

**T.C  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ALLERJİK HASTALARDA SERUM ADİPOKİN  
SEVİYELERİNİN ATOPİ İLE  
İLİŞKİSİ**

**Dr.Fatma AYDIN**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR  
2012**



**T.C**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**ALLERJİK HASTALARDA SERUM ADİPOKİN**  
**SEVİYELERİNİN ATOPI İLE**  
**İLİŞKİSİ**

**Dr.Fatma AYDIN**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI**  
**Prof.Dr.Abdülkadir KOÇAK**

**EŐKİŐEHİR**

**2012**

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Fatma AYDIN'a ait ' Allerjik hastalarda serum adipokin seviyelerinin atopi ile ilişkisi'' adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 17.04.2012

Jüri Başkanı Prof.Dr.Abdülkadir KOÇAK  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

Üye Prof.Dr.Birgöl KIREL  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

Üye Doç.Dr.Koray HARMANCI  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun  
Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr.Bekir YAŞAR  
Dekan

## TEŐEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıları Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bana bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren ve tezimin her aőamasında katkılarını esirgemeyen tez danıőmanım sayın Prof. Dr. Abdülkadir KOÇAK'a yardımları ve destekleri için teőekkür ederim.

## ÖZET

**Aydın,F. Allerjik hastalarda serum adipokin seviyelerinin atopi ile ilişkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2012.** Yağ dokusunda üretilip salınan leptinin ve adiponektinin (AN) immunolojik yolda rol aldıkları bilinmektedir. Bu çalışmada allerjik hastalıklarda AN ve leptin düzeyleri ve bu adipokinler ile atopi ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Yaşları 8 ay ile 18 yıl arasında değişen 13 astım, 24 allerjik rinit, 21 allerjik rinit ve astım, 13 atopik dermatitli 41'i kız 30'u erkek, toplam 71 hasta ve 9'u kız ve 8'i erkek 17 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Hastalardan serum AN ve leptin düzeyleri, tam kan sayımında eozinofil yüzdesi, serum total IgE düzeyleri, Phadiotop infant ve inhale çalışıldı. Her hastaya deri prick testi ve 6 yaş üstü olanlara solunum fonksiyon testi (SFT) yapıldı. Atopik dermatitli hastalarda serum leptin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptandı ( $p<0,05$ ). Hasta grupları arasında ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum AN düzeyleri açısından farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Leptin çalışmada araştırılan hiçbir parametre ile korele değildi ( $p>0,05$ ). Astımlı hastalarda AN seviyeleri ile IgE arasında pozitif, tüm hasta grubunda FEV 1 ve BGVA (boya göre vücut ağırlığı) ile negatif, leptin ile BGVA arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla  $r=0,56$ ,  $r=-0,31$ ,  $r=-0,21$ ,  $r=0,37$ ,  $p<0,05$  hepsi için ). Atopik hastalarla non-atopik hastalar arasında serum AN ve leptin düzeyleri açısından fark yoktu ( $p>0,05$ ). Sonuç olarak atopik dermatitli hastalarda leptin yüksek olabilir. Sebebinin araştırılması gereklidir. Adiponektin IgE düzeylerini ve FEV 1'i etkileyebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Allerji, atopi, leptin, adiponektin, çocuk

## ABSTRACT

**Aydın,F. The relation between serum adipokin levels and atopy in allergic patients. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Speciality Thesis in Department of Pediatrics, Eskisehir, 2012.** Two cytokines produced in adipose tissue, adiponectin (AN) and leptin are candidates for studies because of their possible role in immunopathogenesis of allergy. The aim of our study is to find out if there is a relation between atopy and serum adipokine levels. Our study group consisted of 30 boys and 41 girls, 13 has been followed for asthma, 24 for allergic rhinitis, and 21 followed both allergic rhinitis and asthma, 13 for atopic dermatitis. Ages varied between 8 months and 18 years. Control group consisted of 17 healthy children (9 girls and 8 boys). AN and leptin levels, percentage of eosinophils in the complete blood count, serum total IgE levels, Phadiotop infant and inhalents scores were studied. Skin prick test applied to all patients while pulmonary function test is applied over 6 years of age. In atopic dermatitis patients serum leptin levels were higher than control group ( $p<0,05$ ). There was not a significant difference in serum AN levels between study groups and control groups ( $p>0,05$ ). There was not a significant difference between serum leptin levels and all studied parameters in all groups ( $p>0,05$ ). In asthmatic patient group, there was a positive correlation between serum AN levels and serum IgE levels ( $p<0,05$ ,  $r=0,56$ ). While serum AN levels were negatively correlated with FEV<sub>1</sub>, body weight for height (BWH) was positively correlated with leptin and negatively correlated with in all groups ( $p<0,05$  for all,  $r=-0,31, r=-0,21, r=0,37$ ). There was not a difference about AN ve leptin between atopic and non-atopic patients. As a result, leptin levels are high in atopic dermatitis and the cause can be needed to research. AN can attract IgE levels and FEV<sub>1</sub>

