik yapısal değişikliklere neden olur. Mukus tıkaçlarının histopatolojik incelemesinde, mukus içinde dökülmüş helezon şekil Crushmann spiralleri olarak adlandırılır (Şekil 1.2.2). Careola cisimciği ise yumak şekli almış, bronş yüzey epitelinden kopmuş epitel tabakalarıdır (58).



Şekil 1.2. : 1. Charcot-Leyden kristalleri, 2. Crushmann spiralleri

Son zamanlarda eozinofillerin astım inflamasyonundaki temel hücre özelliği sorgulanmaktadır. Anti IL-5 monoklonal antikorları ile yapılan çalışmalarda IL-5 antagonizasyonundan sonra periferik kan ve balgam eozinofillerinde belirgin azalma sağlanmasına rağmen bu düzelme geç astmatik yanıtta, havayolu fonksiyonlarında ya da BHR’de görülmemektedir. Bu da astımda eozinofil hücrelerine atfedilen dominant hücre kavramını sorgulatmaktadır (43).

2.1.4.4. Monosit ve Makrofajlar

Monositler GM-CSF ve IL-4’ün varlığında makrofaj ve dentritik hücrelere dönüşebilmektedir. Kronik astımda monosit ve makrofajlar havayolu mukozasında belirgin miktarda bulunmakta ve şüphesiz patogeneze önemli rol oynamaktadır. Bu hücrelerin doku hasarı oluşumundaki rolleri büyük oranda bilinmemektedir. Özellikle kortikosteroid resisten astımlılarda daha fazla rol oynadıkları düşünülmektedir (43, 54).

2.1.4.5. Nötrofiller

Ağır astımı olan ve sigara kullanan astımlı hastaların havayollarında sayıları artar ancak fizyopatolojik rolleri belirsizdir ve steroid tedavisi de sayılarını artırabilmektedir (2).

2.1.4.6. Bazofiller

Bazofillerin sıklıkla IgE’nin tetiklediği dolaşan inflamatuvar hücreler olarak düşünülse de bazı özel immün yanıt tiplerinde dokuda birikebilmektedirler. Astımdaki rollerinin akut veya kronik hastalıkta olup olmadığı bilinmemektedir (43).

2.1.4.7. Havayolu Epiteli

Havayolu epiteli inflamasyonda en önemli yapı olarak yerini almaktadır. Epitel hücresi havayolu yüzeyinde mast hücrelerinin yer alması için çok önemli olan SCF (stem cell faktör) salgılar. Yine epitelyum hücreleri TLRs (Toll like reseptörler TLR3, TLR6, TLR7, TLR8 ve TLR9) aracılığıyla aktive olduktan sonra TSLP (Thymic stromal lenfopoetin) salgılamakta ve TSLP'nin etkisiyle dentritik hücrelerden CCL17 (kemokin ligand-17) ve CCL22 kemokinleri salınmakta, bunlar da Th2 hücresindeki CCR4 (kemokin reseptörü 4)'e etki ile Th2 yanıtını sağlamaktadır. TSLP inflamatuvar yanıtın orkestra şefi olarak görülmektedir. Yani patogeneze epitelde başlamaktadır. Epitel hücreleri ayrıca CCL11 salgılayarak, CCR3 aracılığıyla eozinofillerin ortama gelmesini sağlar (43, 54, 59).

2.1.5. Fizyopatoloji

Hava yolu daralması semptom ve fizyolojik değişikliklere yol açan asıl olaydır. Hava yollarındaki düz kas kontraksiyonu, ödem, remodellinge bağlı duvar kalınlaşması, mukus sekresyonu artışı ve bunun oluşturduğu tıkaçlar hava yolu daralmasını ortaya çıkarır.

Astım tanımının bileşenlerinden biri olan hava yolu aşırı duyarlılığı astımlı hastanın hava yollarının normalde zararsız olan bir uyarana karşı daralmayla cevap vermesidir. Bu daralma da değişken hava akımı kısıtlanmasına ve aralıklı semptomlara neden olur. Hava yollarındaki bu aşırı duyarlılık hem inflamasyon hem de hava yollarının onarımı ile ilişkili olup, tedavi ile kısmen geri dönebilir. Hava yolu aşırı duyarlılığının mekanizması, birkaç hipotez ileri sürülmüş olmakla birlikte, henüz tam olarak bilinmemektedir (60, 61,62):

1. Hava yolu düz kas hücrelerinin artmış hacim ve/veya kontraktilesinin sonucu olarak ortaya çıkan hava yolu düz kasının aşırı kontraksiyonu

2. Bronkokonstriktör maddeler inhale edildiğinde havayolu duvarındaki inflamatuvar değişiklikler sonucunda ortaya çıkan hava yolu kontraksiyonunun karşılanamaması havayollarında aşırı daralmaya ve normal hava yollarında bulunan maksimum kontraksiyon platosunda bir kayba neden olabilir.

3. Ödem ve yapısal değişikliklerle ortaya çıkan havayolu duvarı kalınlaşması, geometrik nedenlerle ortaya çıkan hava yolu düz kası kontraksiyonuna bağlı gelişen havayolu daralmasını daha da artırır.

4. İnflamasyon nedeniyle duyarlı hale gelebilen duyusal sinirler duyusal uyaranlara cevap olarak aşırı bronkokonstriksiyona yol açar.

2.1.6. Tanı ve Sınıflama

Astım tedavisinin başarılı olması için astım tanısının doğru konması çok önemlidir. Astım semptomları zaman zaman ortaya çıkacağından ve bu hastalığa spesifik olmadıklarından hem hekim hem de hastalar tarafından yeterince önemsenmeyebilir. Astım semptomları KOAH (Kronik obstrüktif akciğer hastalığı) veya yaşlılıkta görülen solunum sıkıntıları gibi başka patolojik durumlarla karıştırılarak yanlış tanılar konmasına neden olabilir (2).

2.1.6.1. Klinik Tanı

2.1.6.1.1. Anamnez

Astım tanısında anamnez çok önemlidir. Tanısal testlerin pozitif olması tanıyı destekler ancak negatif olması tanıyı dışlamaz. Tanı, nöbetler halinde gelen nefes darlığı, hırıltı, öksürük ve göğüste baskı hissi gibi semptomların varlığı ile konur (63). 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 (64). Ailede astım öyküsünün bulunması ve atopik hastalıkların varlığı tanıyı koymaya yardımcı olan diğer özelliklerdir (65).

2.1.6.1.2. Fizik Muayene

Hasta semptomatik değilse solunum sistemi muayenesi normal bulunabilir, fakat fizik incelemenin normal olması astım tanısını dışlamaz. En sık rastlanan muayene bulgusu hava yolu obstrüksiyonunu gösteren vizing ve ronküslerdir. Ciddi astım ataklarında ileri derecede azalmış ventilasyon ve hava akımı nedeniyle ronküs ve vizing duyulmayabilir. Bu durumdaki hastalarda atağın ciddiyetini gösteren siyanoz, uykuya meyil, konuşma güçlüğü, taşikardi, yardımcı solunum kaslarının

kullanımı ve interkostal çekilmeler gibi diğer fizik inceleme bulguları gözlenir (2, 64).

2.1.6.2. Astımda Tanı ve Takip İçin Kullanılan Testler

2.1.6.2.1. Solunum Fonksiyonlarının Ölçümü

Astımın tanısı genellikle bu hastalığın karakteristiği olan semptomların varlığı ile konur. Bunun yanında solunum fonksiyonlarının ölçümü ve özellikle solunum fonksiyon bozukluğunun reverzibl olduğunun gösterilmesi astım tanısını büyük oranda doğrular (66).

Fakat solunum fonksiyon testlerinin normal olması astım tanısını ekarte ettirmez. Hem erişkinlerde hem de çocuklarda solunum fonksiyonları ile semptomlar ve hastalık kontrolünü belirleyen diğer kriterler arasında güçlü bir korelasyon olmamasına rağmen bu ölçümler astım kontrolünün diğer yönleri için tamamlayıcı bilgiler sağlamaktadır (67, 68).

Hava yolu kısıtlamasını değerlendirmek için çeşitli metodlar vardır ama beş yaş ve üzerindeki hastalarda özellikle bu metodlardan iki tanesi genel olarak kabul edilmektedir. Bunlar spirometre ile ölçülen FEV₁ (zorlu ekspiratuvar akım 1.saniye) ve FVC (zorlu vital kapasite) değerleri ve PEFmetre ile ölçülen PEF (zirve ekspiratuvar akım) ölçümleridir. FEV₁, FVC ve PEF ölçümlerinin beklenen değerleri popülasyondan elde edilen yaş, cinsiyet ve boy parametrelerine göre belirlenir (65). Astım değişken ekspiratuvar hava akımı kısıtlanmasıyla ayırt edilir, yani ekspiratuvar akciğer fonksiyonu zaman içinde değişiklik gösterir ve bu hastalarda değişkenliğin boyutları sağlıklı kişilere göre daha fazladır (69). FEV₁ değeri başka birçok hastalıkta (veya spirometrik tekniğin kötü olması durumunda) düşük çıkabilir, ama FEV₁/ FVC oranının düşük olması hava yolu kısıtlanmasına işaret eder. Toplumda yürütülen çalışmalarda, normalde FEV₁/ FVC oranı 0.75-0.80'den yüksek çıkmaktadır ve çocuklarda çoğu zaman 0.90'ın üzerindedir. Bunun altındaki herhangi bir değer hava yolu kısıtlanmasını düşündürür (70). Klinik uygulamada obstrüktif defekt bir kere doğrulandıktan sonra, hava yolu kısıtlanmasında genellikle FEV₁ veya PEF değerlerindeki değişimler temel alınır. Genellikle, astım için tipik olan solunum semptomları bulunan erişkinlerde, başlangıca göre FEV₁ değerinde %12'nin üzerinde ve 200 ml'nin üzerinde artış veya azalma olması veya (spirometri olanağı yoksa) PEF değerinde en az %20 değişiklik olması astımla uyumlu kabul

edilmektedir. Mümkinse değişken hava akımı kısıtlanması kanıtları tedavi başlatılmadan önce belgelenmelidir. Çünkü tedaviyle akciğer fonksiyonu düzeldikçe değişkenlik azalmaktadır ve bazı hastalarda zaman içinde hava akımı kısıtlanması sabitleşebilmekte veya irreversibl bir aşamaya ulaşabilmektedir (1).

2.1.6.2.2. Zirve Ekspirasyon Akımı Ölçülmesi

PEF metre ile elde edilen PEF ölçümü astımın tanısının doğrulanması ve takibinde önemlidir. 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. Günlük PEF değişkenliğini göstermenin bir yolu, o gün içerisindeki en yüksek ve en düşük PEF değerleri arasındaki farkın ortalama günlük PEF değerinin yüzdesi olarak belirtilmesidir ve 1-2 haftalık ortalamasının alınmasıdır (Şekil 1.3) (2). Bu farkın %20'nin üzerinde olması astım lehine kabul edilir (64).

$$\text{PEF değişkenliği} = \frac{\text{PEF akşam} - \text{PEF sabah}}{\frac{1}{2}(\text{PEF akşam} + \text{PEF sabah})} \times 100$$

Şekil 1.3. Günlük PEF değişkenliği formülü

2.1.6.2.3. Bronşiyal Provokasyon Testleri

Bazı hastalarda ilk değerlendirmede hava yolu kısıtlanması bulunmayabilir. Değişken hava akımı kısıtlanmasının belgelenmesi astım tanısında belirleyici önem taşıdığı için bir seçenek, hava yolu aşırı duyarlılığını değerlendirmek üzere hastanın bronşiyal provokasyon testine sevk edilmesidir. Bu testte genellikle inhale metakolin uygulanır, ancak histamin, egzersiz, ökapnik istemli hiperventilasyon veya inhale mannitol de kullanılabilir. Bunlar astım tanısı açısından orta derecede duyarlı testler olmakla birlikte, özellikleri sınırlıdır (71, 72, 73). Alerjik rinit, kistik fibroz, bronkopulmoner displazi ve KOAH bulunan hastalarda inhale metakoline karşı hava yolu aşırı duyarlılığı bildirilmiştir. Bu da İKS (inhale kortikosteroid) kullanmayan bir hastada negatif test sonucunun astımı dışlamaya yardım edebileceğini, ancak pozitif test sonucunun mutlaka astım anlamına gelmeyeceğini gösterir (74, 75, 76, 77).

2.1.6.2.4. Alerji Testleri

Astım ile başta alerjik rinit olmak üzere diğer alerjik hastalıklar arasında güçlü bir ilişki vardır. Bu nedenle astımlı kişilerde gerektiğinde ayrıntılı alerjik değerlendirme yapılması tanı ve tedavi yönünden yararlı olabilir (78).

Anamnezinde alerji düşünülen hastada ilk tercih edilecek yöntem deri prick testidir. Eğer hastanın anamnezi test sonuçları ile uygunluk göstermiyorsa bu değerlendirme anlam taşımaz. Günlük pratikte bu testi yapmanın asıl amacı, atopik astımlıları ayırmak ve eğer hastanın bulunduğu ortamda kendisini etkileyen bir alerjen varsa ondan uzaklaşmasını sağlamaktır. Atopik duyarlılığın saptanması için testlerde yer alması önerilen standart alerjenler; pozitif/ negatif kontrol, çimen poleni, Dermatofagoidespteronysinus, kedi ve Alternaria alerjenleridir (26). Spesifik IgE ölçümü, pahalı ve duyarlılığı düşük bir yöntemdir. Serum Total IgE ölçümünün atopi tanısında kişisel bazda hiçbir değeri yoktur (2).

2.1.6.2.5. Ekshale Nitrik Oksit

Bazı merkezlerde FENO (fraksiyonel ekshale nitrik oksit konsantrasyonu) ölçülebilmektedir. FENO eozinofilik astımda yüksektir ama astım dışındaki bazı durumlarda da (örn. eozinofilik bronşit, atopi ve alerjik rinit) yüksek çıkmaktadır ve astım tanısında yararlı olduğu kesinleşmemiştir. FENO sigara içen kişilerde ve bronkokonstriksiyon sırasında azalır ve viral solunum yolu enfeksiyonları sırasında artabilir veya azalabilir (79). Özel olmayan solunum semptomları bulunan hastalarda (esas olarak da sigara içen kişilerde), FENO değerinin > 50 ppb (parts per billion, milyarda bir) olmasının İKS tedavisine kısa dönemde iyi yanıtla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte, başlangıçta FENO değeri düşük olan hastalarda İKS uygulamamanın güvenli olup olmadığını inceleyen uzun dönemli bir çalışma yapılmamıştır. Dolayısıyla, bugün için astım olasılığı bulunan hastalara İKS tedavisi uygulayıp uygulamama kararında FENO sonucuna bakılması tavsiye edilmemektedir (1, 80).

2.1.6.2.6. Diğer Testler

Hastaların ilk muayenesinde diğer hastalıkları ekarte etmek, ataklarda ise pnömoni ve pnömotoraks yönünden değerlendirmek amacıyla akciğer grafisi çekilebilir. Genellikle normal olup, ataklarda hiperinflasyon bulguları vardır.

Hastanın düzenli kontrollerinde rutin grafi çekimi gerekmez. Kanda eozinofili astım tanısı için spesifik değildir ve izlem için rutin kullanılması önerilmez (64).

2.1.6.3. Astım Ayırıcı Tanısı

Astımdan kuşkulanan hastalarda ayırıcı tanı yaşa göre değişir (Tablo 1.4). Bu tanı seçeneklerinin her biri astımla birlikte de var olabilir (1).

Tablo 1.4. Erişkinlerde, ergenlerde ve 6-11 yaş arasındaki çocuklarda astım ayırıcı tanısı

Yaş	Durum	Semptomlar
6-11 yaş	Kronik üst solunum yolu öksürük sendromu Yabancı cisim inhalasyonu Bronşektazi Primer siliyer diskinezi Doğumsal kalp hastalığı Bronkopulmoner displazi Kistik fibroz	Aksırma, kaşıntı, burun tıkanıklığı, boğazı temizleme Semptomların ani başlaması, unilateral hışıltı Tekrarlayan enfeksiyonlar, balgamlı öksürük Tekrarlayan enfeksiyonlar, balgamlı öksürük, sinüzit Kalp üfürümleri Erken doğum, semptomların doğumdan beri var olması Aşırı öksürük ve mukus üretimi, gastrointestinal semptomlar
12-39 yaş	Kronik üst solunum yolu öksürük sendromu Ses tellerinde fonksiyon bozukluğu Hiperventilasyon, disfonksiyonel solunum Bronşektazi Kistik fibroz Doğumsal kalp hastalığı Alfa1-antitripsin eksikliği Yabancı cisim inhalasyonu	Aksırma, kaşıntı, burun tıkanıklığı, boğazı temizleme Dispne, inspiratuar hışıltı (stridor) Sersemlik hali, parestezi, iç çekme Balgamlı öksürük, tekrarlayan enfeksiyonlar Aşırı öksürük ve mukus üretimi Kalp üfürümleri Nefes darlığı, aile öyküsünde erken yaşta amfizem Semptomların aniden başlaması
40+ yaş	Vokal kord disfonksiyonu Hiperventilasyon, disfonksiyonel solunum KOA* Bronşektazi Kalp yetersizliği İlaçlarla ilişkili öksürük Parenkimal akciğer hastalığı Pulmoner emboli Santral hava yolu obstrüksiyonu	Dispne, inspiratuar hışıltı (stridor) Sersemlik hali, parestezi, iç çekme Öksürük, balgam, efor dispnesi, sigara içme veya zararlı gazlara maruz kalma Balgamlı öksürük, tekrarlayan enfeksiyonlar Efor dispnesi, noktürnal semptomlar Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü tedavisi Efor dispnesi, balgamsız öksürük, çomak parmak Ani başlayan dispne, göğüs ağrısı Bronkodilatörlere yanıtız dispne

2.1.6.4. Astımın Sınıflaması

Astım intermittan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan olarak sınıflandırılır (Tablo 1.5) (2). Bu tanı anında kullanılan bir sınıflandırmadır, takiplerinde ağırlık derecesi değil kontrol kavramı kullanılmaktadır (81).

Tablo 1.5. Tedavi öncesi astım ağırlık sınıflaması

İntermittan
Haftada birden az semptomlar
Kısa ataklar
Gece semptomları ayda ikiden az
*FEV ₁ veya PEF $\geq$ beklenenin %80'i
*PEF veya FEV ₁ değişkenliği <%20
Hafif persistan
Semptomlar haftada birden fazla, günde birden az
Ataklar aktivite ve gece semptomlarını etkileyebilir
Gece semptomları ayda ikiden fazla
*FEV ₁ veya PEF $\geq$ beklenenin %80'i
*PEF veya FEV ₁ değişkenliği <%20-%30
Orta persistan
Semptomlar günlük
Ataklar aktivite ve uykuyu etkileyebilir
Gece semptomları haftada birden fazla
Günlük kısa etkili inhale beta agonist kullanımı
*FEV ₁ veya PEF beklenenin %60-%80'i
*PEF veya FEV ₁ değişkenliği >%30
Ağır persistan
Günlük semptomlar
Sık eksezerbasyon
Sık gece semptomları
Fiziksel aktivitelerde kısıtlanma
*FEV ₁ veya PEF $\leq$ beklenenin %60'ı
*PEF veya FEV ₁ değişkenliği >%30

Günümüzde fenotip kavramı da öne çıkmaktadır. Astım fenotipleri astım hastalarının genetik yapısı ile çevresi arasındaki etkileşimden kaynaklanan ortak özellikleri doğrultusunda oluşturdukları gruplardır. Son yıllarda astım hastalarının klinik, demografik ve hava yolu inflamasyonu gibi çeşitli özellikleriyle oluşturulan küme analizlerine dayanan farklı klinik fenotipler tanımlanmıştır. Fenotipik farklılıkları açıklamak için, endotip olarak da tanımlanan ayırt edici patolojik ya da moleküler özelliklere yönelik araştırmalar sürmektedir. Bu çalışmalar çoğunlukla inflamatuvar fenotiplerle ilgilidir ve hava yollarındaki inflamasyon içeriğinin (eozinofilik, eozinofilik olmayan) kortikosteroidlere yanıtı belirleyebileceğini göstermiştir (82, 83, 84).

2.1.6.4.1. Kontrol Durumuna Göre Sınıflama

Her hastanın astım değerlendirmesinde, astım kontrolü (hem semptom kontrolü hem de gelecekteki istenmeyen sonuçlanım riski), inhaler tekniği ve tedaviye uyum başta olmak üzere tedaviyle ilgili konular ve eğer varsa semptom yüküne katkıda bulunabilecek ve yaşam kalitesini düşürecek komorbiditeler ele alınmalıdır (1). Günümüzde astım kontrolü hastalığın bulgu ve belirtilerinin kontrolü anlamına gelmektedir (2). Bu kontrolü saptamada çeşitli anketler kullanılır: AKT (Asthma Kontrol Testi), ACQ (Asthma Control Questionnaire), ATAQ (Asthma Therapy Assessment Questionnaire), ACSS (Asthma Control Scoring System). AKT ve ACQ klinikte en çok kullanılan iki kısa ankettir (Sırayla Tablo 1.6.1 ve Tablo 1.6.2) (85).

Tablo 1.6.1. Astım Kontrol Testi (AKT)

Astım Kontrol Testi					
1. Son haftada astımınız işte, okulda veya evde yapmak istediklerinizi ne kadar etkiledi?					
Tamamen 1	Çoğunlukla 2	Bazen 3	Nadiren 4	Hiçbirzaman 5	
2. Son 4 haftada ne kadar sıklıkta nefes darlığı hissettiniz?					
Tamamen 1	Çoğunlukla 2	Bazen 3	Nadiren 4	Hiçbirzaman 5	
3. Son 4 haftada astım şikayetleriniz kaç gece veya sabah sizi normal kalkış saatinden önce uyandırdı?					
Tamamen 1	Çoğunlukla 2	Bazen 3	Nadiren 4	Hiçbirzaman 5	
4. Son 4 haftada rahatlatıcı inhaller cihazınızı veya sablutamol türü nebülizer cihazınızı kaç kez kullandınız?					
Tamamen 1	Çoğunlukla 2	Bazen 3	Nadiren 4	Hiçbirzaman 5	
5. Son 4 haftada astım kontrolünüzü nasıl değerlendirdiniz?					
Tamamen 1	Çoğunlukla 2	Bazen 3	Nadiren 4	Hiçbirzaman 5	
Hasta toplam puanı:					

Değerlendirme: Her sorunun cevabıyla ilişkili puanlar yazılır. Beş puanın toplamı toplam puanı oluşturur [Toplam puan 25: Tam kontrol, 24-20: kısmi kontrol, ≤ 19 kontrol altında değil].

Tablo 1.6.2. Astım Kontrol Ölçeği (ACQ)

ASTİM KONTROL ÖLÇEĞİ (ACQ)© (TURKISH VERSION)	HASTANIN KİMLİĞİ: _____ TARİH: _____
2 sayfanın 1'inci	
Lütfen 1'inciden 6'ncıya kadar sonuçları cevaplandırınız.	
Geçtiğimiz 7 gün boyunca nasıl olduğunuzu en iyi anlatan cevabın numarasını daire içine alınız.	
1. Geçtiğimiz 7 gün boyunca, gece süresince ortalama olarak kaç defa astımınız tarafından uyandırıldınız?	0 Hiç 1 Hemen Hemen Hiç 2 Bir-iki kez 3 Birkaç kez 4 Çok kez 5 Pek çok kez 6 Astım yüzünden hiç uyuyamadım
2. Geçtiğimiz 7 gün boyunca, sabahları uyandığınızda, astım belirtileriniz ortalama olarak, ne kadar ciddiydi?	0 Belirti yok 1 Çok hafif belirtiler 2 Hafif belirtiler 3 Orta düzeyde belirtiler 4 Oldukça ciddi belirtiler 5 Ciddi belirtiler 6 Çok ciddi belirtiler
3. Genel olarak, geçtiğimiz 7 gün boyunca astımınız yüzünden günlük faaliyetleriniz ne kadar kısıtlandı?	0 Hiç kısıtlanmadı 1 Çok hafif kısıtlandı 2 Hafifçe kısıtlandı 3 Orta derecede kısıtlandı 4 Aşırı derecede kısıtlandı 5 Çok fazla kısıtlandı 6 Tamamen kısıtlandı
4. Genel olarak, geçtiğimiz 7 gün boyunca astımınız yüzünden ne kadar nefes darlığı yaşadınız?	0 Hiç 1 Çok az 2 Az 3 Orta düzeyde 4 Oldukça 5 Büyük Ölçüde 6 Çok büyük ölçüde

ASTIM KONTROL ÖLÇEĞİ (ACQ)©
(TURKISH VERSION)

HASTANIN KİMLİĞİ: _____

TARİH: _____

2 sayfanın 2'inci

5. Genel olarak, geçtiğimiz 7 gün boyunca, ne kadar süre ile hırıltılı soludunuz?
- | | |
|---|------------------------|
| 0 | Hiç |
| 1 | Hemen Hemen Hiç |
| 2 | Kısa bir zaman |
| 3 | Orta uzunlukta zaman |
| 4 | Zamanın çoğunda |
| 5 | Zamanın büyük kısmında |
| 6 | Sürekli |
6. Geçtiğimiz 7 gün boyunca, her gün ortalama kaç puf nefes açıcı fısıf (örn. Ventolin/Bricanyl) kullandınız (Eğer bu soruya nasıl cevap verileceğinden emin değilseniz lütfen yardım isteyin.)
- | | |
|---|--------------------------------|
| 0 | Hiç bir zaman kullanmadım |
| 1 | Günde ortalama 1 - 2 puf |
| 2 | Günde ortalama 3 - 4 puf |
| 3 | Günde ortalama 5 - 8 puf |
| 4 | Günde ortalama 9 - 12 puf |
| 5 | Günde ortalama 13 - 16 puf |
| 6 | Günde ortalama 16 puftan fazla |

Klinik ekibin elemanlarından birisi tarafından doldurulacaktır

7. Bronkodilatör Öncesi FEV₁:..... 0 >95%
- Öngörülen FEV₁:..... 1 95-90%
- Öngörülen FEV₁%'si:..... 2 89-80%
- Öngörülen FEV₁%'si:..... 3 79-70%
- Öngörülen FEV₁%'si:..... 4 69-60%
- Öngörülen FEV₁%'si:..... 5 59-50%
- Öngörülen FEV₁%'si:..... 6 <50%
- (Noktalı çizgilere gerçek değerleri kaydediniz ve yandaki sütunda FEV₁'in öngörülen % değerini işaretleyiniz)

Değerlendirme: Her sorunun cevabıyla ilişkili puanlar yazılır. Yedi puanın toplamının ortalaması hesaplanır. [Ortalama puan ≤ 0.75 : tam kontrol, 0.75-1.5: kısmi kontrol, ≥ 1.5 kontrol altında değil]

Ancak kontrolün değerlendirilmesi, sadece değerlendirilmenin yapıldığı andaki gündüz ve gece semptomları, ihtiyaç halinde ilaç kullanımı, aktivite kısıtlılığı, akciğer fonksiyonları gibi klinik bulguların kontrol altına alınmasını değil, aynı zamanda alevlenmeler, akciğer fonksiyonlarında düşüş ve tedavinin yan etkileri gibi hasta açısından gelecekte beklenen risklerin de kontrol altına alınmasını da içermelidir (Tablo 1.7, Tablo 1.8) (2, 84).

Tablo 1.7. Kontrol değerlendirmesi

Özellik	Kontrol altında (aşağıdakilerin tümünün karşılanması)	Kısmen kontrol altında (Herhangi birinin bulunması)	Kontrol altında değil
Gündüz Semptomları	Haftada ≤ 2 kez yada yok	Haftada 2 kezden fazla	Bir haftada kısmen kontrol altında olan astım özelliklerinden 3 ya da daha fazlasının bulunması
Aktivitelerin kısıtlanması	Yok	Varsa	
Gece semptomları/uyanmaları	Yok	Varsa	
Rahatlatıcı ilaç gereksinimi	Haftada ≤ 2 kez yada yok	Haftada 2 kezden fazla	
Solunum fonksiyonları (PEF ya da FEV ₁)	Normal	Beklenen yada biliniyorsa en iyi kişisel deęerin (<%80'i)	

Tablo 1.8. Gelecekteki riskin değerlendirilmesi

Alevlenme riski, instabilite, akciğer fonksiyonlarında hızlı azalma, yan etkiler İleride istenmeyen olayların risk artışı ile ilişkili olan özellikler şunlardır: • Kötü klinik kontrol • Bir önceki yıl sık alevlenme görölmesi* • Astım için hastaneye yatış • Düşük FEV₁ • Sigara dumanına maruziyet • Yüksek dozda ilaç kullanımı *Her alevlenmede; verilen kontrol edici tedavinin uygun olduğu gözden geçirilmelidir.
--

2.1.6.4.2. Şiddete Göre Sınıflama

Geçmişte astım, yeni tanı konulan hastalara başlanacak tedaviye karar vermek için semptomlar, hava yolu kısıtlılığı ve solunum fonksiyon parametreleri kullanılarak intermittan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan olarak 4 ağırlık kategorisine ayrılmıştır. Ancak ağırlık değerlendirmesiyle ilgili sorunlar aşağıdaki şekilde maddeler halinde özetlenebilir (86):

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

6. Her ağırlık derecesinde kontrol sağlanabilir ancak kontrol sağlamak 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 (86, 87). Astım şiddeti hastaya birkaç ay boyunca düzenli kontrol tedavisi uygulandıktan sonra değerlendirilebilir:

- Hafif astım 1. basamak veya 2. basamak tedaviyle, yani tek başına gereksinime göre kurtarma ilacıyla veya düşük doz İKS, lökotrien reseptör antagonistleri veya kromonlar gibi düşük doz kontrol edici tedaviyle yeterli kontrol sağlanabilen astımdır.

- Orta şiddette astım 3. basamak tedaviyle, örneğin düşük doz İKS/LABA (inhale kortikosteroid/uzun etkili beta2 agonisti) ile yeterli kontrol sağlanabilen astımdır.

- Şiddetli astım "kontrol altında olmayan" astıma dönüşmesini önlemek için 4. veya 5. basamak tedavi, örneğin yüksek doz İKS/LABA uygulaması gerektiren veya bu tedaviye rağmen "kontrol altında olmamaya" devam eden astımdır. Astımın kontrol altında olmadığı hastaların çoğunda tedavi yetersizliğinin nedeni yetersiz veya uygun olmayan tedavi veya tedaviye uyum veya kronik rinosinüzit veya obezite türünden komorbiditeler gibi ısrarcı sorunlar olabilir (88, 89).

2.1.7. Astım Tedavisi

Diğer kronik hastalıklarda kullanılan ilaçlarla karşılaştırıldığında, astım tedavisinde kullanılan ilaçların çoğunun terapötik oranları çok olumludur.

Uzun dönemli astım tedavisinde kullanılan farmakolojik seçenekler üç ana gruba ayrılmaktadır:

1. Kontrol edici ilaçlar: Bunlar düzenli idame tedavide kullanılır. Hava yolundaki inflamasyonu azaltır, semptomları kontrol altına alır ve gelecekteki alevlenmeler ile akciğer fonksiyonunda azalma gibi riskleri azaltır. En iyi sonuçlara ulaşabilmek için, astım tanısı konulur konulmaz düzenli günlük kontrol edici tedavi başlatılmalıdır. Tablo 1.9'da erişkinlerde ve ergenlerde kanıtlar ve görüş birliği temelinde başlangıçta tavsiye edilen kontrol edici tedavi seçenekleri (eğer varsa) yer almaktadır (1):

Tablo 1.9. Erişkinlerde ve ergenlerde başlangıçtaki kontrol tedavisi seçeneğiyle ilgili tavsiyeler

Başlangıçtaki semptomlar	Başlangıçta tercih edilen kontrol edici ilaç
Astım semptomları veya SABA gereksinimi ayda iki kezden daha seyrek; bir önceki ay içinde gece astıma bağlı uyanma yaşanmaması ve son bir yıl içinde alevlenme olmaması da dahil olmak üzere alevlenmelerle ilgili risk faktörleri yok	Kontrol edici ilaç uygulamayın (Kanıt D)*
Astım semptomları seyrek, ama hastada alevlenmelerle ilgili bir veya daha fazla risk faktörü var; örn. akciğer fonksiyonu düşük veya son bir yıl içinde OKS gerektiren alevlenme yaşamamış veya astım nedeniyle hiç yoğun bakım uygulanmamış	Düşük doz İKS (Kanıt D)*
Ayda iki kez ile haftada iki kez arasında astım semptomları veya ayda iki kez ile haftada iki kez arasında SABA gereksinimi yaşamış veya en az ayda bir kez astım nedeniyle uyanma var	Düşük doz İKS (Kanıt B)
Haftada iki kezden sık astım semptomları veya SABA gereksinimi var	Düşük doz İKS (Kanıt A) Daha az etkili diğer seçenekler: LTRA veya Teofilinler
Çoğu günler rahatsız edici astım semptomları var veya en az haftada bir kez astım nedeniyle uyanma var (özellikle herhangi bir risk faktörü olduğunda)	Orta/yüksek doz İKS (Kanıt A) veya Düşük doz İKS/LABA# (Kanıt A)
Hastanın başlangıçtaki astım tablosu kontrol altında olmayan şiddetli astım veya akut alevlenmeli	Kısa süreli oral kortikosteroid uygulayın ve düzenli kontrol edici tedavibaşlatın; Seçenekler şunlardır: .Yüksek doz İKS (Kanıt A) veya . Orta doz İKS/LABA# (Kanıt D)
Başlangıçta kontrol edici tedaviye başlamadan önce	
Mümkünse, astım tanısına işaret eden kanıtları kaydedin Hastada akciğer fonksiyonu da dahil olmak üzere semptom kontrolü düzeyini ve risk faktörlerini kaydedin Tedavi seçeneğini etkileyen faktörleri değerlendirin Hastanın inhaleri doğru kullandığından emin olun İzleme görüşmesi için randevu ayarlayın	
Kontrol edici tedavi başlatıldıktan sonra	
Hastanın durumunu 2- 3 ay sonra veya klinik tablo acilse daha önce gözden geçirin İdame tedavisine ilişkin tavsiyeler ve tedaviyle ilgili diğer önemli noktaları gözden geçirin Astım 3 ay boyunca kontrol altında tutulduktan sonra tedavi basamağını düşürün	

İKS: inhale kortikosteroidler; LABA: uzun etkili beta2 agonisti; LTRA: lökotrien reseptör antagonisti; OKS: oral kortikosteroidler; SABA: kısa etkili beta2 agonisti.

Bu tabloda maliyetle ilgili konular da dahil olmak üzere mevcut çalışma kanıtları ve görüş birliğine ulaşılmış noktalar temel alınmıştır.

* Bu tavsiyelerde semptomların seyrek görüldüğü astım hastalarında bile kronik hava yolu inflamasyonu bulunduğunu ve astım hastalarının büyük çoğunluğunda düşük doz İKS tedavisinin ciddi alevlenmeleri önlemek bakımından yararlı olduğunu gösteren kanıtlar temel alınmış ve bu topluluklarda İKS tedavisiyle tek başına gereksinime göre SABA uygulamasının alevlenmeler üzerindeki etkilerini karşılaştıran geniş kapsamlı çalışmalar bulunmadığı göz önünde tutulmuştur.

6-11 yaş arasındaki çocuklarda başlangıç tedavisi olarak uygulanması tavsiye edilmemektedir.

2. Kurtarma ilaçları: Bu ilaçlar astımın şiddetlenmesi veya alevlenmeler gibi araya giren semptomların giderilmesinde gereksinime göre uygulanır. Bu ilaçlar ayrıca egzersize bağlı bronkokonstriksiyonun kısa süreli önlenmesi amacıyla da tavsiye edilmektedir. Astımda kurtarma ilacı gereksinimini azaltmak ve giderek ortadan kaldırmak hem önemli bir tedavi hedefidir hem de tedavi başarısını gösteren bir ölçüttür (1).

Bu amaçla hızlı etkili inhale β 2-agonistler, antikolinergik ilaçlar, teofilin, oral kısa etkili β 2-agonistler kullanılabilir. Uzun etkili bir β 2-agonist olan formoterol, yalnızca inhale steroidle düzenli bir tedavi altındaki hastada semptom giderici olarak kullanılabilir (90).