**Key Words:** Allergy, atopy, leptin, adiponectin, children

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TESEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
SEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Allerjik Hastalıklara Bakış	4
2.1.1. Allerjik Hastalıkların Prevalansları	5
2.1.2. Türkiye’de Allerjik Hastalıkların Prevelansı	5
2.1.3. Allerjik Hastalıkların Birlikteliği	6
2.2. Astım Bronşiole	7
2.2.1. Astım Bronşiolenin Tanımı	7
2.2.2. Astım Bronşiolenin Epidemiyolojisi	7
2.2.3. Astım Bronşiolenin Etiyolojisi	9
2.2.4. Astım Bronşiolenin Patogenezi	11
2.2.5. Astım Bronşiolede Klinik Bulgular	12
2.2.6. Astım Bronşiolede Ayırıcı Tanı	12
2.2.7. Astım Bronşiolede Laboratuvar Bulguları	14
2.3. Allerjik Rinit	16
2.3.1. Allerjik Rinitin Tanımı ve Sınıflaması	16
2.3.2. Allerjik Rinitin Epidemiyolojisi	18
2.3.3. Allerjik Rinitin İmmunopatogenezi	19
2.3.4. Allerjik Rinit için Risk Faktörleri	20



2.3.5.Allerjik Rinitte Klinik Bulgular	20
	Sayfa
2.3.6.Allerjik Rinitte Laboratuvar Bulguları	20
2.4.Atopik Dermatit	21
2.4.1.Atopik Dermatit Patogenezi	21
2.4.2.Atopik Dermatit Epidemiyolojisi	23
2.4.3.Atopik Dermatitte Laboratuvar Bulguları	24
2.4.4.Atopik Dermatitte Klinik Tanı	25
2.5.Adipokinler	27
2.5.1.Leptin	27
2.6.Obezite ve Astım	34
2.7.Adipokinler ve Allerjik Hastalıklar	34
2.7.1.Leptin ve Allerjik Hastalıklar	34
2.7.2.Adiponektin ve Allerjik Hastalıklar	37
3.GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1.Phadiotop	40
3.2.Deri Testi	40
3.3.SFT	40
3.4.Serum Adiponektin ve Leptin Ölçümü	41
3.5.İstatistiksel Analiz	42
4.BULGULAR	43
5.TARTIŞMA	51
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	56
KAYNAKLAR	59

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ACC	Asetil ko enzim A karboksilaz
ACE	Anjiotensin Konverting Enzim
ADIPOR1	Adiponektin Reseptörü 1
ADIPOR2	Adiponektin Reseptörü 2
AN	Adiponektin
ARIA	Allerjik Rinit ve Astım Üzerine Etkisi
BAL	Bronkoalveolar Lavaj
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfatnfosit Assosiyе Antigen
CLA	Kutanöz Lenfosit antijen
CRP	C Reaktif Protein
BGVA	Boya Göre Vücut Ağırlığı
ESOGÜTF	Eskisehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
FEV	Zorlu Ekspiratuar Volüm
FVC	Zorlu Vital Kapasite
GINA	Global Initiative for Asthma
HsCRP	<i>High sensitive</i> C Reaktif Protein
ICAM-I	İntrasellüler Adezyon Molekülü I
IgE	İmmunglobulin E
IFN-gama	İnterferon gamma
IL-1	İnterlökin 1
IL-1RA	İnterlökin 1 Reseptör Antagonisti
ISAAC	İnternational Study of Asthma Bronsiale and Allergies in Childhood
LPS	Lipopolisakkarid
NF-kappa B	Nükleer faktör kappa B
PEF	Zirve Ekspiratuar Akım
PPAR	Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör
RAST	Radyoalergosorbent Test
SFT	Solunum Fonksiyon Testi

Th1	T helper 1
Th 2	T hepler 2
TNF- $\alpha$	Tümör Nekroz Faktör alfa
VCAM-I	Vasküler Hücresel Adezyon Molekülü I
VEGF	Vasküler Endotelyal Growth Faktör
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

## ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1.Tüm toplum içinde astım bronşiale olanların yüzdeleri	4
2.2.ISAAC Faz 1 çalışmalarının sonuçlarına göre alerjik hastalık bulgularının birbiri ile ilişkisi	7
2.3.Astım Bronşiale etyopatogenezi	9
2.4.Allerjik Rinitin Klinik Sınıflaması	18
2.5.Allerjik Rinitin İmmunopatogenezi	19
2.6.Atopik Dermatit patogenezi	23
2.7.Leptinin immunité ve inflamasyon üzerine etkileri	29
2.8.Adiponektinin kaynağı,yapısı ve reseptörlerinin özellikleri	31
4.1.Astımlı Hastalarda Adiponektin ve Ig E ilişkisi	48
4.2.Adiponektin ile FEV1 ilişkisi	49

## TABLOLAR

	Sayfa
2.1.13-14 yaş çocuklardaki astım epidemiyolojisi araştırmalarında kullanılan ISAAC soru formu	8
2.2.İnfanfil Astım Tanı Kriterleri	13
2.3.Leptinin İnsan ve diğer memelilerdeki fonksiyonları	28
2.4.Leptin-Astım ilişkisini değerlendiren alışmalar	36
2.5.Adiponektin-Astım ilişkisini değerlendiren alışmalar	38
4.1.Hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri	43
4.2.Hasta gruplarının cinse göre dağılımı	44
4.3.Cinsiyete göre serum AN ve leptin düzeyleri	44
4.4.Serum AN ve leptin düzeylerinin yaş ile korelasyonu	44
4.5.Tüm gruplarda leptin ve AN düzeylerinin BGVA ile ilişkisi	46
4.6.Hasta gruplarında BGVA'nın serum leptin düzeyi ile korelasyonu	45
4.7.Hasta gruplarında BGVA'nın serum AN düzeyi ile korelasyonu	45
4.8.Hastaların ve kontrol grubunun serum AN düzeyleri	46
4.9.Hasta gruplarının ve kontrol grubunun serum leptin düzeyleri	46
4.10.Hastaların ve kontrol grubunun eozinofil yüzdeleri ve IgE düzeyleri	47
4.11.Atopik ve non-atopik hastalarda serum AN ve leptin düzeyleri	47
4.12.Serum AN ve leptin düzeylerinin atopi belirteçleri ile korelasyonu	48
4.13.Tüm hasta grubunda serum AN ve leptin düzeylerinin SFT ile korelasyonu	49
4.14.Tüm hasta grubunda phadiotop inhalen ve infant pozitif hastalar ile kontrol grubu arasında serum AN ve leptin düzeylerinin karşılaştırılması	50

## 1.GİRİŞ

Allerji; çeşitli doku ve organları etkileyen özellikle atopik dermatit, gıda allerjisi, allerjik rinit ve astım gibi hastalıklarla sonlanan sistemik inflamatuvar bir fenomendir (1). Allerjik hastalıklar çocukluk çağıının en sık görülen hastalıklarıdır. Ekzema, rinit ve astım çocukluk çağıının major allerjik hastalıklarıdır ve birliktelikleri gözlenmektedir (2,3,4).

Astım; birçok hücre ve hücre bileşeninin rol oynadığı kronik ve inflamatuvar bir hava yolu hastalığıdır (4). Epidemiyolojik çalışmalar astım ve obezite prevalansının birlikte arttığını göstermektedir (5). Bu ilişkinin nedeni bilinmemektedir. Sedanter yaşam şekli, diyet faktörü, sistemik inflamasyon, obeziteyle beraber azalmış göğüs duvarı kompliyansı, insülin direnci, komorbiditeler ve ortak genetik yatkınlığa bağlı bir ilişki olabilir. Yağ doku kaynaklı leptin ve adiponektin gibi adipokinlerin immun fonksiyonlar üzerine yaptığı değişiklikler diğer olası mekanizmalardır (6-10).

Obezlerdeki yağ dokusu tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin-6 (IL-6) gibi artmış proinflamatuvar sitokinlerden sorumludur. Bu sitokinler solunum yolu inflamasyonunda ve artmış solunum yolu kontraksiyonunda rol oynayabilir (11). Leptin yağ dokusu artışı ile artar ve proinflamatuvar etkileri vardır (12). Bunun aksine adiponektin yağ dokusu artışı ile azalır ve antiinflamatuvar özellik gösterir (13). Shore ve ark.(14,15) yaptığı çalışmalarla ekzojen leptin ve adiponektin verilmesinin farelerde obeziteden bağımsız olarak allerjik solunum yolu yanıtı üzerine etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Leptin, insanda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan obezite (ob) geninin bir ürünü olarak çoğunlukla yağ dokuda daha az miktarda mide epiteli, plasenta ve kalpte sentezlenen peptid yapılı bir hormondur (16). Leptin, T lenfositleri apoptozisten korur ve T-hücre proliferasyon ve aktivasyonunu düzenler. Leptin, ayrıca T lenfositlerinden sitokin üretimini etkiler. Genellikle Th1 yanıtına doğru bir değişim olur (17,18). Leptin tüm etkilerine ek olarak monosit aktivasyonu, fagositozis ve sitokin üretimine etki eder. Leptinin immün-modüle edici etkileri üzerinde yapılan çalışmaların çoğu leptin-eksikliği olan ob/ob farelerinde gerçekleştirilmiştir. Bu şekilde görülen leptin eksikliğinde otoimmün hastalıkların modellerinde görülen inflamasyon azalmıştır, fakat aynı zamanda bakteriyel ve viral

infeksiyonlara olan yatkınlıklar artmaktadır. Genel olarak bu konudaki ortak düşünce, leptinin infeksiyonlara karşı koruma sağlarken aynı anda proinflamatuvar bir rol de oynadığıdır (19).