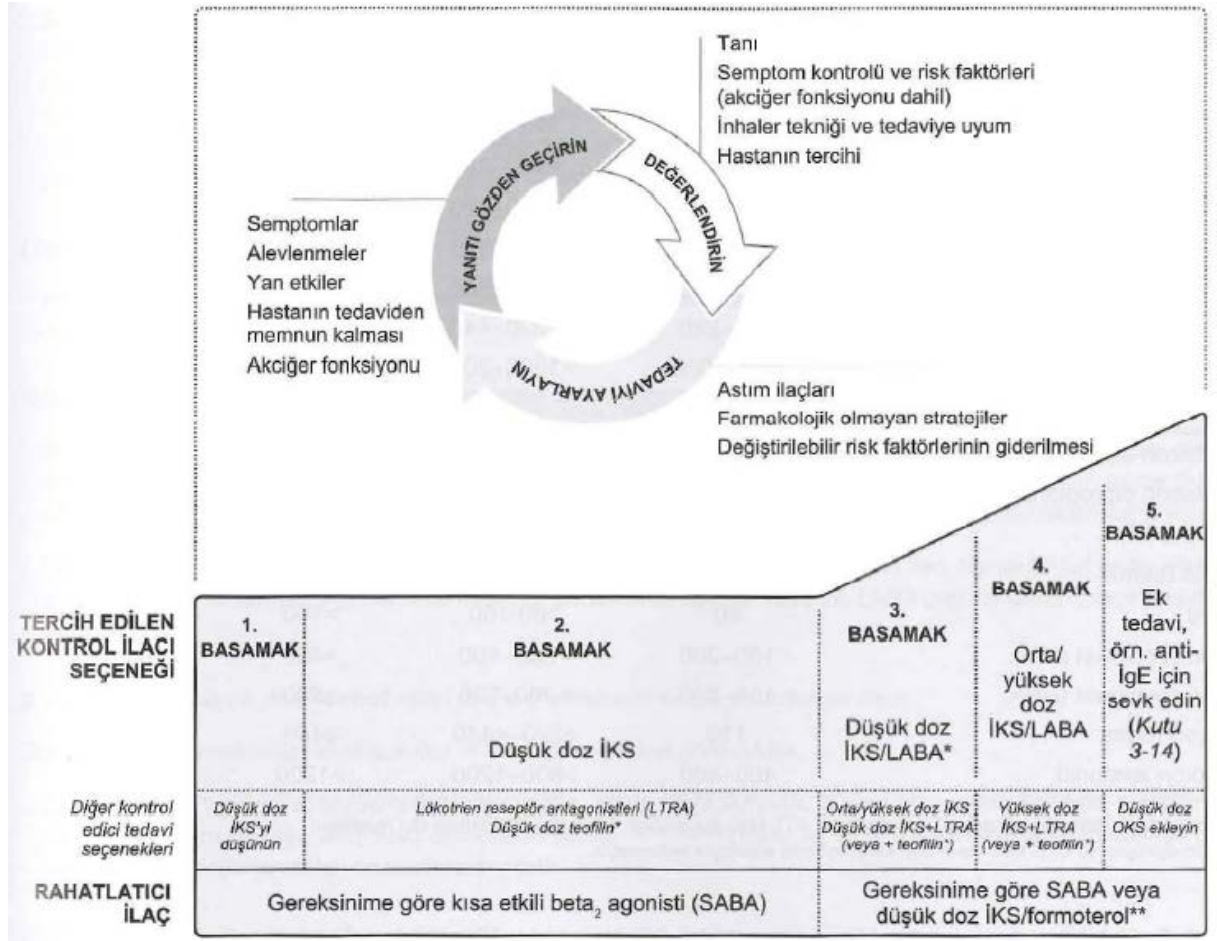
3. Şiddetli astım bulunan kişilerde ek tedavi uygulamaları: Bunlar yüksek doz kontrol edici ilaçlarla (genellikle yüksek doz İKS ve bir LABA) optimum tedavi uygulamasına ve değiştirilebilir risk faktörlerinin giderilmesine rağmen ısrarcı semptomlar ve/veya alevlenmeler bulunan hastalarda düşünülebilir (1).

Astım tedavisi başlatıldıktan sonra, idame tedavisi kararlarında değerlendirme, tedavinin ayarlanması ve yanıtın gözden geçirilmesi döngüsü temel alınmalıdır. Kontrol edici ilacın basamaklı yaklaşım çerçevesinde yukarı veya aşağı doğru ayarlanmasıyla (Tablo 1.10), yeterli semptom kontrolü sağlanmaya ve gelecekteki alevlenmelerin, fiks hava akımı kısıtlanmasının ve tedavi yan etkileriyle ilgili risklerin en aza indirilmesine çalışılır. İki ile 3 ay boyunca yeterli astım kontrolü sağlandıktan sonra, tedavi basamaklı olarak azaltılarak hastada en düşük etkili tedavi düzeyinin belirlenmesine çalışılabilir (1).

Hastada 2-3 aylık kontrol edici tedaviye rağmen semptomlar ve/veya alevlenmeler sürüyorsa, tedavi basamağının yükseltilmesi düşünülmeden önce şu genel sorunlar araştırılmalı ve düzeltilmelidir (1):

- Hatalı inhaler tekniği
- Tedaviye uyumsuzluk
- Alerjenler, sigara dumanı, iç veya dış hava kirliliği veya beta-blokerler veya (bazı hastalarda) NSAİİ (steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar-non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar) gibi etkenlere maruziyet durumunun sürmesi
- Solunum semptomlarına ve yaşam kalitesinde düşüşe katkıda bulunan komorbiditeler
- Hatalı tanı

Tablo 1.10. Semptomları kontrol altına almayı ve gelecekteki riskleri en aza indirmeyi temel alan basamaklı yaklaşım.



İKS: inhale kortikosteroidler; LABA: long-acting beta2 agonist, uzun etkili beta2 agonisti; OKS: oral kortikosteroidler; anti-IgE: anti-immünoglobülin E tedavisi.

*6-11 yaş arasındaki çocuklarda teofilin tavsiye edilmemektedir ve tercih edilen 3. Basamak tedavi orta dozda İKS'dir.

** Düşük doz İKS/formoterol, idame ve kurtarma amaçlı tedavi olarak düşük doz budesonid/formoterol veya düşük doz beklometazon/formoterol tedavisi uygulanan hastalardaki kurtarma ilacıdır.

Astım hastaları semptom kontrolü, risk faktörleri ve alevlenmeler açısından düzenli aralıklarla ve tedavide yapılan her değişikliğe yanıtı belgeleme amacıyla değerlendirilmelidir. Kontrol edici ilaç uygulamalarının çoğunda tedavi başlatıldıktan birkaç gün sonra düzelme başlar, ancak tam yararın gözle görülür hale

gelmesi 3-4 ay gerektirebilir (84). Şiddetli hastalıkta ve uzun süre eksik tedavi uygulanan kişilerde bu süre daha da uzayabilir (91). Bütün hekimler yalnızca hasta astım nedeniyle başvurduğunda değil, her başvuruda astım kontrolü, tedaviye uyum ve inhaler tekniği değerlendirmesi yapmaya teşvik edilmelidir (92). Görüşme sıklığında belirleyici olan hastanın başlangıçtaki kontrol düzeyi, tedaviye yanıtı ve kendi kendine tedavi yürütme düzeyidir. İdeal olarak, hastalar tedaviye başladıktan 1- 3 ay sonra, daha sonra da 3-12 ayda bir görülmelidir. Alevlenmelerden sonra 1 hafta içinde bir değerlendirme programlanmalıdır (93).

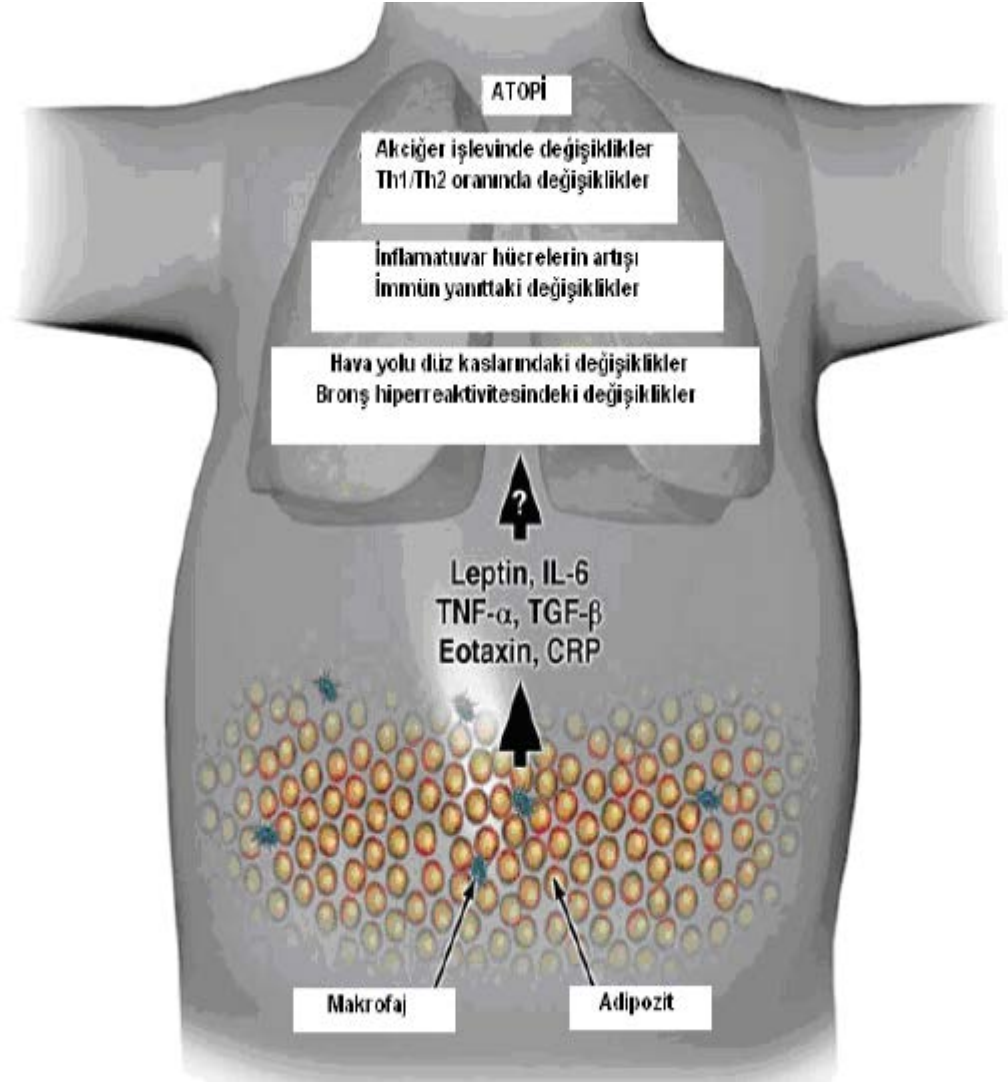
2.2. Astım ve Adipokinler

Beyaz yağ dokusundan salgılanan adipokinlerden biri olan leptinin, yağ dokusundan TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyardığı tespit edilmiştir. Dolaşımdaki IL-6'nın karaciğerden obezitedeki inflamasyona yol açan C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanlarının salınımını uyardığı izlenmiştir. IL-6 hava yolu remodelingi ve fibrogenesis üzerinde lokal etkilidir. TNF- α ise hava yolu duvarına inflamatuvar hücrelerin göçünü kolaylaştırır ve endotelial hücrelerde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır (94).

Hayvan modellerinde leptinin BAL (Bronkoalveolar lavaj) sıvısındaki makrofaj kökenli inflamatuvar proteinleri modüle ettiği ve böylece leptinin IL-6, IL-12, TNF- α gibi sitokinler aracılığı ile obez bireylerde astım gelişimine katkıda bulunduğu belirtilmiştir (95). Leptinin hava yollarında alerjik inflamasyonun regülasyonunda bazı etkileri olabileceği düşünülmektedir. Leptin, güçlü bir proinflamatuvar sitokin olan IFN- γ sekresyonu ile Th1 immün yanıtı ilerletir. Fare makrofajlarından leptin salınımından sonra NO (Nitrik Oksit) ve PGE2 gibi IFN- γ uyarımlı inflamatuvar markerlerin salındığı görülmüştür (96).

Hayvan deneyleri ile yapılan bir çalışmada obez bireylerde artan leptinin alerjik hava yolu yanıtını artırıp artırmadığı araştırılmıştır. Ovalbüminle duyarlaştırılan farelere infüzyonla leptin uygulanmıştır. Alınan BAL sıvısında hücrelerde ve sitokinlerde, serumda ise metakoline yanıtta ve IgE düzeyinde artış saptanmıştır. Bu sonuçlar, alerjik reaksiyonlar esnasında artan leptinin astım ve obezite patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür (97).

Astım, obezite, atopi ve leptin arasındaki ilişki şekil 1.4'de gösterilmiştir (21).



Şekil 1.4. Obezitede visseral yağ dokusundaki adipositlerdeki makrofajlardan salınan MCP-1 (Monosit Kemoatraktan Faktör) gibi kemokinler ve IL-6, TNF α , TGF-1 (Transforming growth faktor), eotaksin, CRP ve kısmen leptin gibi kemokin ve sitokinlerin açığa çıkması yoluyla dolaşımdaki proinflatuar sitokinlerin miktarı artar. Bu da lokal ve sistemik inflamasyonu artırır. Böylece inflamasyonun; hava yolu düz kaslarında, bronşial aşırı duyarlılıkta değişikliklere neden olduğu düşünülmüştür. Bu sitokinlere bağlı immün yanıtta değişikliklerle Th1/Th2 oranının kök hücrelerin Th1 hücre yönünden Th2 hücrelere doğru yönelimi ile sonuçlandığı görülmüştür. Th2 oranındaki artışla ise atopi sıklığının arttığı hipotez edilmektedir. Obez bireylerde astım artışı ve astım fenotipinin gelişimindeki mekanizmanın visseral yağ dokusundan salınan maddelerin uyardığı lokal ve sistemik inflamasyonun sorumlu olduğu öne sürülmektedir.

Fukuhara ve arkadaşları tarafından 2004 yılında izole edilen diğer bir adipokin visfatin olarak adlandırılmış, insanların visseral adipoz dokusunda yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Visfatinin lenfositlerden eksprese edilen ve daha önce PBEF (pre B hücre koloni arttırıcı faktör) olarak bilinen sitokin ile aynı olduğu bulunmuştur (98). Visfatin ekspresyonu; lipopolisakkarit, IL-1 β , TNF- α ve IL-6 gibi insülin direncine zemin hazırlayan sitokinler ile regüle edilir (99). Proinflamatuvar özelliği olan visfatinin serum seviyeleri; IL-6, CRP ve MCP-1 gibi inflamatuvar belirteçler ile pozitif korelasyon göstermektedir (100, 101).

Maqrone ve ark. 80 çocukla yaptığı bir çalışmada vücut kitle indeksini sistemik inflamatuvar yanıtla pozitif korele bulmuşlardır. Astımlı obez grupta serum leptin ve visfatin seviyelerinin artmış; adiponektin seviyelerinin ise azalmış olduğunu tespit etmişlerdir (102).

Machura ve ark. 89 okul çocuğunda yaptığı bir çalışmada ise hem obez hem de obez olmayan astımlı çocuklarda serum ortalama visfatin düzeyi sağlıklı gruba göre anlamlı olarak ($p < 0.001$) düşük tespit edilmiştir (103).

Değişik araştırmacılarca 1990'lı yıllarda kompleman faktörlerinden C1q ile homoloji gösteren yağ dokusu kaynaklı bir peptid izole edildi. Adiponektin adı verilen bu molekülün mRNA (Messenger RNA)'sı yağ hücrelerinde güçlü bir şekilde eksprese edilmekteydi (104).

Obez insanlarda adiponektin seviyelerinde düşüş izlenmiştir. İnsülin direnci ve hs-CRP (yüksek duyarlıklı CRP) arttıkça adiponektin düzeyleri azalmaktadır (105).

Obeziteden bağımsız olarak, kesitsel analizle yapılan beş tane nispeten büyük insan çalışmasından üçünde serum adiponektin seviyeleri ile astım arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır [106-108].

Diğer iki çalışma ise, premenepozal kadınlarda ve peripubertal kızlarda düşük serum total adiponektin seviyeleri astımla ilişkili bulunmuştur (109, 110).

Birçok kronik inflamatuvar hastalıkla ilişkisi gösterilmiş bir adipokin olan omentinin ise; astımlı hasta grubunda atopi, astım kontrolü ve inflamasyon üzerindeki rolünü ortaya koyacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.3. Omentin

Adipoz doku, adiposit, preadiposit ve makrofajları da içeren pek çok hücreden oluşmuştur. Aynı zamanda adipoz doku adipokin olarak da bilinen ve metabolik olarak önemli olan çok sayıda proteini sekrete eden aktif bir metabolik dokudur (111).

Bu peptidlerden bazıları TNF-alfa, IL-6, resistin, leptin, adiponektin, vaspın, visfatin ve omentindir (5). Bu adipokinler karbonhidrat ve lipit metabolizması, homeostasis, insülin direnci, diyabet, ateroskleroz, vasküler endotel disfonksiyonu, inflamasyon ve kardiyovasküler fonksiyonda önemli rol oynamaktadır [112-116].

Omentin, diğer bir adıyla intelektin, ilk olarak intestinal paneth hücrelerinden izole edilmiştir. Ardından kalp, akciğer, ovaryum ve plasentada eksprese edilen omentinin, daha sonra yağ dokusunda da eksprese edildiği saptanmıştır (117).

Selektif olarak visseral yağ dokusundan salınan ve visseral omental yağ dokusunun cDNA (komplementer DNA) kütüphanesinden identifiye edilmiş olan yeni bir adipositokin olan omentin molekülünün gen lokalizasyonu 1q22- q23 kromozom bölgesindedir. Bu gen lokalizasyonu nedeniyle bazı popülasyonlarda Tip 2 DM (Diyabetes mellitus) ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (118, 119, 120).

İnsülin ile inflamasyon birbiriyle ilişkilidir. Bu nedenle omentinin de inflamasyonla ilişkili olabileceği düşünülebilir (121).

Protein analizi yapıldığında omentinin mRNA'sının, bir sekretuar sinyal sekansı ve bir fibrinojen ile ilgili etki içeren 313 amino asitli bir proteini kodladığı gösterilmiştir (117).

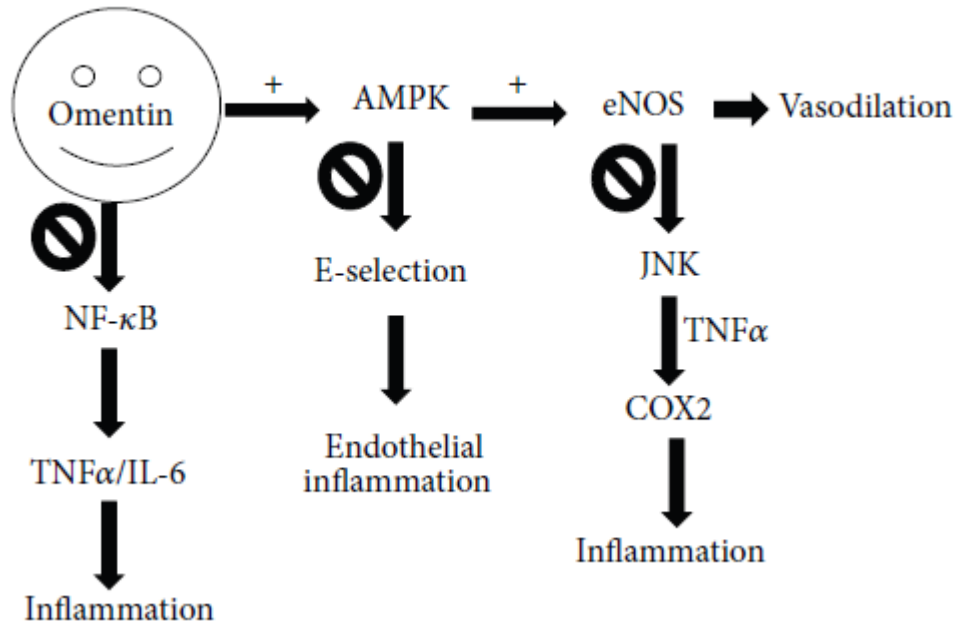
Omentinin; Omentin-1 ve Omentin-2 olarak 2 homolog izoformu mevcuttur (118).