Akciğerde leptin reseptörleri vardır (20). Leptinin proinflamatuvar sistemik etkileri astımla ilişkili olabilir; yağ dokusundan IL-6 ve TNF- $\alpha$  üretimini uyarabilir, regülatuar T hücrelerinin fonksiyonunu negatif yönde etkileyebilir, artmış INF-gama üretimi ile Th1 üretimini uyarabilir (21-23). Yapılan invitro çalışmalar leptinin hava yolu düz kas hücrelerini etkilememesine karşın, bu hücrelerden vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salınımını uyardığını göstermiştir (24). VEGF subepitelial neovaskularizasyonu uyarabilir ve vasküler permeabilityyi artırabilir, bu da astım için anahtar bir bulgu olarak değerlendirilebilir (25).

Adiponektin, yağ dokudan bol miktarda salınan, enerji dengesini düzenleyen, glukoz ve insülin metabolizmasında önemli rol oynayan kompleman benzeri bir proteindir (26). Adiponektin geni 3q27 bölgesinde yer alır ve 244 aminoasitten oluşan bir salgı proteindir. Plazmada en fazla miktarda bulunan yağ doku proteini olup, insan plazmasındaki konsantrasyonu 5-30  $\mu\text{g/ml}$  arasında değişir (27).

Adiponektin TNF- $\alpha$  aktivitesini ve üretimini azaltmaktadır (28). Adiponektinin anti-inflamatuvar aktivitesi, anti-inflamatuvar sitokinler olan IL-10 ve IL-1 reseptör antagonistinin indüksiyonu ile IL-6 üretiminde bir azalmaya neden olur (29). Bundan başka, adiponektin endotelial adezyon moleküllerinden ICAM-1'in ve TNF- $\alpha$  veya rezistin tarafından vasküler hücre adhezyon molekülünün indüksiyonunu azaltır (30). Tüm bu nedenlerle, adiponektin bir antiinflamatuvar model olarak örnek gösterilen moleküllerden biridir (31-35)

Adiponektin ve adiponektin için bilinen tüm reseptörler (Adipo R1, Adipo R2, T-kadherin ve kalretikülin) akciğerdeki birçok farklı hücre tarafından düzenlenir (36-39). Adiponektin kandan endoteldeki T-kadherin molekülü aracılığı ile alveolar sıvıya aktarılır (36).

Leptinin proinflamatuvar ve adiponektinin antiinflamatuvar birer sitokin olmalarından yola çıkarak serum leptin ve adiponektin konsantrasyonları çocuklarda astım ve diğer allerjik hastalıkların etyopatogenezinde rol oynayabilir. Bu adipokinlerin allerjik hastalıklarla ilişkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu

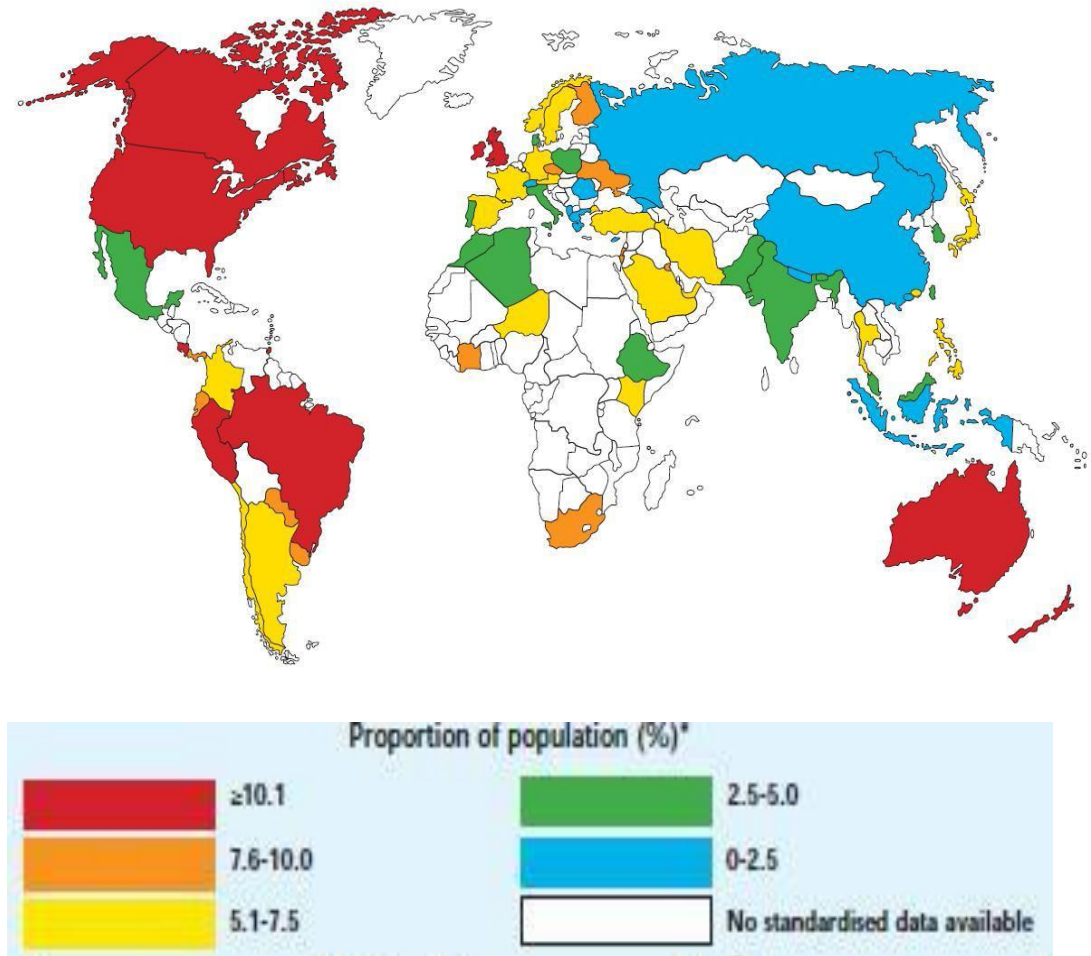
Çalışma ile allerjik hastalıklardaki serum AN ve leptin düzeyleri ve atopi parametreleri ile ilişkisinin olup olmadığının araştırılması planlanmıştır.



## 2-GENEL BİLGİLER

### 2.1.Allerjik Hastalılara Bakış

Allerji çeşitli doku ve organları etkileyen özellikle atopik dermatit, gıda allerjisi, astım ve allerjik rinit gibi hastalıklarla sonlanan sistemik inflamatuvar bir fenomendir (1). Allerjik hastalıklar çocukluk çağının en sık görülen rahatsızlıklarıdır (2). Allerjik hastalıkların ve astım prevalansının her yıl %0,5 arttığı, dünyada her ırktan ve yaştan 300 milyon astım bronşiale hastası olduğu tahmin edilmektedir (40).



Şekil 2.1. Tüm toplum içinde klinik olarak astım bronşiale olanların yüzdeleri

### **2.1.1.Allerjik Hastalıkların Prevalansları**

Astım bronşiole ve allerjik hastalıklar ile ilgili prevalans çalışmalarını standardize etmek için Uluslararası Çocukluk Çağı Astım Bronşiole ve Allerjik Hastalıklar Çalışması “International Study of Asthma Bronsiol and Allergies in Childhood” (ISAAC) oluşturulmuştur. Faz 1 ISAAC çalışması ile 1992-1996 yıllarında çeşitli ülkelerde astım, allerjik rinokonjonktivit ve ekzema prevelansları araştırılmıştır. En yüksek astım prevelansı İngiltere, İrlanda, Yeni Zelanda ve Avustralya’da, en düşük prevelans ise Doğu Avrupa ülkeleri (Arnavutluk, Romanya, Gürcistan, Rusya), Endonezya, Yunanistan, Çin, Tayvan ve Özbekistan’da saptanmıştır (40). ISAAC Faz 3 çalışması 2002-2003 yıllarında yapılmış Faz 1 çalışması tekrarlanarak prevelans değişimlerini ortaya koymuştur. Araştırma 56 ülkede 106 merkezde 13-14 yaşlarındaki 204679 çocuk üzerinde ve 37 ülkede 66 merkezde 193404 adet altı-yedi yaş çocuğun ebeveynleri ile yapılmıştır. Her iki yaş grubunda üç hastalığın prevalansında da artış olduğu gösterilmiştir (41).