Omentin molekülünün biyolojik aktivitesi tam anlaşılamamış olsa da, aşırı kilolu veya obez, bozulmuş glukoz regülasyonu ya da Tip 2 DM olan insanların plazmasında omentin-1 molekülünün önemli bir izoformu, düşük miktarlarda gösterilmiştir (122, 123, 124). Son çalışmalarda omentin-1 düzeyleri ile leptin, VKİ, bel çevresi, açlık insülin düzeyi ve HOMA (homeostasis model assessment) indeksi arasında negatif yönde korelasyon, HDL-kolesterol (yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol) ile pozitif yönde korelasyon olduğu gösterilmiştir (122, 125).

Ayrıca çeşitli raporlarda omentin-1 molekülünün birçok kronik iltihabi hastalıkla ilişkili olduğu bildirilmiştir (119, 126).

Maruyama ve ark. (127) yaptığı hayvan deneyinde hem in vivo hem de in vitro olarak omentin-1'in, hem endotel fonksiyonları üzerine hem de revaskülarizasyon işlemlerinin modülasyonuna etkisi araştırmıştır. Çalışmada, omentin proteini AMP (adenozin monofosfat)-aktive edilmiş protein kinaz fosforilasyon yolağını aynı isimli enzim sayesinde aktive etmekte, bu sayede eNOS (endotelial nitrik oksit sentaz) enzimi aktifleşmektedir. Sonuçta omentin-1 molekülünün eNOS yolağını stimüle etme yeteneği sayesinde iskemiye yanıt olarak endotel hücre fonksiyonunu ve revaskülarizasyonu uyardığı gösterilmiştir. Yamawaki ve ark. (128) yaptığı omentin-1 molekülünün endotel fonksiyonları üzerine direkt etkisini araştıran çalışmada, omentin-1'in izole kan damarları üzerine vazodilatör etki gösterdiği gösterilmiştir.

Omentinin anti-inflamatuar mekanizması şekil 1.5'de gösterilmiştir (129).



Şekil 1.5. Omentinin antiinflatuar mekanizması. Omentin E-seleksiyonu bloke eden AMPK'yı (adenozin monofosfat-aktive protein kinaz) aktive ederek endotelial inflamasyonu azaltır. AMPK ayrıca vazodilatatör etkili ve JNK (c-Jun N-terminal kinaz) sinyalini bloke eden eNOS'u aktive eder. JNK TNFα üzerinden inflamasyonu artırır. Diğer taraftan omentin NF-κB sinyal yolunu engelleyerek bunu önler.

Omentin-1 molekülü, hem gen ekspresyonu hem de otokrin veya parakrin etkilerle insülin duyarlılığını arttırabilir. Rodrigues ve ark. (130) subklinik ateroskleroz için en önemli risk faktörlerinden biri olarak kabul edilen, insülin direnci ve T1 DM olan hastalarda, koroner arter kalsifikasyonu ile bir ilişki tespit etmişlerdir.

Sonuç olarak omentin-1 seviyelerinin, insülin modüle edici etki ile koroner arter hastalığı gelişimine katkıda bulunabildiği düşünülmüştür. Günümüzde ateroskleroza ve dolayısıyla koroner arter hastalığına bir inflamatuvar sürecin eşlik ettiği düşünülmektedir (131). Omentinin vasküler endotele bağlı gelişen inflamasyonu modüle etmesi sayesinde ateroskleroza önlediği düşünülmektedir (132).

Anti-inflamatuvar bir molekül olduğu öne sürülen Omentin-1 ile yapılan çalışmalarda aynı zamanda IL-6 düzeyleri de değerlendirilmiş ve omentin-1 düzeyi ile IL-6 düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. IL-6 iyi bilinen proinflamatuvar sitokinlerdendir. Dolayısıyla inflamasyonda seviyeleri yükselmektedir. Çeşitli çalışmalar sayesinde elde edilen veriler, birçok kronik inflamatuvar hastalığın seyrinde omentin-1 düzeylerinin tutarlı bir şekilde azalmış olduğunu göstermektedir. Omentinin gen ifadesi kronik inflamatuvar hastalıklarda önemli bir rol oynayabileceği düşüncesi mevcuttur. Bu düşüncenin temel dayanağı Crohn hastalığı olan hastalarda omentum yağ dokusunun tespit edilmesi ve Senolt ve ark. çalışmasında romatoid artritli hastaların sinoviyal sıvılarındaki omentin seviyelerinin, osteoartritli hastalarinkine göre anlamlı derecede düşük olduğunun gösterilmiş olmasıdır (119, 126).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'na Nisan 2015- Ağustos 2015 tarihleri arasında başvuran, yeni tanı konulmuş ve/veya astım nedeniyle takip edilen stabil ve alevlenme dönemindeki 47 hasta ve benzer yaş, cinsiyet özelliklerine sahip 39 sağlıklı yetişkin kontrol grubu olarak alınmıştır. İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (Karar no: 2015/31) ve Bilimsel Araştırma Projeleri Kurulu'na onaylanan (Proje no: 2015.08.28.963) çalışmadaki tüm katılımcılara onam formu imzalatıldıktan sonra hastaların demografik bilgileri, sigara içme öyküleri, öz ve soy geçmiş bilgileri, astım semptomlarının süre ve özellikleri, eşlik eden alerjik hastalık semptomları, astım tedavisi için almakta oldukları ilaçlar, son 3 aydaki astım kontrol düzeyi ve şiddeti, son 1 yılda geçirdiği atak sayısı, doktor tarafından konulmuş ek hastalık bilgilerini de içeren ayrıntılı anket uygulandı ve fizik muayeneleri yapıldı. Her hastaya doktor tarafından astım kontrol testi ile astım kontrol ölçeği uygulandı ve aldıkları puan kaydedildi. Hastaların astım kontrol durumu Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2014 Güncellemesi'nde bulunan astım kontrol durumu tablosuna göre belirlendi. Hasta grubunun aynı ay içinde yapılmış SFT (solunum fonksiyon testleri) değerlendirildi. Tüm katılımcıların poliklinik muayenelerinde istenmiş olan hemogram, CRP ve total IgE sonuçları kaydedildi. Buna ek olarak hasta ve kontrol grubunun -80 °C' de saklanan serum örneklerinden omentin çalışıldı.

3.1. Hasta Grubu

Çalışmaya solunum fonksiyon testine göre obstrüksiyonu olan, reversibilitesi pozitif bulunan astım semptom ve bulguları olan ya da solunum fonksiyon testi normal olsa da uzman bir doktor tarafından astım tanısı konulan stabil ve alevlenme dönemindeki 47 hasta alındı. Astım alevlenme tanısı ise; Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi'ne göre, astımlı bir hastada ilerleyen nefes darlığı, öksürük, hışıltı veya göğüste baskı hissi yakınmalarının ortaya çıkışı ve bunlara PEF, FEV₁ azalması gibi SFT bozukluklarının eşlik etmesi olarak tanımlandı. Benzer demografik özellikleri olan ve herhangi bir akut ya da kronik hastalığı olmayan 39 sağlıklı yetişkin ise kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Astıma ek olarak belirgin kronik hava yolu hastalığı (KOA, bronşektazi, interstisyel akciğer hastalığı) ve/veya kronik sistemik hastalığı olanlar (diyabetes mellitus, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalıklar) ve 18 yaşından küçük olanlar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. İncelemeler

3.2.1. Antropometrik Ölçümler ve Fizik Muayene

Anket formu uygulandıktan sonra boy, ağırlık ölçümleri ve fizik muayeneleri ilgili göğüs hastalıkları asistanı tarafından İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğinde yapıldı.

Boy-ağırlık ölçümleri oda giysileri içinde ve ayakta gerçekleştirildi. Ağırlık ölçümü hafif kıyafetler ile tartı üzerine çıkılarak, boy ölçümü ise çıplak ayakla, ayakta dik dururken derin inspirasyon sırasında başa temas eden zemine paralel ince çubuk ile ayak tabanı ve başın en üst noktası arası mesafe 0,5 cm hassasiyetinde ölçüldü.

VKİ: Ağırlığın (kg) boyun karesine (m^2) oranı olarak hesaplandı. Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflandırması kullanılarak (133):

$<18.5 \text{ kg}/m^2$ ise zayıf

$18.5\text{-}25 \text{ kg}/m^2$ arasında ise normal kilolu

$25\text{-}30 \text{ kg}/m^2$ arasında ise hafif şişman/ fazla kilolu

$30\text{-}35 \text{ kg}/m^2$ arasında ise orta derecede şişman (I. Derece)

$35\text{-}40 \text{ kg}/m^2$ arasında ise ağır derecede şişman (II. Derece)

$>40 \text{ kg}/m^2$ arasında ise çok ağır derecede şişman (III. Derece) olarak değerlendirildi.

$\geq 30 \text{ kg}/m^2$ ise hasta obez kabul edildi.

3.2.2. Solunum fonksiyon testleri

Tüm katılımcılara MIR, Italy marka spirometre cihazı ile İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğinde SFT yapıldı. Zorlu spirometrik trase, hastalar dinlendirildikten sonra oturur pozisyonda, burun kapalı vaziyette bireyin spirometre cihazına sakın solunum yaparken, hızlı ve zorlu inspirasyonu takiben yine hızlı ve zorlu ekspirasyon sonrası, tekrar hızlı ve zorlu inspirasyonu yaptırılarak elde edildi. Eğri en az üç kere çizdirilip, elde edilen üç trase

içerisinden en iyi değerleri kaydedildi. Reversibilite testinde ise 4 puf salbutamol (400 µgr) inhalasyonunu takiben 15 dakika sonra FEV1/ FVC (%), FEV1 (% , L), FVC (% , L) değerleri ölçüldü.

3.2.3. Periferik Kan Örnekleri

Kan örnekleri hastalar en az 15 dk. dinlendikten sonra, oturur pozisyonda alındı. Kan numuneleri kırmızı kapaklı pıhtılaşma aktivatörü içeren [®]Vacurette biyokimya tüplerine ve K3EDTA içeren mor kapaklı [®]Golden Vac-Tube hemogram tüplerine alındı. Serum eldesi için tüpler oda sıcaklığında, 1000 g'de, 10 dk. santrifüj edildi. Hemogram testleri taze örneklerde çalışıldı. Serumda çalışılan parametreler; CRP ve total IgE aynı gün içerisinde çalışıldı.

Biyokimya testleri: CRP lateks immünölçüm; total IgE immünotürbidimetrik metotları ile [®]Architect c8000 (Abbott, Illionis, ABD) cihazında çalışıldı. Tam kan sayımı ölçümleri [®]Cell-Dyn 3700 (Abbott, Illionis, ABD) cihazında yapıldı. Mutlak eozinofil sayısı, eozinofil yüzdesi ile beyaz küre sayısı çarpılarak hesaplandı. Referans sınır üst değerleri CRP, total IgE ve eozinofil için sırasıyla 5 mg/L, 100 IU/mL ve 400 hücre/mm³ olarak kabul edildi.

Omentin ölçümü için kontrol grubu ve hastalardan antikoagülan içermeyen tüplere 6 ml kadar kan alındı. Alınan bu kanlar en az 30 dk, en fazla 2 saat oda sıcaklığında bekletildikten sonra yaklaşık 750 g'de 15 dk santrifüj edildi ve elde edilen serum örnekleri ependorf tüplerine pipetlenerek belirtilen testler çalışılincaya kadar -80 °C'de saklandı.

Serum omentin değerleri, İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Anabilimdalı'nda daha önceden elde edilmiş olan serum örneklerinden, ELISA (spesifik enzim linked immünosorbant assay) yöntemiyle Human Elisa Kiti (Orjinal Cusabio Hubei Province, China) ile üretici firmanın direktifleri doğrultusunda çalışıldı. Sonuçlar pg/ml olarak elde edildi ve veriler kaydedildi. İstatistiksel olarak kontrol grubuyla hasta grubu karşılaştırıldı.

3.2.4. Astım Kontrol Testi

Astım kontrol testi; Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi'nde bulunan puanlamaya göre astım tanısı konulan hastalara ilgili göğüs hastalıkları asistanı tarafından okunarak dolduruldu.

3.2.5. Astım Kontrol Ölçeği

Astım kontrol ölçeği; Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi'nde bulunan puanlamaya göre astım tanısı konulan hastalara ilgili göğüs hastalıkları asistanı tarafından okunarak dolduruldu.

3.2.6. Astım Kontrol Durumunun Belirlenmesi

Tablo 2.1'de bulunan astım kontrol durumu tablosuna göre belirlendi (2).

Tablo 2.1. Kontrol değerlendirmesi

Özellik	Kontrol altında (aşağıdakilerin tümünün karşılanması)	Kısmen kontrol altında (Herhangi birinin bulunması)	Kontrol altında değil
Gündüz Semptomları	Haftada ≤ 2 kez yada yok	Haftada 2 kezden fazla	Bir haftada kısmen kontrol altında olan astım özelliklerinden 3 ya da daha fazlasının bulunması
Aktivitelerin kısıtlanması	Yok	Varsa	
Gece semptomları/uyanmaları	Yok	Varsa	
Rahatlatıcı ilaç gereksinimi	Haftada ≤ 2 kez yada yok	Haftada 2 kezden fazla	
Solunum fonksiyonları (PEF ya da FEV ₁)	Normal	Beklenen yada biliniyorsa en iyi kişisel değeri ($< \%80$ 'i)	

3.2.7. Astım Şiddetinin Belirlenmesi

GINA ve Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi kılavuzlarına göre ilgili Göğüs Hastalıkları asistanınca astım şiddeti semptom ve bulgular ile belirlendi (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Tedavi öncesi astım ağırlık sınıflaması

Tablo 2.2. Tedavi öncesi astım ağırlık sınıflaması
İntermittan Haftada birden az semptomlar Kısa ataklar Gece semptomları ayda ikiden az *FEV ₁ veya PEF $\geq$ beklenenin %80'i *PEF veya FEV ₁ değişkenliği <%20
Hafif persistan Semptomlar haftada birden fazla, günde birden az Ataklar aktivite ve gece semptomlarını etkileyebilir Gece semptomları ayda ikiden fazla *FEV ₁ veya PEF $\geq$ beklenenin %80'i *PEF veya FEV ₁ değişkenliği <%20-%30
Orta persistan Semptomlar günlük Ataklar aktivite ve uykuyu etkileyebilir Gece semptomları haftada birden fazla Günlük kısa etkili inhale beta agonist kullanımı *FEV ₁ veya PEF beklenenin %60-%80'i *PEF veya FEV ₁ değişkenliği >%30
Ağır persistan Günlük semptomlar Sık ekserbasyon Sık gece semptomları Fiziksel aktivitelerde kısıtlanma *FEV ₁ veya PEF $\leq$ beklenenin %60'ı *PEF veya FEV ₁ değişkenliği >%30

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 16.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak verildi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım gösterip, göstermedikleri Kolmogorov Smirnov testi ile belirlendi. Sayısal ölçümlerin iki grup arasında (hasta-kontrol, sigara içen-içmeyen, var/yok gibi) karşılaştırmada varsayımların sağlanması durumunda bağımsız

gruPlarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Sayısal ölçümlerin ikiden fazla grup arasında (eğitim düzeyi, meslek gibi) karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda tek yönlü varyans analizi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bu karşılaştırmalarda anlamlı bulunan durumlar için ikili alt grup karşılaştırmaları uygun Post Hoc testleri (Scheffe, Tukey, Tamhane gibi) veya Bonferroni düzeltmesi yapılmış Mann Whitney U testi ile yapıldı. Sayısal ölçümler arasındaki korelasyon varsayımların sağlanıp, sağlanmamasına göre Pearson veya Spearman korelasyon katsayıları ile incelendi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi $p<0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Bu çalışmada astımlı hastalar ve sağlıklı kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri tablo 3.1’de sunulmuştur. Astımlı hastaların yaş ortalaması 39.7 ± 13.4 yıl iken, kontrol grubunun yaş ortalaması 37.2 ± 13.8 yıl idi ($p=0.355$) (Tablo 3.1). Astım hastalarının 35’i (%74.5) kadın, 12’si (%25.5) erkek iken, kontrol grubunun 29’u (%74.4) kadın, 10’u (%25.6) erkek idi ($p=0.991$) (Tablo 3.1). Astımlı hastaların 27’si (%57.4) hiç sigara içmemiş, 5’i (%10.8) sigara içmeyi bırakmış ve 15’i (%31.9) halen sigara içmekte idi. Kontrol grubunda ise 25’inin (%64.1) hiç sigara içmediği, 8’inin (%20.5) sigara içmeyi bıraktığı ve 6’sının (%15.4) halen sigara içtiği tespit edildi (Tablo 3.1).

Astımlı hastaların astım ilaçlarını kullanma durumları şu şekilde idi: Hastaların %12.8’i hiç ilaç kullanmıyordu, %27.7’si lüzumu halinde SABA, %2.1’i İKS, %2.1’i montelukast sodyum, %27.7’si kombine LABA ve İKS, %25.5’i de kombine LABA ve İKS’ye ek olarak montelukast sodyum tedavisi kullanıyordu.

Tablo 3.1. Astımlı hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Astımlı hasta grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)	p
Cinsiyet			
Kadın	35 (74.5)	29 (74.4)	0.991
Erkek	12 (25.5)	10 (25.6)	
Yaş(yıl)	39.7 ± 13.4	37.2 ± 13.8	0.355
Eğitim durumu			
Okuryazar değil	0 (0)	1 (2.6)	0.007
İlkokul	25 (53.2)	10 (25.6)	
Ortaokul	1 (2.1)	4 (10.3)	
Lise	9 (19.1)	3 (7.7)	
Üniversite	12 (25.5)	21 (53.8)	
Oturduğu yer			
Köy	11 (23.4)	3 (7.7)	0.064
Kasaba	9 (19.3)	7 (17.9)	
İlçe	27 (54.7)	29 (74.4)	
İl			
Sigara içme durumu			
Hiç içmemiş	27 (57.4)	25 (64.1)	0.798
Bırakmış	5 (10.8)	3 (7.7)	
Halen içiyor	15 (31.9)	11 (28.2)	
Sigara içimi (paketxyıl)	5.3 ± 10.9	5.1 ± 10.0	0.878
Alerji öyküsü	28 (59.6)	10 (25.6)	0.002

Astımlı hasta ve kontrol grubunun VKİ ile ilgili özellikleri tablo 3.2’de gösterilmiştir. Astımlı hasta grubunun VKİ ($26.6 \pm 6.0 \text{ kg/m}^2$) ile kontrol grubu VKİ ($24.9 \pm 4.9 \text{ kg/m}^2$) arasında bir fark yoktu ($p=0.233$) (Tablo 3.2). Astımlı hastalarda obez ($\text{VKİ} > 30 \text{ kg/m}^2$) kabul edilenlerin sayısı 8 (%17), kontrol grubunda ise 4 kişi (%10.3) idi ($p=0.367$) (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. Astımlı hasta ve kontrol grubunun vücut kitle indeksine göre dağılımı

	Astımlı hasta grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)	p
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	26.6 ± 6.0	24.9 ± 4.9	0.162
Vücut kitle indeksi grupları (kg/m ²)			
<18.5	0 (0)	4 (10.3)	0.278
18,5-25	18 (38.3)	16 (41.0)	
25-30	20 (42.6)	14 (35.9)	
30-35	7 (14.9)	4 (10.3)	
35-40	1 (2.1)	1 (2.6)	
>40	1 (2.1)	0 (0)	
Obezite			
≤30	39 (83)	35 (89.7)	0.367
>30	8 (17)	4 (10.3)	

Çalışmamızda incelenen astımlı hastaların hastalık şiddeti ve kontrol durumuna göre sınıflaması Tablo 3.3'te verilmiştir. Astımlı hastalar hastalık şiddetine göre sınıflandığında 10'u (%21.3) intermitan, 9'u (%19.1) hafif persistan, 25'i (%53.2) orta persistan, 3'ü (%6.4) ağır persistan idi. Astımlılarda 14 hasta (%29.8) kontrol altında olmayan, 19 hasta (%40.4) kısmi kontrol altında ve 14 hasta (%29.8) tam kontrol altında idi (Tablo 3.3).