### **2.1.2 Türkiye’de Allerjik Hastalıkların Prevelansı**

Ülkemizde 1995 ve 2004 yılında 6-12 yaş arası okul çocuklarında ISAAC yöntemi ile yapılan iki çalışmada herhangi bir zamanda hışıltılı solunum sıklığının % 15.1’den % 25.3’e, 12 ayda hışıltılı solunum sıklığının % 8.2’den % 11.3’e, doktor tanıli astım bronşiole sıklığının % 9.8’den % 17.8’e yükseldiği görülmüştür (42). ISAAC yöntemi ile yapılmış başka bir çalışmada Türkiye’nin 5 farklı şehrinde (Van, Manisa, Ankara, Antalya, Trabzon) 2005-2006 yılları arasında 9-11 yaş arası 6963 çocukta son bir yılda vizing sıklığı %15.8, rinokonjonktivit sıklığı %23.5, ekzema sıklığı %8,1 bulunmuş ve çocukların %34.2’ sinin astım veya allerjik rinit nedeni ile en az bir gün okula gidemediğinin saptandığı bildirilmiştir (43). Çocukluk çağında allerjik rinit sıklığı dünyada %0,8 ile %39.7 arasında değişmektedir (44). İstanbul’da 6-12 yaş arası 2500 çocuk ile ISAAC yöntemiyle 2006 yılında yapılan bir çalışmada doktor tanıli allerjik rinit sıklığı %7.9, Ankara’da yapılan bir çalışmada 9-11 yaş arası 2774 çocukta herhangi bir zamanda rinit sıklığı %36.3, son 12 aydaki rinit sıklığı %30.6 ve saman nezlesi sıklığı %8.3 bulunduğu bildirildi (45,46). Edirne’de yapılan başka bir çalışmada astım ve allerjik rinit sıklığının 7-12 yaş arası çocuklarda 2004 yılında 1994 yılı ile karşılaştırıldığında 10 yıllık süreçte hem kırsal hem kentsel kesimlerde arttığı belirtilmektedir (47).

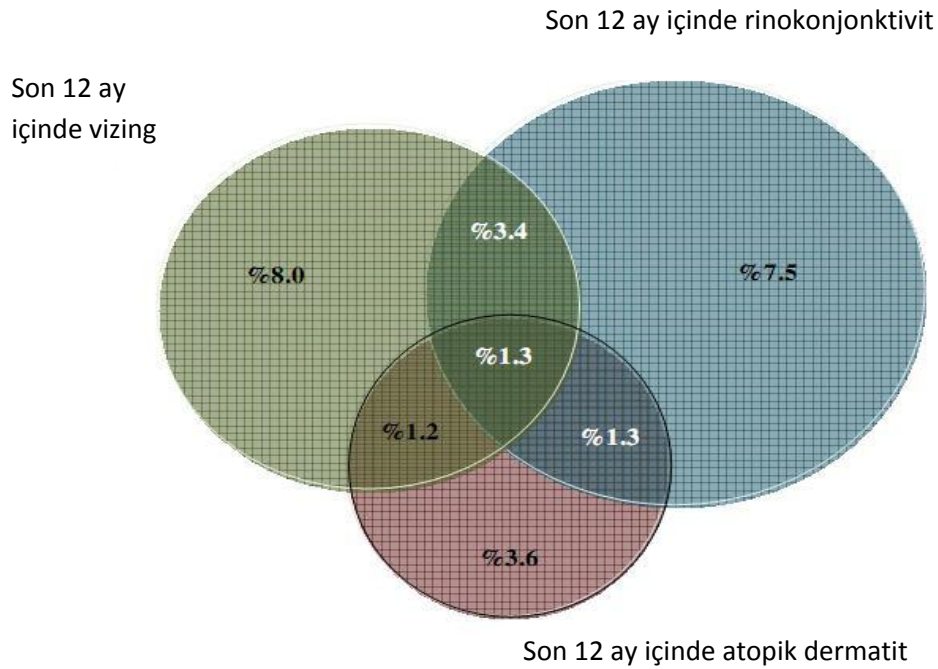
### 2.1.3 Allerjik Hastalıkların Birlikteliği

Ekzema, rinit ve astım çocukluk çağının major allerjik hastalıklarıdır ve birliktelikleri gözlenmektedir (3). Atopik astımlı hastaların %75'inde allerjik rinit olduğu saptanmıştır (48). Genellikle allerjik ekzema atopik duyarlılığın ilk belirtisidir ve sıklıkla yaşamın ilk yıllarında görülür. Allerjik rinit ise 2 yaşa kadar belirti vermeyebilir (49,50).

Bir çalışmada 3 ile 5 yaş arasında 1402 çocukta allerjik rinit prevalansı %16.8 bulunmuştur. Aynı çalışmada allerjik rinitli çocuklarda astım tanısı %21, olmayanlarda %6.2, son 12 ayda vizing öyküsü %25, olmayanlarda %9,4, atopik dermatit öyküsü %22,9, olmayanlarda %13.9 ve allerjik duyarlanma %29,9, olmayanlarda %13,7 bulunmuştur (51). Bu çalışma allerjik rinit, bronşial astım ve atopik dermatit arasındaki ilişkiyi belirtmektedir. Başka bir çalışmada 1 ay-4 yaş arası allerjik olarak yorumlanabilecek 146 çocuk alınmış, atopik dermatit, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu ve gastrointestinal semptomu olanlar şeklinde gruplanmış, hastalarda değişen şiddette burun akıntısı, tıkanıklığı ve aksırık gibi rinit semptomları gözlenmiş ve hastalar 4 yıl sonra yeniden değerlendirildiğinde; %58'inde allerjik rinit, %33'ünde astım, %35'inde atopik dermatit saptanmıştır. Astımı olanların hepsinde atopik dermatit de olduğu görülmüştür. Bu çalışmada atopik dermatit ve allerjik rinit varlığının astım için prognostik bir faktör olduğu ve atopik dermatitin atopik yürüyüşün başlangıcına işaret ettiği gösterilmiştir (52).

Türkiye'de yapılan 3025 astımlı çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada astım ve allerjik rinit birlikteliği %44.9 saptanmıştır (53).

ISAAC Faz I çalışmaları sonucunda son 12 aydaki hışıltı, allerjik rinokonjonktivit ve atopik dermatit semptomlarının birbirleri ile ilişkileri gösterilmiştir (3) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. ISAAC Faz 1 çalışmalarının sonuçlarına göre allerjik hastalık bulgularının birbiri ile ilişkileri

## 2.2 Astım

### 2.2.1 Astımın Tanımı

Astım; birçok hücre ve hücre bileşeninin rol oynadığı, tekrarlayan öksürük, hışıltı, göğüste sıkışma hissi, göğüs ağrısı, nefes darlığı ile seyreden kronik ve inflamatuvar bir hava yolu hastalığıdır. Kronik inflamasyon solunum yollarını uyarılara karşı duyarlı kılar ve oluşan patofizyolojik değişiklikler tekrarlayan klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (4).

### 2.2.2 Astım Bronşiolenin Epidemiyolojisi

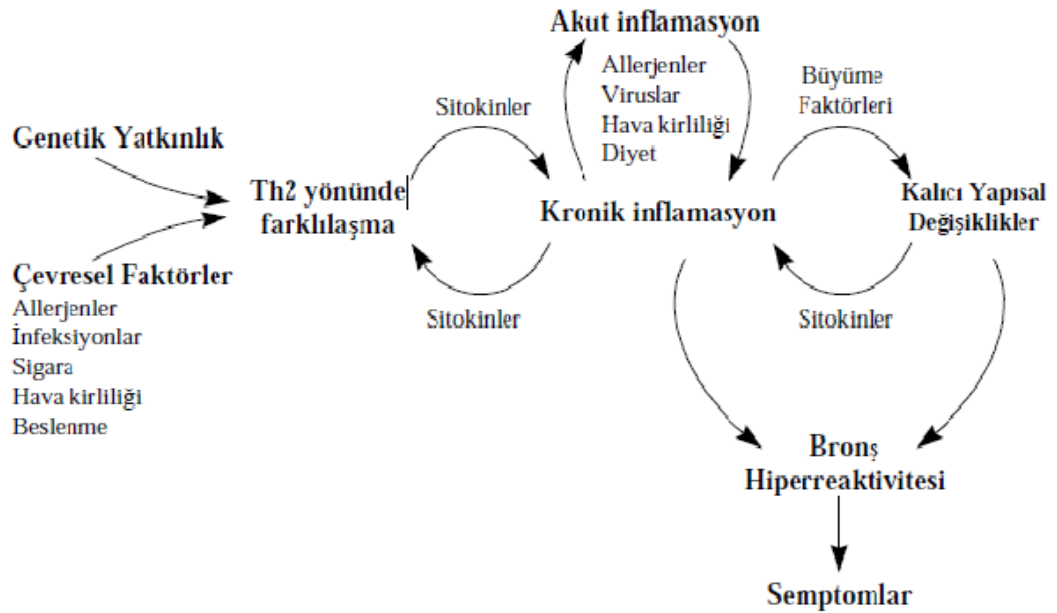
Astım her yaşta görülebilen bir hastalıktır. Hastaların %80-90'ında ilk belirtiler 4-5 yaştan önce ortaya çıkmaktadır (54). Bu yaşta astım prevalansının erkek çocuklarda kızların 2 katı olduğu bildirilmektedir. Astım sıklığı ülkelere, ırka, coğrafi bölgelere ve çevresel etkenlere göre değişmektedir. Gelişmiş toplumlarda 13-14 yaş çocuklardaki astım epidemiyolojisi araştırmalarında ISAAC soru formu kullanılarak astım prevalansı % 4-23 arasında bulunmuştur (55) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1.13-14 yaş çocuklardaki astım epidemiyolojisi araştırmalarında kullanılan  
ISAAC soru formu

- Çocuğunuzda geçmişte hiç hişilti (vizing) veya göğüste daralma oldu mu?
- Son on iki ayda çocuğunuzda hişilti ve göğüste daralma oldu mu?
- Son on iki ayda çocuğunuzun gece uykusu hişilti nedeni ile bozuldu mu?
- Son on iki ayda çocuğunuzda birçok hişilti atağı oldu mu?
- Son on iki ayda çocuğunuzun konuşmasını bir veya iki kelime ile sınırlayacak kadar hişilti oldu mu?
- Daha önce çocuğunuza doktor tarafından astım veya allerjik bronşit veya spastik bronşit tanısı kondu mu?
- Son on iki ayda çocuğunuzun göğsünde egzersiz sırasında veya egzersizi takiben hişilti duyuldu mu?
- Son on iki ayda çocuğunuzda soğukta veya infeksiyon dışında gece kuru öksürüğü oldu mu?