Tablo 3.3. Astımlı hastaların hastalığın şiddetine ve kontrol durumuna göre sınıflaması

	Astımlı hasta grubu n (%)
Astım şiddeti	
İntermitan	10 (21.3)
Hafif persistan	9 (19.1)
Orta persistan	25 (53.2)
Ağır persistan	3 (6.4)
Astım kontrol durumu	
Tam kontrol	14 (29.8)
Kısmi kontrol	19 (40.4)
Kontrol altında değil	14 (29.8)

Bu çalışmada astımlı hastaların serum omentin düzeylerini (107.0 ± 23.7 pg/ml) kontrol grubuna göre (84.0 ± 44.2 pg/ml) daha yüksek bulduk ($p=0.028$) (Tablo 3.4). Astımlı hasta ve kontrol grubunun serum omentin düzeyine göre demografik özellikleri tablo 3.5'te verilmiştir. Cinsiyet ve sigara içme durumuna göre astımlı hasta grubunda kadınların serum omentin düzeyi (111.1 ± 21.1 pg/ml) erkeklerinkinden (95.1 ± 27.6 pg/ml) daha yüksek saptandı ($p=0,047$). Kontrol grubunda da kadınların serum omentin düzeyi (98.8 ± 38.1 pg/ml) erkeklerinkinden (41.0 ± 31.3 pg/ml) anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0,000$) (Tablo 3.5). Her iki grup kendi içerisinde sigara içen ve içmeyen olarak ayrıldığında astımlı grupta, sigara içen ve içmeyenlerde serum omentin düzeyi açısından bir fark saptanmadı ($p=0,819$). Kontrol grubunda ise sigara içmeyenlerde serum omentin düzeyi (96.6 ± 38.0 pg/ml) sigara içenlerin serum omentin düzeyine göre (51.2 ± 44.1 pg/ml) anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,005$).

Tablo 3.4. Astımlı hasta ve kontrol gruplarının serum omentin düzeyleri

	Astımlı hasta grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)	p
Omentin düzeyi (pg/ml)	107.0 ± 23.7	84.0 ± 44.2	0.028

Tablo 3.5. Astımlı hasta ve kontrol grubunun cinsiyet ve sigara içme durumuna göre serum omentin düzeyleri

	Astımlı Hasta Grubu		Kontrol Grubu	
	Serum omentin düzeyi (pg/ml)	p	Serum omentin düzeyi (pg/ml)	p
Cinsiyet				
Erkek	95.1 ± 27.6	0.047	41.0 ± 31.3	0.000
Kadın	111.1 ± 21.1		98.8 ± 38.1	
Sigara içme durumu				
Sigara içen	107.6 ± 27.5	0.819	51.2 ± 44.1	0.005
Sigara içmeyen	106.7 ± 22.2		96.6 ± 38.0	

Astımlı hasta grubunun astım şiddeti ve astım kontrol durumuna göre serum omentin düzeyleri tablo 3.6’da gösterilmiştir. Astımlılarda astım kontrol durumu, astım kontrol testi ve astım kontrol ölçeği puanına göre serum omentin düzeyleri arasında bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 3.6). Astım şiddet sınıflamasına göre serum omentin düzeyleri yalnızca hafif persistan grupta orta persistan gruba göre daha yüksek saptadık ($p=0.021$). Diğer astım grupları arasında istatistiksel bir fark saptamadık. Yalnızca hafif persistan grup ile intermittan grup arasında bir fark vardı, fakat bu fark istatistiksel seviyeye ulaşmamıştı ($p=0.089$). Astımlı hastaların astım şiddeti sınıflamasına göre tüm gruplar serum omentin düzeyine göre karşılaştırıldığında istatistiksel fark vardı ($p=0.008$) (Tablo 3.6).

Tablo 3.6. Astımlı hasta grubunun astım şiddeti ve astım kontrol durumlarına göre serum omentin düzeyleri

	Serum omentin düzeyi (pg/ml)	p
Astım şiddeti		
İntermitan	101.3 ± 22.3	0.008
Hafif persistan	125.1 ± 17.9	
Orta persistan	99.9 ± 22.4	
Ağır persistan	130.7 ± 17.0	
Stabil astımlı hasta grubu (n=)		
Astım kontrol durumu		
Tam kontrol	99.1 ± 21.6	0.289
Kısmi kontrol	114.1 ± 21.9	
Kontrol altında değil	105.3 ± 26.8	
Astım kontrol testi puanı		
25 (tam kontrol)	112.8 ± 23.1	0.852
24-20 (kısmi kontrol)	107.2 ± 24.1	
≤19 (kontrol altında değil)	106.2 ± 4.9	
Astım kontrol ölçeği puanı		
≤0.75 (tam kontrol)	98.3 ± 23.4	0.518
0.75-1.5 (kısmi kontrol)	109.8 ± 22.3	
≥1.5 (kontrol altında değil)	109.2 ± 5.0	

Çalışmamızda hastalara prick testi yapılmadı, ancak alerji öyküleri değerlendirildi. Alerjik yakınmalarına göre astımlı hastaların serum omentin düzeyleri tablo 3.7’de sunulmuştur.

Tablo 3.7. Astımlı hastalarda alerjik yakınma durumuna göre serum omentin düzeyleri

	Serum omentin düzeyi (pg/dl)	p
Alerjik yakınma		
Var	108.1 ± 21.5	0.716
Yok	105.5 ± 27.2	

Astımlı hastalarımızın 30’u (%63,8) stabil dönemde iken 17’si (%36,2) alevlenme dönemindeydi. Stabil astımlı ve alevlenme dönemindeki astımlı hasta grubunun serum ortalama omentin düzeyi açısından durumları tablo 3.8’de verilmiştir. Serum omentin düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,894).

Tablo 3.8. Astımlı hastaların stabil grup ve alevlenme grubunun serum omentin düzeylerinin karşılaştırılması

	Astımlı hasta grubu		p
	Stabil dönemdekiler (30)	Alevlenme dönemindekiler (17)	
Serum omentin düzeyi (pg/ml)	107.7 ± 22.1	105.8 ± 27.0	0.894

Stabil astımlı hasta grubunda kontrol durumuna göre serum omentin düzeyi değerlendirilmiş ve bilgiler tablo 3.9’da sunulmuştur. Stabil astımlı hasta grubunda (n=30) tam kontrol altında olan, kısmi kontrol altında olan ve kontrol altında olmayanlar arasında serum omentin düzeyleri açısından bir fark saptanmadı (p=0,135) (Tablo 3.9).

Tablo 3.9. Stabil astımlı hasta grubunda tam kontrol, kısmi kontrol altında olan ve kontrol altında olmayan grupların serum omentin düzeyleri

	Stabil astımlı hasta grubu (n=30)			p
	Tam kontrol altında (n=14)	Kısmi kontrol altında (n=14)	Kontrol altında olmayan (n=2)	
Serum omentin düzeyi (pg/ml)	99.1 ± 21.6	116.5 ± 21.4	105.3 ± 8.8	0.135

Stabil astımlı hasta grubunun atak sayısına göre serum omentin düzeyleri arasındaki ilişki tablo 3.10’da gösterilmiştir. Son bir yıldaki atak sayısı ikinin altında olan grubun serum omentin düzeyi 107.3 ± 24.5 pg/ml saptanırken, atak sayısı 2 ve üzerinde olan grupta 109.0 ± 8.5 pg/ml saptanmıştır. İki grup arasında fark bulunmadı (p=0,917) (Tablo 3.10).

Tablo 3.10. Stabil astımlı hasta grubunun atak sayısına göre serum omentin düzeyleri

	Stabil astımlı hasta grubu (n=30)		p
	Son yıldaki atak sayısı <2 (n=24)	Son yıldaki atak sayısı ≥2 (n=6)	
Serum omentin düzeyi (pg/ml)	107.3 ± 24.5	109.0 ± 8.5	0.917

Stabil astımlı hasta grubunun obezite durumuna göre serum omentin düzeyleri incelenmiş ve veriler tablo 3.11’de sunulmuştur. Obez olmayan stabil astımlı hasta grubunun serum ortalama omentin düzeyi 110.4 ± 22.3 pg/ml iken, obez stabil astımlı hasta grubunun serum ortalama omentin düzeyi 96.5 ± 19.0 pg/ml idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,133).

Tablo 3.11 Stabil astımlı hasta grubunun obezite durumuna göre serum omentin düzeyleri

	Stabil astımlı hasta grubu (n=30)		
	Obez olmayan (24) (VKİ<30)	Obez (6) (VKİ≥30)	p
Serum omentin düzeyi (pg/ml)	110.4 ± 22.3	96.5 ± 19.0	0.133

Sağlıklı kontrol grubunun obezite durumuna göre omentin düzeyleri incelenmiş ve veriler tablo 3.12’de sunulmuştur. Sağlıklı kontrol grubunda, obez olan ve olmayan grup arasında serum ortalama omentin düzeyi açısından fark yoktu (p=0,643).

Tablo 3.12. Sağlıklı kontrol grubunun obezite durumuna göre omentin düzeyleri

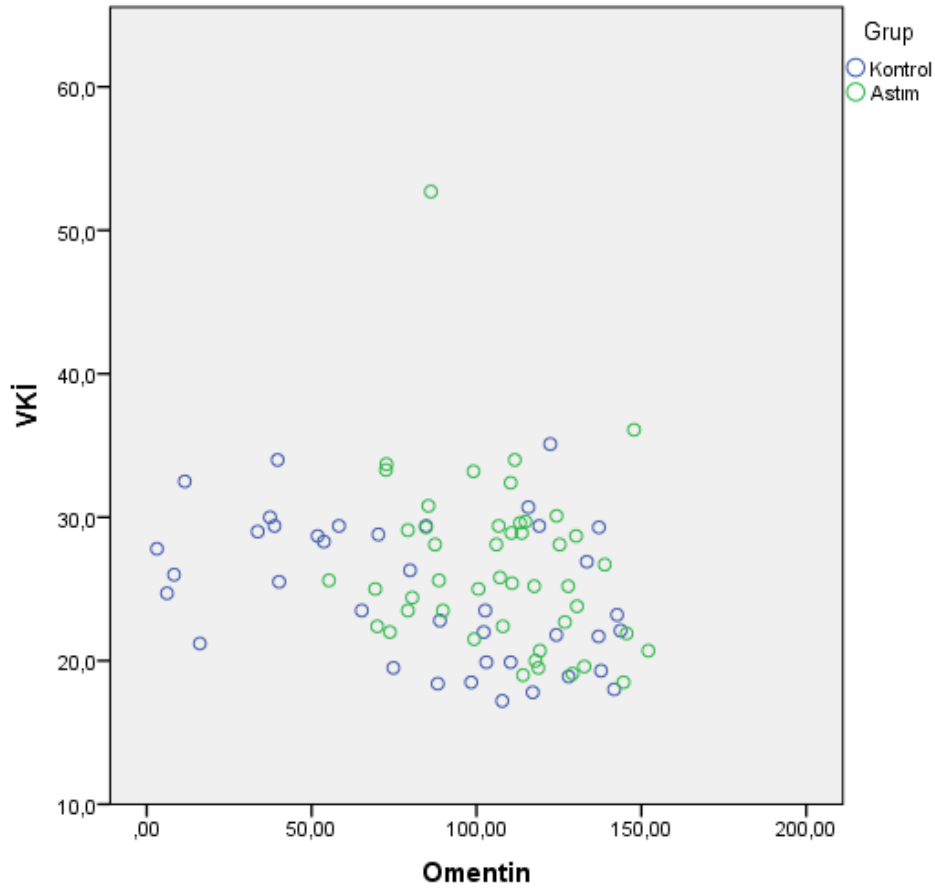
	Sağlıklı kontrol grubu		
	Obez olmayan (35) (VKİ<30)	Obez (4) (VKİ≥30)	p
Serum omentin düzeyi (pg/ml)	85.3 ± 43.6	72.3 ± 55.2	0.643

Astımlı hasta grubunun obezite durumuna göre AKT ve ACQ puanları tablo 3.13’de belirtilmiştir. AKT ve ACQ puanlarında obez ve obez olmayan grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 3.13. Astımlı hasta grubunun obezite durumuna göre AKT ve ACQ puanları

	Astımlı hasta grubu		
	Obez olmayan (VKİ<30) (n=39)	Obez (VKİ≥30) (n=8)	p
Astım kontrol testi puanı	17.6 ± 5.3	17.3 ± 6.0	0.943
Astım kontrol ölçeği puanı	1.8 ± 1.0	1.7 ± 1.3	0.898

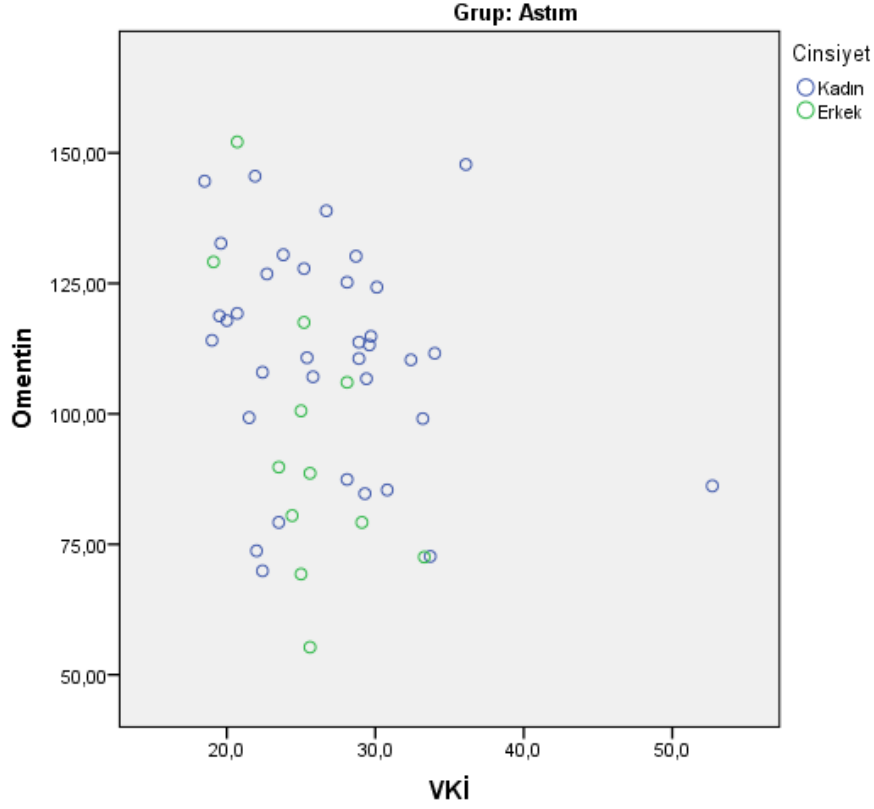
Astımlı hasta ve sağlıklı kontrol grubunda serum omentin düzeyleri ile yaş, içilen sigara paket-yıl, nötrofil sayısı ve yüzdesi, lenfosit sayısı ve yüzdesi, eozinofil sayısı ve yüzdesi ve CRP değeri arasında bir korelasyon saptanmadı ($p > 0.05$). Yine astımlı grupta serum omentin düzeyi ile hastalık yılı, son bir yıldaki atak sayısı, FVC ve yüzdesi, FEV1 ve yüzdesi, PEF ve yüzdesi arasında da korelasyon saptamadık ($p > 0.05$). Kontrol grubunda serum omentin düzeyi ile VKİ arasında negatif korelasyon mevcut idi ($p = 0.012$, $r = -0.399$) (Şekil 2.1). Astımlı grupta ise serum omentin düzeyi ile VKİ arasında bir korelasyon bulmadık ($p = 0.125$, $r = -0.227$) (Şekil 2.1).



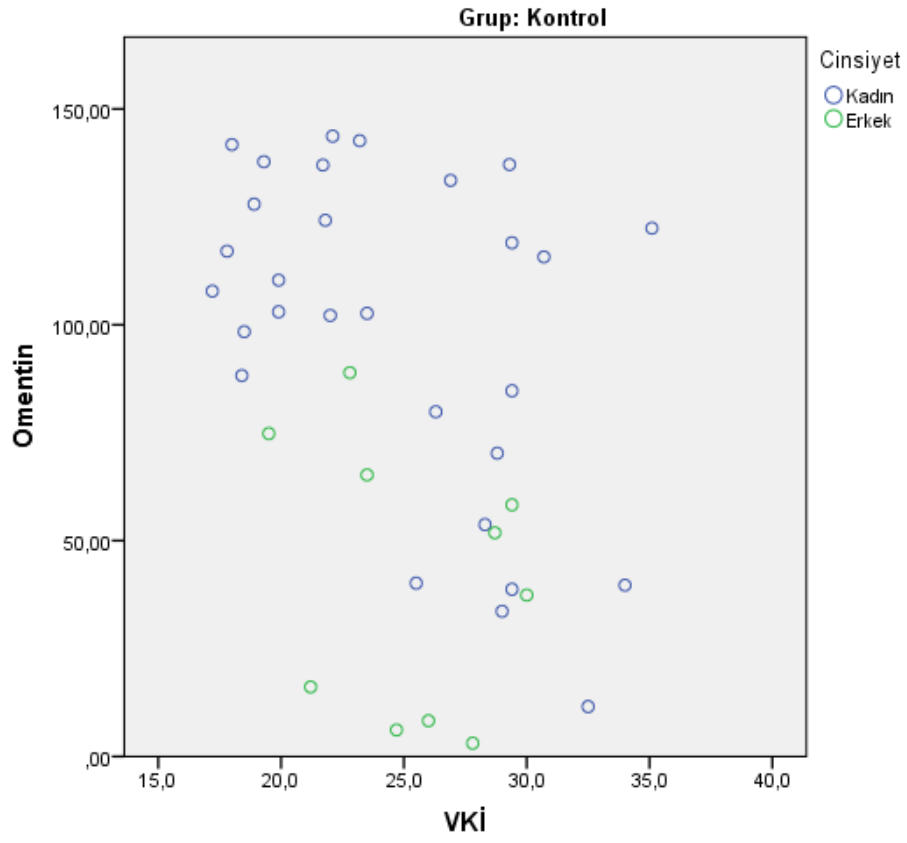
Şekil 2.1. Stabil astımlı hasta ve kontrol grubunda omentin düzeyleri ile VKİ arasındaki ilişki

Astım ve kontrol grubunda cinsiyete göre omentin ve VKİ arasındaki korelasyona baktığımızda astım grubunda erkeklerde omentin ile VKİ arasında ($p =$

0.040, $r=-0.599$), kontrol grubunda ise kadınlarda omentin ile VKİ arasında ($p=0.008$, $r=-0.484$) negatif korelasyon saptandı (Şekil 2.2 ve 2.3). Astımlı kadınlarda ($p=0.171$, $r=-0.237$) ve kontrol grubu erkeklerde ($p=0.469$, $r=-0.259$) omentin ile VKİ arasında korelasyon bulunmadı.



Şekil 2.2. Astımlı hastalarda cinsiyete göre omentin ile VKİ arasındaki korelasyon.



Şekil 2.3. Kontrollerde cinsiyete göre omentin ile VKİ arasındaki korelasyon.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada astımlı hasta grubundaki serum omentin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Astım şiddet sınıflamasına göre değerlendirildiğinde ise serum omentin düzeyleri arasında yalnızca hafif persistan grup ile orta persistan grup arasında istatistiksel olarak fark mevcuttu. Astımlılarda ve kontrollerde serum omentin düzeyi kadınlarda erkeklerden anlamlı olarak yüksek saptandı. Kontrol grubunda sigara içenlerde omentin düzeyi sigara içmeyenlere göre anlamlı olarak yüksek iken, astımlı hasta grubunda sigara içen ve içmeyenler arasında fark saptanmadı. Ayrıca kontrol grubunda serum omentin düzeyi ile VKİ arasında negatif korelasyon bulundu. Bu korelasyona cinsiyete göre bakıldığında; kontrol grubunda kadınlarda, astım grubunda ise erkeklerde serum omentin düzeyi ile VKİ arasında negatif korelasyon saptandı.

Çalışmamızda astımlı hasta grubunda serum omentin düzeylerini kontrol grubuna göre daha yüksek bulduk. Omentin molekülünün biyolojik aktivitesi tam anlaşılamamış olsa da, son zamanlarda yapılan çalışmalarda birçok kronik inflamasyonla seyreden hastalığın artmış ya da azalmış serum omentin düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (119, 126). Liu ve ark. yaptığı çalışmada (134) karotis plağı tespit edilen ve Tip 2 DM olan hastalarda kontrollere göre serum omentin düzeylerinin azalmış olduğunu buldular. Bu çalışmada ayrıca azalmış omentin düzeyinin vücuttaki aterosklerotik plak yükü ile ilişkisini ortaya koydular (134). Xia Zhong ve ark. çalışmalarında (135) azalmış omentin seviyeleri ile koroner arter hastalığı ve akut koroner sendrom (AKS) ilişkisini gösterdiler. Aynı zamanda serum omentin düzeylerinin PCOS (polikistik over sendromu) ya da diyabeti olan obez hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha düşük seviyede olduğu gösterilmiştir (136). Literatürde Zhang Q ve ark. çalışmasında (137) 80 tane Tip2 DM hastasında, El-Mesallamy ve ark. çalışmasında (138) 75 tane Tip2 DM hastasında omentin düzeylerini sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük buldular. Aynı zamanda literatürde, etyolojisinde insülin direnci olan PCOS'lu hastalarda yapılan çalışmalarda ise metformin ile tedavi sonrası omentin düzeyinde artış olduğu görülmüş. Tan ve ark. çalışmasında (139) 21 PCOS'lu hastaya günde 2 defa 850 mg metformin vererek hastaların tedavi öncesi ve 6 aylık tedavi sonrası omentin düzeyleri karşılaştırılmış. Tedavi sonrası omentin düzeylerinde artış saptanmış.

Shaker ve ark. çalışmasında (140) da 60 PCOS'lu hastaya 850 mg metformin başlanmış. 3 ay sonra bakılan parametrelerden omentin düzeyinde artış saptanmış. Shibata ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (141) check-up amaçlı hastaneye başvuran, daha önceden bilinen bir hastalığı olmayan 201 japon hastanın omentin sonuçlarının, dislipidemi, glukoz intoleransı gibi metabolik risk faktörleriyle negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Çin'de OSAS (obstrüktif uyku apne sendromu) tanılı geniş bir örneklem grubunda yapılan bir çalışmada düşük serum omentin düzeylerinin, OSAS varlığı ve ağırlığı ile ilişkili olduğu ve bağımsız bir marker olarak değerlendirilebileceği bildirilmiştir (142). Yapılan tüm bu çalışmalarda, birçok kronik inflamatuvar hastalığın seyrinde omentin düzeylerinin anlamlı olarak azalmış olduğunun gösterilmesi omentinin proinflamatuvar durumlarda antiinflamatuvar rol oynuyor olabileceğini düşündürmektedir.

Birçok inflamatuvar hastalıkta omentin düzeylerinin düştüğü tespit edilse de obezite ve Tip 2 DM'nin çok yaygın bir komplikasyonu olan non-alkolik karaciğer yağlanması olan hastalarda yapılan başka bir çalışmada, bu hasta grubunda omentin düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (122). Benzer olarak OSAS tanılı hastalarda serum omentin düzeylerinin ölçüldüğü üç çalışmadan küçük örneklem gruplarına sahip olan ikisinde OSAS hastalarında omentin düzeyleri artmış olarak bulunmuştur (143, 144). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer olarak astımlı hasta grubunda serum omentin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. Astım hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığı olup karakteristik patofizyolojik değişikliklerle sonuçlanan birçok inflamatuvar hücre ve mediatörleri içerir (42). Daha önce astım hastalarında serum omentin düzeylerini inceleyen bir çalışma literatürde rastlanmamıştır, ancak omentin gibi bir antiinflamatuvar adipokin olan adiponektin ile ilgili iki çalışmada premenepozal kadınlarda ve peripubertal kızlarda düşük serum total adiponektin seviyeleri astımla ilişkili bulunmuştur (109, 110). Adiponektin ile yapılmış diğer çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Ciprandi ve ark. (145) polenle indüklenen alerjik rinitli 41 hasta ve 34 sağlıklı kontrol grubunda yaptıkları çalışmada erkek hastalarda serum adiponektin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu saptamışlardır. Otuz dört kişilik kontrol grubu ve 62 kişisi semptomatik olmak üzere 103 mevsimsel alerjik rinitli hastada serum adiponektin düzeylerinin incelendiği

başka bir çalışmada ise semptomatik kadın ve erkek mevsimsel alerjik rinitli hastalarda serum adiponektin düzeylerini hem kontrol hem de semptomsuz hasta grubuna göre belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur (146). Astım patofizyolojisinde inflamatuvar yolakların yanında alerjik yolaklarında olduğu gözönüne alındığında bizim çalışmamızda bulunan yüksek Omentin düzeyleri bu çalışmaları desteklemektedir. Hsueh ve ark. (147) astımı olmayan alerjik rinitli çocuklarda yaptığı bir çalışmada, hasta grupta kontrol grubuna göre serum leptin düzeylerinin anlamlı oranda yüksek, adiponektin düzeylerinin ise anlamlı oranda düşük olduğunu bulmuşlardır.

Adipoz doku, metabolizmada etkisi olan adipokin denilen sitokinleri üreten endokrin bir organ olarak değerlendirilmektedir. İnflamatuvar ve antiinflamatuvar etkili sitokinler (leptin, adipokin omentin vb.) salgılandığını ve akciğerlerde endotel ve düz kas hücreleri üzerinde etkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur [148-156]. Omentin ve adiponektin gibi antiinflamatuvar sitokinlerin yanısıra pro-inflamatuvar etkisi olduğu düşünülen leptin gibi adipokinlerin de inflamatuvar hastalıklarda anlamlı değişimler gösterdiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (110). Shore ve ark. çalışmasında (157) leptin infüzyonu yapılan bir grup farede ovalbumin ile sensitizasyon sonrası metakolin duyarlılığı kontrollere göre daha fazla artmıştır. Ancak, leptin ile astım arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalarda farklı sonuçlar da bildirilmiştir (157, 158). Haidari ve ark. (159) astımlı hasta grubu ile sağlıklı yetişkinlerdeki düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmalarında, astımlı hastalarda serum leptin düzeyleri anlamlı olarak yüksek tespit etmişlerdir. Erişkinlerde Sood ve arkadaşları tarafından 5876 hasta ile yapılan bir çalışmada (160) ise leptin konsantrasyonunun geometrik ortalaması astım tanısı alanlarda, almayanlardan ($p:0,02$) daha yüksek bulunmuştur. Amin K ve ark. (161) persistan alerjik riniti olan hastalarda serum adiponektin ile eozinofilik katyonik protein arasında negatif, leptin ile pozitif korelasyon saptamışlardır. Adiponektin düzeyinin düşük olmasının özellikle obezitede astıma eğilimi arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur (102, 162). Literatürde Pubmed taraması ile astımlı hastalarda omentin düzeyini ve atakla ilişkisini değerlendiren bir çalışma saptamadık. Bizim çalışmamızda stabil astımlı ve alevlenme dönemindeki astımlı hasta grubunun arasında serum ortalama omentin düzeyi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Stabil astımlı hasta grubu kendi içinde

tam kontrol altında, kısmi kontrol altında ve kontrol altında olmayan hastalar olarak ayrıldığında üç grupta serum omentin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

CRP inflamasyonu iyi tanımlayan, serum seviyeleri kolaylıkla bakılabilen ve ayrıca sistemik inflamasyonu da değerlendirebilen bir parametredir. Hs-CRP değerleri kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere, diyabetes mellitus ve sistemik inflamatuvar bir çok hastalıkta sistemik inflamasyonla ilişkisi gösterilmiştir (163). Aynı zamanda hs-CRP düzeylerinin kronik inflamatuvar bir hastalık olan astım ile ilişkisini gösteren çalışmalar da mevcuttur (164). Aterosklerozlu, stabil anjinası olan hastalarla yapılmış bir çalışmada da, serum omentin düzeyleri ile hs-CRP arasında ilişki saptanmamıştır (165). Biz de çalışmamızda Omentin düzeyi ile hs-CRP arasında hasta grubunda bir ilişki saptamadık. Fakat astımlı hastalardaki CRP değerlerini sağlıklı kontrol grubundan yüksek olarak bulduk. Bu sonucumuz da diğer çalışmalar ile korele idi (164, 166, 167)

Çalışmamızda serum omentin düzeyleri hem astımlı hasta grubunda hem de sağlıklı kontrol grubunda kadınlarda erkeklerden anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Erişkinlerde Sood ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada (160) leptin konsantrasyonunun astım tanılı kadınlarda erkeklerden anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Leptinin cinsiyet ile ilişkisi, Peltz ve arkadaşlarınca da ortaya konmuştur. Bioelektrik empedans analizi ile aynı yağ oranına sahip kadınlarda leptin düzeyleri erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (168). Krysiak ve ark. (169) izole hiperlipidemisi olan kadın ve erkeklerde hipolipidemik tedavinin plazma adipokin düzeyleri üzerine olan kısa dönem etkilerini araştırdıkları bir çalışmada, plazma adiponektin ve leptin düzeylerini erkeklerde kadınlara göre belirgin olarak daha düşük olduğunu bulmuşlardı.

Çalışmamızda her iki grup kendi içerisinde sigara içen ve içmeyen olarak ayrıldığında astımlı grupta, sigara içen ve içmeyenlerde serum omentin düzeyi açısından bir fark saptanmadı. Kontrol grubunda ise sigara içmeyenlerde serum omentin düzeyleri sigara içenlere göre anlamlı düzeyde yüksek bulduk. Bazı araştırmacılar sigara içmeyi bıraktıktan sonra BDNF (beyin ilişkili nötrofik faktör – brain derived neurotrophic factor) ve leptinin kandaki düzeylerinin yükseldiğini bulmuşlardır (170, 171). Otsuka ve ark. (172) plazma adiponektin konsantrasyonunun sigarayı bıraktıktan sonra arttığını bildirmişlerdir. Iwashima ve

arkadaşları (173) nikotinin, adiponektin mRNA'sının ekspresyonunda doğrudan etkili olduğunu ve supresyon etkisi ile adiponektin konsantrasyonunun düştüğünü belirtmişlerdir. Abbasi ve ark. (174) total adiponektin, Kawamoto ve ark. (175) adiponektin HMW (yüksek moleküler ağırlıklı multimer - high molecular-weight) serum düzeylerini sigara içenlerde içmeyenlere göre daha düşük saptamışlardır.

İki çalışmada adiponektin düzeylerinin sigara içmeyi bıraktıktan sonra yükseldiği gösterilmiştir (176, 177). Benzer şekilde Yun ve ark. (178) sigara dumanına maruz kalan farelerin kanında adiponektin düzeylerinin azaldığını saptamışlardır. Mingzhen ve ark. (179) sigara içenlerde serum adiponektin düzeylerinin adipoz dokudan salınımındaki supresyonuna bağlı azaldığı sonucuna ulaşmışlardır.

Astım için bilinen en önemli risk faktörlerinden biri atopidir. Atopi, çevresel allerjenlere karşı (ev tozu, polen, küf mantarı vb.) aşırı miktarda IgE üretilmesine kalıtsal yatkınlık olarak tanımlanır (180). Güler ve ark. (181) erkek astımlı hastalarında serum leptin düzeyleri ile total IgE arasında anlamlı korelasyon bulmuşlardır. Bu çalışmada astımlı erkek çocuklarındaki yüksek leptin düzeylerinin, çocukluk astımının erkek cinsiyette daha sık görülmesini kısmen de olsa açıklayabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Matsuda ve ark. çalışmalarında (182) obez çocuklardaki serum total IgE düzeylerini, nonobezlerden belirgin olarak daha yüksek saptamışlardır. Plazma leptin düzeyleri ile total IgE düzeyleri arasında korelasyon bulunmamıştır. Çalışmamızda her iki grupta total IgE düzeyi ile omentin arasında korelasyon saptamadık. Aynı zamanda astımlı hastaların ve kontrol grubunun alerji öyküleri değerlendirildi. Her iki grupta alerji semptomları tarifleyen hastaların serum omentin düzeyi ile semptomu bulunmayan hastaların serum omentin düzeyi arasında herhangi bir fark saptamadık. Buna ek olarak astımlı hasta grubunda serum omentin düzeyi ile eozinofil sayısı arasında da korelasyon yoktu.

Astımlı hasta grubunda omentin düzeyi ile hastaların FEV1 ve FVC değerleri arasında bir korelasyon saptamadık. Astımın şiddet sınıflamasına göre serum omentin seviyelerine bakıldığında, hafif persistan astımlı hastalarda orta persistan astımlılara göre serum omentin seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulduk. Diğer gruplar arasında bir fark yoktu. Ağır persistan astımlılardaki serum omentin seviyeleri yüksek bulduk, fakat bu grupta yalnızca üç hastamız olduğundan diğer

gruplar ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık çıkmıyordu. Omentinin antiinflamatuvar etkili olduğu düşünüldüğünde hafif intermittan safhada kompensatuvar olarak inflamasyona karşı salgılanması ile serum seviyesinin artmış olabileceği düşünüldü. İnflamasyonun belirginleştiği ve semptomların arttığı safhada bu dengenin inflamasyon tarafına bozulması ile antiinflamatuvar etkili sitokinler azalıyor olabilir. Ağır persistan grubun sayısının çok az olması nedeni ile bu grup hakkında yorum yapamadık. Ayrıca astımlı hastaların son rehberler ışığında hafif, orta, ağır persistan ve intermittan şeklinde sınıflanmasının yetersiz olduğu tartışılmaktadır (1). Bunun yerine kontrol kavramı daha ön plana çıkmıştır. Yine de serum omentin seviyelerinin astım şiddetine göre değerlendirme yapılabilmesi için bu konuda daha fazla sayıda hastayı içeren ve daha çok çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır. Ayrıca tam olarak patofizyolojisi anlaşılamamış olduğu göz önüne alındığında omentin düzeyleri üzerinde inflamasyon dışında başka yollar da etkili oluyor olabilir.

Son zamanlarda, adipoz dokudan salınan hormonlar ve sitokinler, astım ve obezite ilişkisini inceleyen araştırmaların odağı olmuştur (106). Omentin, insan visseral omental yağ dokusunda fazla miktarda bulunmaktadır. Zayıf insanlarda, aşırı kilolu ve obezlere göre daha fazla plazma omentin düzeyleri belirlenmiştir (5,136). Böylece, omentinin obezite ile ilişkili metabolik bozukluklar ve ko-morbiditelerde bir belirteç olarak kullanılabileceği öngörülmüştür (136). Plazma omentin düzeylerinin bel çevresi, VKİ ve HOMA-IR indeksi ile negatif, plazma adiponektin ve HDL-Kolesterol düzeyleri ile pozitif korele olduğu bildirilmiştir (136). Azalmış plazma omentin düzeyleri, artan obezite ve insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur (136). Moreno-Navarrete ve arkadaşlarının 35 obez hastada yaptığı bir çalışmada (125), hipokalorik diyet sonrası kilo veren hastaların başlangıç ve diyet sonrası omentin düzeyleri karşılaştırılmış ve kilo verme sonrası omentin düzeyinde artış olduğu görülmüş. Bu artış VKİ'nin ve insülin direncinin azalması ve insülin duyarlılığının artışıyla ilişkili bulunmuş. Bizim çalışmamızda VKİ ile omentin arasındaki ilişkiye bakıldığında kontrol grubunda kadınlarda, astım grubunda ise erkeklerde VKİ ile omentin düzeyleri arasında negatif korelasyon mevcuttu.

Çalışmamızın bazı limitasyonları mevcuttu. En önemlisi hasta sayısının az olmasıdır. Daha geniş kohortlarda yapılacak çalışmalar ile astımlı hastalarda ve değişik fenotiplerinde omentin düzeylerinin kontrollere göre nasıl olduğuna ve astım

patogenezinde omentinin yerini belirlemede ışık tutulabilir Çalışmanın diğer bir kısıtlılığı hastalık şiddeti ile omentin karşılaştırılırken gruplar arasında eşit dağılımın olmamasıdır. Ayrıca çalışmamız uzun süreli takip verilerini içermemektedir. Hastaların uzun dönem takip verileri ve hastalık seyirleri omentin düzeylerinin astım patofizyolojisindeki rolü hakkında daha detaylı bilgiler verebilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda astımlı hasta grubunda omentin seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Astım şiddet sınıflamasına göre değerlendirildiğinde ise serum omentin seviyeleri yalnızca hafif persistan grupta orta persistan gruba göre daha yüksek idi. Her iki grupta serum omentin seviyeleri kadınlarda erkeklerden anlamlı olarak yüksek saptandı. Kontrol grubunda kadınlarda, astımlılarda erkeklerde serum omentin seviyeleri ile VKİ arasında negatif korelasyon bulundu. Çalışmamızın bu konuda ilk çalışmalardan biri olması nedeni ile omentinin astımdaki yerini belirleyebilmek için daha fazla sayıda geniş çaplı prospektif çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Çalışmamızda astımlı hasta grubunda omentin seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Astım şiddet sınıflamasına göre değerlendirildiğinde ise serum omentin seviyeleri yalnızca hafif persistan grupta orta persistan gruba göre daha yüksek idi. Her iki grupta serum omentin seviyeleri kadınlarda erkeklerden anlamlı olarak yüksek saptandı. Kontrol grubunda kadınlarda, astımlılarda erkeklerde serum omentin seviyeleri ile VKİ arasında negatif korelasyon bulundu. Çalışmamızın bu konuda ilk çalışmalardan biri olması nedeni ile omentinin astımdaki yerini belirleyebilmek için daha fazla sayıda geniş çaplı prospektif çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2014 (update). www.ginasthma.org
2. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2014 Güncellemesi
3. Vieira V, Ronana AM, Windt MR, Tagliaferro AR. Elevated atopy in healthy obese women. *Am J Clin Nutr*, 2005; 82: 504-509.
4. Lau DCW, Dhillon B, Yan HY, Szmitko PE, Verma S. Adipokines molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart C*, 2005; 288: 2031-2041.
5. Aktaş G, Şit M, Tekçe H. Yeni adipokinler: Leptin , Adiponektin ve Omentin. *Abant Med J*, 2013; 2: 56-62.
6. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*, 2004; 59: 469-478.
7. Sears MR. Descriptive epidemiology of asthma. *Lancet*, 1997; 350: 1-4.
8. Crane J, Wickens K, Beasley R. Asthma and allergy: a worldwide problem of meaning and management? *Allergy*, 2002; 57: 663-672.
9. Türk Toraks Derneği Astım ve Alerji Çalışma Grubu. Tanım ve genel bakış. *Astım Tanı ve Tedavi Rehberi*, 2009; 10: 6-9.
10. Demir AU, Karakaya G, Bozkurt B, Sekerel BE, Kalyoncu AF. Asthma and allergic diseases in school children: third cross-sectional survey in the same primary school in Ankara, Turkey. *Pediatr Allergy Immunol*, 2004; 15: 531-538.
11. Saraçlar Y, Kuyucu S, Tuncer A. Prevalence of asthmatic phenotypes and bronchial hyperresponsiveness in Turkish school children: an International Study of Asthma and Allergies in childhood (ISAAC) phase 2 study. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2003; 91: 477-484.
12. Von Mutius E. The rising trends in asthma and allergic disease. *Clin Exp Allergy*, 1998; 28: 45-49; discussion 50-51.
13. Senthilselvan A, Lawson J, Rennie DC, Dosman JA. Stabilization of an increasing trend in physician-diagnosed asthma prevalence in Saskatchewan, 1991 to 1998. *Chest*, 2003; 124: 438-448.
14. Akinbami LJ, Schoendorf KC. Trends in childhood asthma: prevalence, health care utilization, and mortality. *Pediatrics*, 2002; 110: 315-322.
15. Von Hertzen L, Haahtela T. Signs of reversing trends in prevalence of asthma. *Allergy*, 2005; 60: 283-292.

16. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 1999; 104: 1139–1146.
17. Ober C. Perspectives on the past decade of asthma genetics. *J Allergy Clin Immunol* , 2005; 116: 274-178.
18. Yıldırım N. Patogeneze genel bakış. Gemicioğlu B, ed. İstanbul Üniversitesi Cerrahpasa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kitap Dizisi-3.Tanımdan Tedaviye Astım. İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2005: 55- 75.
19. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*, 1989; 299: 1259-1260.
20. Tanitisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: Obesity and asthma. *Thorax*, 2001; 56: 64-74.
21. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006; 174: 112-119.
22. Juge Aubry CE, Henrichot E, Meier CA. Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2005; 19: 547-566.
23. O’Byrne PM, Lamm CJ, Busse WW, Tan WC, Pedersen S; START Investigators Group. The effects of inhaled budesonide on lung function in smokers and nonsmokers with mild persistent asthma. *Chest*, 2009; 136: 1514-1520.
24. Gemicioğlu B. Tanımdan Tedaviye Astım. 2. baskı. İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Ticaret AŞ; 2004: 310–314.
25. Mungan D, Celik G, Bavbek S, Misirligil Z. Pet allergy: how important for Turkey where there is a low pet ownership rate. *Allergy Asthma Proc*, 2003; 24: 137-142.
26. Kalyoncu AF, Cöplü L, Selcuk ZT, Emri AS, Kolaçan B, Kocabaş A. Survey of the allergic status of patients with bronchial asthma in Turkey: a multicenter study. *Allergy*, 1995; 5: 451-455.
27. Sears MR, Greene JM, Willan AR. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med*, 2003; 349: 1414-1422.
28. Akcakaya N, Cokugras H, Camcioglu Y, Ozdemir M. Skin test hypersensitivity for childhood asthma in Istanbul during a period of 16 years. *Allergol Immunopathol*, 2005; 33: 15-19.
29. Sporik R, Ingram JM, Price W. Association of asthma with serum IgE and skin test reactivity to allergens among children living at high altitude. Tickling the dragon’s breath. *Am J Respir Crit Care Med* ,1995; 151: 1388-1392.

30. Mungan D, Celik G, Sin B. Characteristic features of cockroach hypersensitivity in Turkish asthmatic patients. *Allergy*, 1998; 53: 870-873.
31. Türk Toraks Derneği Astım ve Alerji Çalışma Grubu. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2010. www.toraks.org.tr.
32. Douglas JA, O'neir RE. What determines asthma phenotype? *Respiratory infections and asthma. Am J Respir Crit Care Med*, 2000; 161: 211–214.
33. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet*, 1996; 347: 1792-1796.
34. Bavbek S. Astım epidemiyolojisi ve risk faktörleri. *T Klin Alerji-Astım Dergisi*, 2000; 2: 57–66.
35. Tahan F, Kalaycı Ö. Hijyen Hipotezi. *T Klin Alerji-Astım Dergisi*, 2003; 5: 110–114.
36. Celik G, Sin B, Keskin S. Risk factors determining allergic airway diseases in Turkish subjects. *J Asthma*, 2002; 39: 383-390.
37. Sastre J, Vandenplas O, Park HS. Pathogenesis of occupational asthma. *Eur Respir J*, 2003; 22: 364-373.
38. Akpınar-Elci M, Cimrin AH, Elci OC. Prevalence and risk factors of occupational asthma among hairdressers in Turkey. *J Occup Environ Med*, 2002; 44: 585-590.
39. 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: 665-73.
40. Ozturk AB, Bayram H. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. Ed: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2010; 2: 1635.
41. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2005; 115: 1109-1117.
42. Busse WW, Lemanske RF. Asthma. *N Engl J Med*, 2001; 344: 350-362.
43. Holgate S. Pathogenesis of asthma In *Allergy and Allergic Diseases* Edited by Kay AB, Kaplan AF, Bousquet J, Holt PG. Blackwell Publishing, 2008; 1608-1631
44. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000; 161: 1720-1745.

45. Kraft M, Martin RJ, Wilson S, Djukanovic R, Hogate ST. Lymphocyte and eosinophil influx into alveolar tissue in nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999; 159: 228-234.
46. Banchereau J, Briere F, Caux C. Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 767-811.
47. Garcia-Marcos L, Quiros AB, Hernandez GG, Guillen-Grima F, Diaz CG, Urena IC. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phase 1 and 3) in Spain. *Allergy*, 2004; 59:1301-1307.
48. Türктаş H, Türктаş İ. Asthma. Bozkır Matbaacılık, Ankara 1998.
49. Corrigan CJ, Kay AB. T cells and eosinophis in the pathogenesis of asthma. *Immunol Today* 1992; 13: 501-507.
50. Sen Y, Yongyi B, Yuling H, Luokun X, Li H, Jie X. VM24-Invariant NKT cells from patients with allergic asthma express CCR9 at high frequency and indice Th2 bias of CD3+ T cells upon CD226 engagement. *J Immunol* , 2005; 175: 4914-4926.
51. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N Engl J Med*, 2002; 346: 1699-1705.
52. Kaur D, Saunders R, Berger P. Airway smooth muscle and mast cell-derived CC chemokine ligand 19 mediate airway smooth muscle migration in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006; 174: 1179-1188.
53. Plante S, Semlali A, Joubert P. Mast cells regulate procollagen I (alpha 1) production by bronchial fibroblasts derived from subjects with asthma trough IL-4/IL-4 delta 2 ratio. *J Allergy Clin Immunol*, 2006; 117: 1321-1327.
54. Barnes PJ, Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nature reviews*, 2008; 183: 183-191.
55. Holt PG, Stumbles PA. Regulation of immunologic hemeostasis in peripheral tissues by dendritic cells: the respiratory tract as a paradigm. *J Allergy Clin Immonol*, 2000; 105: 421-429.
56. Jeffery PK, Wardlaw AJ, Nelson FC, Collins JV, Kay AB. Bronchial biopsies in asthma. An ultrastructurel, quantitative study and correlation with hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis*, 1989; 140: 1745-1753.
57. Mungan D. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Allerji Dergisi, 41; 7-20.

58. Dicpinigatis PV, Dobkin JB, Reichel J. Antitussive effects of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast in subjects with cough-variant asthma. *J Asthma*, 2002; 39: 291-297.
59. Barnes P. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Review Series *J. Clin. Invest*, 2008; 118: 3546-3556.
60. Hirst SJ, Martin JG, Bonacci JV. Proliferative aspects of airway smooth muscle. *J Allergy Clin Immunol*, 2004; 114: 2-17.
61. Black JL. Asthma--more muscle cells or more muscular cells? *Am J Respir Crit Care Med*, 2004; 169: 980-981.
62. Wang L, McParland BE, Pare PD. The functional consequences of structural changes in the airways: implications for airway hyperresponsiveness in asthma. *Chest*, 2003; 123: 356-362.
63. Levy ML, Fletcher M, Price DB. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primarycare. *Prim CareRespir J*, 2006; 15: 20-34.
64. Toraks Derneği Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi Toraks Dergisi 2000; Ek 1.
65. Expert Panel Report 3(EPR-3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma-Full Report 2007, *J Allergy ClinImmunol* , 2007; 120: 94-138.
66. Killian KJ, Watson R, Otis J. Symptom perception during acute broncho constriction. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000; 162: 490-496.
67. Kerstjens HA, Brand PL, de Jong PM. Influence of treatment on peak expiratory flow and its relation to airway hyperresponsiveness and symptoms. The Dutch CNSLD Study Group. *Thorax*, 1994; 49: 1109-1115.
68. Brand PL, Duiverman EJ, Waalkens HJ. Peak flow variation in childhood asthma: correlation with symptoms, airways obstruction, and hyperresponsiveness during long-term treatment with inhaled corticosteroids. Dutch CNSLD Study Group. *Thorax*, 1999; 54: 103-107.
69. Reddel H, Ware S, Marks G, Salome C, Jenkins C, Woolcock A. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control . *Lancet*, 1999; 353: 364-369.
70. Quanjer PH, Stanojevic S, Gole TJ. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*, 2012; 40: 1324-1343.
71. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastrorade JG. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013; 187: 1016-1027.

72. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000; 161: 309-329.
73. Joos GF, O'Connor B, Anderson SD. Indirect airway challenges. *Eur Respir J*, 2003; 21: 1050-1068.
74. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*, 1985; 75: 573-577.
75. Van Haren EH, Lammers JW, Festen J, Heijerman HG, Groot CA, van Herwaarden CL. The effects of the inhaled corticosteroid budesonide on lung function and bronchial hyperresponsiveness in adult patients with cystic fibrosis. *Respir Med*, 1995; 89: 209-214.
76. Joshi S, Powell T, Watkins WJ, Drayton M, Williams EM, Kotecha S. Exercise-induced bronchoconstriction in school-aged children who had chronic lung disease in infancy. *J Pediatr*, 2013; 162: 813-818.
77. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to methacholine in chronic bronchitis: relationship to airflow obstruction and cold air responsiveness. *Thorax*, 1984; 39: 912-918.
78. Hoepfner VH, Murdock KY, Kooner S, Cockcroft DW. Severe acute "occupational asthma" caused by accidental allergen exposure in an allergen challenge laboratory. *Ann Allergy*, 1985; 55: 36-37.
79. American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005; 171: 912-930.
80. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011; 184: 602-615.
81. Bousquet J, Clark T, Hurd S, Khaltaev N, Lenfant C, O'byrne P. GINA guidelines on asthma and beyond. *Allergy*, 2007; 62: 102-112.
82. Berry M, Morgan A, Shaw DE. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and noneosinophilic asthma. *Thorax*, 2007; 62: 1043-1049.
83. Pavord ID, Brightling CE, Wolthmann G, Wardlaw AJ. Noneosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet*, 1999; 353: 2213-2214.

84. Bateman ED, Bousquet J, Keech ML. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *Eur Respir J*, 2007; 29: 56-62.
85. Abadoğlu Ö. Astım Kontrol Testi: Etkileyen Faktörler ve Vizüel Analog Skalası ile Karşılaştırma. *Astım Allerji İmmunoloji*, 2008; 6: 17-21.
86. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J*, 2008; 32: 545-554.
87. Cockcroft DW, Swystun VA. Asthma control versus asthma severity. *J Allergy Clin Immunol* , 1996; 98: 1016-1018.
88. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009; 180: 59-99.
89. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma. *Eur Respir J*, 2014; 43: 343-373.
90. GINA (Global Initiative for asthma: Küresel Astım Önleme ve Tedavi Girişimi) 2008 (update). www.ginasthma.org
91. Sont JK. How do we monitor asthma control? *Allergy*, 1999; 49: 68-73.
92. Mintz M, Gilseman AW, Bui CL. Assessment of asthma control in primary care. *Curr Med Res Opin*, 2009; 25: 2523-2531.
93. Schatz M, Rachelefsky G, Krishnan JA. Follow-up after acute asthma episodes: what improves future outcomes? *Proc Am Thorac Soc*, 2009; 6: 386-393
94. Mancuso P, Gottschalk A, Phare SM, Peters-Golden M, Lukacs NW, Huffnagle GB. Leptin-deficient mice exhibit impaired host defence in gram-negative pneumonia. *J Immunol*, 2002; 168: 4018-4024.
95. Johnston RA, Schwartzman IN, Shore SA. Macrophage inflammatory protein- 2 levels are associated with changes in serum leptin concentrations following ozone- induced airway inflammation. *Chest*, 2003; 123: 369-370.
96. Raso GM, Pacilio M, Esposito E, Coppola A, Carlo R, Meli R. Leptin potentiates IFN- γ induced expression of nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in murine macrophage J774A.1. *Br J Pharmacol.*, 2002; 137: 799-804.

97. O'donnel CP, Schaub CD, Haines AS, Berkowitz DE, Tankersley CG, Schwartz AR. Leptin prevents respiratory depression in obesity. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999; 159: 1477-1484.
98. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M . Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*, 2005; 307: 426–430.
99. Ognjanovic S, Bao S, Yamamoto SY. Genomic organization of the gene coding for human pre-B-cell colony enhancing factor and expression in human fetal membranes. *J. Mol. Endocrinol*, 2001; 26: 107–117.
100. Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs S and McNiece I. Cloning and characterization of the cdna encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol. Cell Biol*, 1994; 14: 1431–1437.
101. Oki K, Yamane K, Kamei N, Nojima H and Kohno N. Circulating visfatin level is correlated with inflammation, but not with insulin resistance. *Clin. Endocrinol*, 2007; 67: 796-800.
102. Maqrone T, Simone M, Altamura M, Munno. Characterization of the immune inflammatory profile in obese asthmatic children. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2014; 14:187-195.
103. Machura E, Ziora K, Ziora D, Świątęchowska E, Halkiewicz F, Oświećimska J, Kasperska-Zajac A. Serum visfatin levels are decreased in schoolchildren with atopic asthma. *Neuro Endocrinol Lett*, 2012; 33: 559-564.
104. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomi-zo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsu-noda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*, 2003; 423: 762-769.
105. Higashiura K, Ura N, Ohata J, Togashi N, Takagi S, Saitoh S, Murakami H, Takagawa Y, Shimamoto K. Correlations of adiponectin level with insulin re-sistance and atherosclerosis in Japanese male popu-lations. *Clin Endocrinol*, 2004; 61: 753-759.
106. KW Kim, YH Shin, KE Lee, ES Kim, MH Sohn and KE Kim. Relationship between adipokines and manifestations of childhood asthma. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2008; 19: 535–540.
107. T Jartti, L Saarikoski, L Jartti. Obesity, adipokines and asthma. *Allergy*, 2009 ; 64: 770–777.
108. TJT Sutherland, MR Sears, CR McLachlan, R Poulton, and RJ Hancox. Leptin, adiponectin, and asthma: findings froma population-based cohort study. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 2009; 103: 101–107.

109. A Sood, X Cui, C Quails. Association between asthma and serum adiponectin concentration in women. *Thorax*, 2008; 63: 877–882.
110. G Nagel, W Koenig, K Rapp, M Wabitsch, I Zoellner, and SK Weiland. Associations of adipokines with asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in German schoolchildren. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2009; 20: 81–88.
111. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*, 2006; 17: 4–12.
112. Ekmekçi H, Ekmekçi OB, Erdine S, Sönmez H, Ataev Y, Oztürk Z. Effects of serum homocysteine and adiponectin levels on platelet aggregation in untreated patients with essential hypertension. *J Thromb Thrombolysis*, 2009; 28: 418–424.
113. Schutte AE, Huisman HW, Schutte R, van Rooyen JM, Malan L, Fourie CM. Adipokines and cardiometabolic function: How are they interlinked? *Regul Pept*, 2010; 164: 133–138.
114. Zhang H, Cui J, Zhang C. Emerging role of adipokines as mediators in atherosclerosis. *World J Cardiol*, 2010; 2: 370–376.
115. Hivert MF, Sullivan LM, Fox CS, Nathan DM, D'Agostino RB, Wilson WF. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor- α with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008; 93: 3165–3172.
116. Abe Y, Ono K, Kawamura T, Wada H, Kita T, Shimatsu A. Leptin induces elongation of cardiac myocytes and causes eccentric left ventricular dilatation with compensation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007; 292: 2387–2396.
117. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC, Shuldiner AR, Fried SK, McLenithan JC, Gong DW. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol-Endoc M*. 2006; 290: 1253-1261.
118. Yang R, Xu A, Pray J, Hu H, Jadhao S, Hansen B. Cloning of omentin, a new adipocytokine from omental fat tissue in humans. *Diabetes* 2003; 52: 1.
119. Schäffler A, Zeitoun M, Wobser H, Buechler C, Aslanidis C, Herfarth H. Frequency and significance of the novel single nucleotide missense polymorphism Val109Asp in the human gene encoding omentin in Caucasian patients with type 2 diabetes mellitus or chronic inflammatory bowel diseases. *Cardiovasc Diabetol* 2007; 6: 3.
120. Xiang K, Wang Y, Zheng T, Jia W, Li J, Chen L, Shen K, Wu S, Lin X, Zhang G. et al. Genome-wide search for type 2 diabetes/impaired glucose homeostasis susceptibility genes in the Chinese:

significant linkage to chromosome 6q21-q23 and chromosome 1q21-q24. *Diabetes*, 2004; 53: 228–234.

121. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome - A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation*. 2005;111: 1448-1454.

122. Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 2007; 56: 1655–1661.

123. Pan HY, Guo L, Li Q. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010; 88: 29–33.

124. Saremi A, Asghari M, Ghorbani A. Effects of aerobic training on serum omentin-1 and cardiometabolic risk factors in overweight and obese men. *J Sports Sci*, 2010; 28: 993–998.

125. Moreno-Navarrete JM, Catalán V, Ortega F, Gómez-Ambrosi J, Ricart W, Frühbeck G. Circulating omentin concentration increases after weight loss. *Nutr Metab*, 2010; 7: 27.

126. Senolt L, Polanská M, Filková M, Cerezo LA, Pavelka K, Gay S. Vaspin and omentin: new adipokines differentially regulated at the site of inflammation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2010; 69: 1410–1411.

127. Maruyama S, Shibata R, Kikuchi R. Fat-derived Factor Omentin Stimulates Endothelial Cell Function and Ischemia-induced Revascularization via Endothelial Nitric Oxide Synthase-dependent Mechanism. *J Biol Chem*, 2012; 287: 408-417.

128. Yamawaki H, Tsubaki N, Mukohda M, Okada M, Hara Y. Omentin, a novel adipokine, induces vasodilation in rat isolated blood vessels. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010; 393: 668–672.

129. Cheryl W. Review Article Obesity, Inflammation, and Lung Injury (OILI): The Good. Hindawi Publishing Corporation *Mediators of Inflammation*, 2014; Article ID 978463: 15.

130. Rodrigues TC, Biavatti K, Almeida FK, Gross JL. Coronary artery calcification is associated with insulin resistance index in patients with type 1 diabetes. *Braz J Med Biol Res*, 2010; 43: 1084–1087.

131. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 2002; 420: 868-874.

132. Yamawaki H, Kuramoto J, Kameshima S, Usui T, Okada M, Hara Y. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011; 408: 339–343.
133. Goodman E, Daniels SR, Morrison JA. Contrasting prevalence of and demographic disparities in The World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. *J Pediatr*, 2004; 145: 445–451.
134. Liu R, Wang X, Bu P. Omentin-1 is associated with carotid atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011; 93: 21-25.
135. Xia Z, Hai-yang Z, Hui T, Yi Z, Fu-li L. Association of serum omentin-1 levels with coronary artery disease. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2011; 32: 873–878.
136. Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Lewandowski KC, O'Hare P, Lehnert H. Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome: ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and glucose. *Diabetes*, 2008; 57: 801-808.
137. Zhang Q, Zhu L, Zheng M, Fan C, Li Y, Zhang D, He Y, Yang H. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects, type 2 diabetes and type 2 diabetes with overweight and obesity in Chinese adults. *Ann Endocrinol*, 2014; 75: 171-175.
138. El-Mesallamy HO, El-Derany MO, Hamdy NM. Serum omentin-1 and chemerin levels are interrelated in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without ischaemic heart disease. *Diabet Med*, 2011; 28: 1194-2000.
139. Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Chen J, Lehnert H, Randeve HS. Metformin Treatment May Increase Omentin-1 Levels in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Diabetes*, 2010; 59: 3023–3031.
140. Shaker M, Mashhadani ZI, Mehdi AA. Effect of Treatment with Metformin on Omentin-1, Ghrelin and other Biochemical, Clinical Features in PCOS Patients. *Oman Med J*, 2010; 25: 289-293.
141. Shibata R. Omentin as a novel biomarker of metabolic risk factors. *Diabet & Metab Syndr*, 2012; 4: 37-38.
142. Q Wang, X Feng, C Zhou, P Li and J Kang. Decreased levels of serum omentin-1 in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Annals of Clinical Biochemistry*, 2013; 50: 230–235.
143. S Zirlik, K Hildner, A Targosz . Melatonin and omentin: influence factors in the obstructive sleep apnoea syndrome? *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2013; 64: 353–360.
144. OK Kurt, M Tosun, A Alcelik, B Yilmaz and F Talay. Serum omentin levels in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*, 2014; 18:391-395.

145. Ciprandi G, Murdaca G, Marseglia G, Colombo BM, Quaglini S, De Amici M. Serum adiponectin levels in patients with pollen-induced allergic rhinitis. *Int Immunopharmacol*, 2008; 8: 945-949.
146. Ciprandi G, De Amici M, Tosca M, Marseglia G, Serum adiponectin levels in patients with seasonal allergic rhinitis. *Int Immunopharmacol*, 2010;10: 635-638.
147. Hsueh KC, Lin YJ, Lin HC, Lin CY. Serum leptin and adiponectin levels correlate with severity of allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol*, 2010; 21: 155-159.
148. Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H, Yasuda T, Noguchi H, Seike M. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-Ay obese mice. *Hepatology*, 2004; 40:177–184.
149. Wulster-Radcliffe MC, Ajuwon KM, Wang J, Christian JA, Spurlock ME. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004; 316: 924–929.
150. Kougias P, Chai H, Lin PH, Yao Q, Lumsden AB, Chen C. Effects of adipocyte-derived cytokines on endothelial functions: implication of vascular disease. *J Surg Res*, 2005;126:121–129.
151. Kumada M, Kihara S, Ouchi N, Kobayashi H, Okamoto Y, Ohashi K, et al. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation*, 2004;109: 2046–2049.
152. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004; 323: 630–635.
153. Stanciu LA, Djukanovic R. The role of ICAM-1 on T-cells in the pathogenesis of asthma. *Eur Respir J*, 1998;11: 949–957.
154. Kondo H, Shimomura I, Matsukawa Y, Kumada M, Takahashi M, Matsuda M. Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes*, 2002; 51: 2325–2328.
155. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, Kumada M. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*, 2002; 106: 2767–2770.

156. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*, 1999;100: 2473–2476.
157. Shore SA, Schwartzman IN, Mellema MS, Flynt L, Imrich A, Johnston RA. Effect of leptin on allergic airway responses in mice. *J Allergy Clin Immunol*, 2005; 115: 103-109.
158. Sood A. Obesity, adipokines, and lung disease. *J Appl Physiol*, 2010; 108: 744–753.
159. Haidari F, Mohammadshahi M, Borsi SH, Haghighizadeh MH, Malgard S. Comparison of essential fatty acid intakes and serum levels of inflammatory factors between asthmatic and healthy adults: a case- control study. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2014 ;13: 335-342.
160. Sood A, Ford ES, Camargo CA. Association between leptin and asthma in adults. *Thorax*, 2006; 61: 300-305.
161. Amin K, Lúdvíksdóttir D, Janson C, Nettelbladt O, Björnsson E, Roomans GM, Boman G, Sevéus L, Venge P. Inflammation and structural changes in the airways of patients with atopic and nonatopic asthma. BHR Group. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000;162: 2295-2301.
162. Shore SA, Terry RD, Flynt L, Xu A, Hug C. Adiponectin attenuates allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in mice. *J Allergy Clin Immunol*, 2006;118: 389–395.
163. Tracy RP. Inflammation in cardiovascular disease: cart, horse, or both? *Circulation*, 1998; 97: 2000-2002.
164. Takemura M, Matsumoto H, Niimi A. High sensitivity C-reactive protein in asthma. *Eur Respir J*, 2006; 27: 908-912.
165. Hye Jin Y, Soon Young H, Ho Cheol H, Hae Yoon C, Sae Jeong Y. Association of circulating omentin-1 level with arterial stiffness and carotid plaque in type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, 2011; 10: 103-135.
166. Fujita M, Shigeharu U, Watarau I. C-reactive protein levels in the serum of asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2007; 99: 48-53.
167. Olafsdottir IS, Gislason T. C reactive protein levels are increased in non-allergic but not allergic asthma: a multicentre epidemiologic study. *Thorax*, 2005; 60: 451-454.
168. Peltz G, Sanderson M, Perez A, Sexton K, Ochoa Casares D, Fadden MK. Serum leptin concentration, adiposity and body fat distribution in Mexican-Americans. *Arch Med Res*, 2007; 38: 563-570.

169. Krysiak R, Żmuda W, Marek B, Okopień B. Comparison of the effects of short-term hypolipidaemic treatment on plasma adipokine levels in men and women with isolated hypercholesterolaemia. *Endokrynol Pol*, 2015; 66:114-120.
170. Von der Goltz C, Koopmann A, Dinter C, Richter A, Rockenbach C, Grosshans M, Nakovics H, Wiedemann K, Mann K, Winterer G, Kiefer F. Orexin and leptin are associated with nicotine craving: A link between smoking, appetite and reward. *Psychoneuroendocrinology*, 2010; 35: 570-577.
171. Kim TS, Kim DJ, Lee H, Kim YK. Increased plasma brain-derived neurotrophic factor levels in chronic smokers following unaided smoking cessation. 2007; *Neurosci Lett*, 423: 53-57.
172. Otsuka F, Kojima S, Maruyoshi H, Kojima S, Matsuzawa Y, Funahashi T, Kaikita K, Sugiyama S, Kimura K, Umemura S, Ogawa H. Smoking cessation is associated with increased plasma adiponectin levels in men. *J Cardiol*, 2009; 53: 219-225.
173. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Kida I, Ohishi M, Horio T, Ouchi N, Ohashi K, Kihara S, Funahashim T, Rakugim H, Ogiharam T. Association of hypoadiponectinemia with smoking habit in man. *Hypertension*, 2005; 45: 1094-1100.
174. Abbasi F, Farin HM, Lamendola C, McLaughlin T, Schwartz EA, Reaven GM. The relationship between plasma adiponectin concentration and insulin resistance is altered in smokers. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91: 5002–5007.
175. Kawamoto R, Tabara Y, Kohara K, Miki T, Ohtsuka N, Kusunoki T. Smoking Status is Associated with Serum High Molecular Adiponectin Levels in Community-Dwelling Japanese Men. *J Atheroscler Thromb*, 2010;17: 423–430.
176. Efstathiou SP, Skeva, II, Dimas C, Panagiotou A, Parisi K, Tzanoumis L. Smoking cessation increases serum adiponectin levels in an apparently healthy Greek population. *Atherosclerosis*, 2009; 205: 632-636.
177. Kotani K, Hazama A, Hagimoto A, Saika K, Shigeta M, Katanoda K. Adiponectin and smoking status: a systematic review. *J Atheroscler Thromb*, 2012; 19: 787–794.
178. Yun JH, Suarez V, Sussan T, Biswal S, Tudor RM. Inhibitory Effect of Cigarette Smoke on Adiponectin Expression In Vitro and In Vivo. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009; 179: 5879.
179. Mingzhen L, Chunjun L, Yu L, Yan C, Xiangdong W, Demin Y, Victoria PW, Kevin JW, Ming-LL. Decreased secretion of adiponectin through its intracellular accumulation in adipose tissue during tobacco smoke exposure. *Nutrition & Metabolism* , 2015; 12: 15.

180. Morton NE. Statistical consideration for genetic analysis of atopy and asthma, in: Meyers DA, Liggett SB (eds). *The Genetics of Asthma*. New York: Marcel Dekker, 1996; 367-378.
181. Guler N, Kirerleri E, Önes U, Tamay Z. Leptin: does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol*, 2004; 114: 254-259.
182. Matsuda K, Nishi M, Okamatsu M, Kojima M, Matsuishi T. Ghrelin and leptin: a link between obesity and allergy? *Journal of Allergy Clin Immunol*, 2006; 117: 705-706.

8. TABLOLAR DİZİNİ

1. Tablo 1.1.1. Türkiye’de çocuk ve erişkinlerde yapılan bölgesel prevalans çalışmaları ve risk faktörleri.....	4
2. Tablo 1.1.2. Çok merkezli ulusal boyutta olan araştırmalar.....	4
3. Tablo 1.2. Astımda Risk Faktörleri.....	5
4. Tablo 1.3. İnhaler Alerjenler.....	6
5. Tablo 1.4. Erişkinlerde, ergenlerde ve 6-11 yaş arasındaki çocuklarda astım ayırıcı tanısı.....	18
6. Tablo 1.5. Tedavi öncesi astım ağırlık sınıflaması.....	19
7. Tablo 1.6.1. Astım Kontrol Testi (AKT).....	20
8. Tablo 1.6.2. Astım Kontrol Ölçeği (ACQ).....	21
9. Tablo 1.7. Kontrol değerlendirilmesi.....	23
10. Tablo 1.8. Gelecekteki riskin değerlendirilmesi.....	23
11. Tablo 1.9. Erişkinlerde ve ergenlerde başlangıçtaki kontrol tedavisi seçeneğiyle ilgili tavsiyeler.....	25
12. Tablo 1.10. Semptomları kontrol altına almayı ve gelecekteki riskleri en aza indirmeyi temel alan basamaklı yaklaşım.....	28
13. Tablo 2.1. Kontrol değerlendirilmesi.....	38
14. Tablo 2.2 Tedavi öncesi astım ağırlık sınıflaması.....	39
15. Tablo 3.1. Astımlı hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri.....	42
16. Tablo 3.2. Astımlı hasta ve kontrol grubunun vücut kitle indeksine göre dağılımı.....	43
17. Tablo 3.3. Astımlı hastaların hastalığın şiddetine ve kontrol durumuna göre sınıflaması.....	44
18. Tablo 3.4. Astımlı hasta ve kontrol gruplarının serum omentin düzeyleri.....	44
19. Tablo 3.5. Astımlı hasta ve kontrol grubunun serum ortalama omentin düzeyine göre demografik özellikleri.....	44
20. Tablo 3.6. Astımlı hasta grubunun serum omentin düzeylerine göre astım şiddeti ve astım kontrol durumları.....	45
21. Tablo 3.7. Astımlı hastalarda serum Omentin düzeyleri ve alerjik yakınma ilişkisi.....	46

22. Tablo 3.8. Stabil astımlı ve alevlenme dönemindeki astımlı hasta grubunun serum omentin düzeyleri açısından durumları.....	46
23. Tablo 3.9. Stabil astımlı hasta grubunda tam/ kısmi kontrol altında olan ve kontrol altında olmayan grubun serum omentin düzeyi durumları.....	47
24. Tablo 3.10. Stabil astımlı hasta grubunun atak sayısına göre serum omentin düzeyleri.....	47
25. Tablo 3.11 Stabil astımlı hasta grubunun obezite durumuna göre serum omentin düzeyleri.....	48
26. Tablo 3.12. Sağlıklı kontrol grubunun obezite durumuna göre omentin düzeyleri.....	48
27. Tablo 3.13. Astımlı hasta grubunun obezite durumuna göre AKT ve ACQ puanları.....	48

9. ŞEKİLLER DİZİNİ

1. Şekil 1.1. Astımda hava yollarındaki inflamatuvar cevap ve hava yolu remodelling.....	10
2. Şekil 1.2.1. Charcot-Leyden kristalleri.....	12
3. Şekil 1.2.2. Crushmann spiralleri.....	12
4. Şekil 1.3. Günlük PEF değişkenliği formülü.....	16
5. Şekil 1.4. Astım, obezite, atopi ve leptin arasındaki ilişki.....	30
6. Şekil 1.5. Omentinin antiinflamatuvar mekanizması.....	33
7. Şekil 2.1. Stabil astımlı hasta ve kontrol grubunda omentin düzeyleri ile VKİ arasındaki ilişki.....	49
8. Şekil 2.2. Astımlı hastalarda cinsiyete göre omentin ile VKİ arasındaki korelasyon.....	50
9. Şekil 2.3. Kontrollerde cinsiyete göre omentin ile VKİ arasındaki korelasyon....	51

10. KISALTMALAR

1. ACQ: Asthma Control Questionnaire
2. ACSS: Asthma Control Scoring System
3. AKS: Akut koroner sendrom
4. AKT: Asthma Kontrol Test
5. AMP: Adenozin monofosfat
6. AMPK: Adenozin monofosfat-aktive protein kinaz
7. ATAQ: Asthma Therapy Assessment Questionnaire
8. BAL: Bronkoalveolar lavaj
9. BDNF: Beyin ilişkili nötrofik faktör – brain derived neurotrophic factor
10. BHR: Bronş hiperreaktivitesi
11. CCL17: Kemokin ligand-17
12. CCR4: Kemokin reseptörü 4
13. CD: Cluster of differentiation
14. cDNA: komplementer DNA
15. CRP: C-reaktif protein
16. CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
17. ECP: Eozinofilik katyonik protein
18. ECRHS: European Community Respiratory Health Survey
19. ELISA: Spesifik enzim linked immünosorbant assay
20. eNOS: Endotelyal nitrik oksit sentaz
21. EPO: Eozinofil peroksidaz
22. FENO: Fraksiyonel ekshale nitrik oksit konsantrasyonu
23. FEV₁ : Zorlu ekspiratuvar akım 1.saniye
24. FVC: Zorlu vital kapasite
25. GM-CSF: Granulocyte macrophage-colony stimulating factor
26. HDL-kolesterol: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
27. HMW: Yüksek moleküler ağırlıklı multimer - high molecular-weight
28. HOMA- IR: Homeostasis model assessment- İnsülin rezistansı
29. HOMA: Homeostasis model assessment
30. hs-CRP: Yüksek duyarlılık CRP
31. ICAM-1: İntersellüler adezyon molekül-1

32. IFN: İnterferon
33. IgE: İmmunoglobulin-E
34. IL: İnterlökin
35. ISAAC: The International Study of Asthma and Allergies In Childhood
36. İKS: İnhale kortikosteroid
37. JNK: c-Jun N-terminal kinaz
38. KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
39. LABA: Uzun etkili beta2 agonisti
40. LTD4:Lökotrien D4
41. LTRA: Lökotrien reseptör antagonisti
42. MBP: Major basic protein
43. MCP-1: Monosit Kemoatraktan Faktör
44. MCP-4: Makrofaj kemotaktik protein-4
45. MHC: Major histocompatibility complex
46. mRNA: Messenger RNA
47. NO: Nitrik Oksit
48. NSAİİ: Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar-non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar
49. OKS: Oral kortikosteroidler
50. OSAS: Obstrüktif uyku apne sendromu
51. PBEF: pre B hücre koloni arttırıcı faktör
52. PCOS: Polikistik over sendromu
53. PEF: Zirve ekspiratuvar akım
54. PGD2: Prostaglandin D2
55. ppb : parts per billion - milyarda bir
56. RANTES: Regulated upon Activation Normal T-cell Expressed and Secreted
57. RSV: Respiratuvar sinsityal virüs
58. SABA: Kısa etkili beta2 agonisti
59. SCF: Stem cell faktör
60. SFT: Solunum fonksiyon testleri
61. TGF-1: Transforming growth faktor
62. Th: T- helper
63. TLRs: Toll like reseptörler
64. TNF: Tümör nekroz faktör
65. TSLP: Thymic stromal lenfopoetin

- 66. VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekül-1
- 67. VKİ: Vücut kitle indeksi
- 68. VLA-4: Very late antigen-4