### 2.2.4 Astımın Etiyolojisi

Astım etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin (allerjenler, infeksiyonlar, sigara, hava kirliliği, beslenme) bir arada rol oynadığı bilinmektedir (56) (Şekil:2.3).



Şekil 2.3. Astım Bronşiole etyopatogenezi

#### Astım etiyolojisinde rol oynayan çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır:

**Genetik:** Astım multifaktörial kalıtılan genetik bir hastalıktır. Genetik hastalıkların bir çoğu tek bir genle açıklandığı halde astım tek bir gendeki kusurla açıklanamaz. Astım kompleks bir genetik hastalıktır ve çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıkar (56). Astımda, bronş aşırı duyarlılığı ile ilişkili birçok gen bulunmasına rağmen 5,11,12. kromozomlar önemlidir. 5. kromozom 5q23-q33 ve q31 alanı çok sayıda interlökin salınımında beta 2 adrenerjik reseptör etkinliğinden, 11. kromozom atopiden, IgE düzeyinden ve deri testi pozitifliğinden, kromozom 12 ise IL-4 yapımından, mast hücre büyümesinden, astım-atopi ilişkisinden sorumludur (57). Monozigot ikizlerin tüm genetikleri aynı iken dizigotlarda genlerinin ortalama yarısı ortaktır. Aynı cins 7000 ikiz astım konkordansı (birinde olan hastalığın diğerinde de olma olasılığı) monozigotlarda %19 iken, dizigot ikizlerde %4.8 bulunmuştur (58).

Anne ve babada allerji öyküsü atopi riskini arttırmakla beraber, annede astım öyküsü çocukluk çağı astımı için daha belirleyici faktördür (59-61).

**Allerji-atopi:** Astım için bilinen en önemli risk faktörü atopidir. Atopi, sık karşılaşılan çevresel aeroallerjenlere karşı aşırı miktarda Ig E sentezlenmesine yatkınlık olarak tanımlanmaktadır. Hayatın erken döneminde allerjenle karşılaşma immünolojik duyarlılığa bağlı olarak allerjik hastalık gelişimi için kolaylaştırıcı rol oynamaktadır. Ev tozu akarı, gıdalar, hamam böceği ve polen hayatın erken döneminde duyarlanmaya yol açan allerjenlerdir (62-64).

**Prenatal ve postnatal risk faktörleri:** Anne sütü vermenin allerjik hastalıkları önlemediği ancak ortaya çıkışını geciktirdiğine inanılmaktadır (65,66). Anne sütü verme ve annenin süt, yumurta, fıstık, balık gibi gıdalardan süt verme sırasında kaçınmasının atopik hastalık gelişimini geciktirebileceği, atopik dermatit, ürtiker, gastrointestinal allerji gibi hastalıklarda azalma yapıp astım ve allerjik rinit insidansını etkilemeyeceği gözlenmiştir. Anne sütü hayatın birkaç ayında solunum yolu enfeksiyonlarında azalma yapma yoluyla hışıltı insidansını azaltmakta ancak daha sonra hışıltı ya da astım gelişimini etkilememektedir (65-67). Maternal stres, gebelik komplikasyonları, doğum şekli, prematürite, cinsiyet, anne yaşı da risk faktörleri arasındadır (68-70).

**Sigara:** Farklı çalışmalarda annenin sigara içiminin astım riskini arttırdığı yönünde sonuçlar bulunmuştur (71-73). Günde en az bir paket sigara içen annelerin çocuklarında alt solunum yolu sistemi semptomu gelişme riski 1.4-2.8 kat daha yüksektir. Sigara dumanına pasif maruziyet astım ciddiyetini arttırıcı bir faktör olarak görülmektedir. Evde sigara içilmesinin acil servise başvuruları, atak sayılarını, hastaneye yatışları ve kullanılan ilaç dozlarını arttırdığı gözlenmektedir (74,75). Annenin hamileliği sırasında sigara içiminin astım riskini anlamlı derecede arttırdığını gösteren çalışmalar vardır (76,77).

**Hava kirliliği:** Hava kirliliği, ozon, sülfür dioksit hava yolu inflamasyonunu agra ve eder ve astım ciddiyetini arttırır. Deneysel bazı çalışmalar bu faktörlerin hava yolu permeabilitesini arttırarak allerjenlerin etkilerini arttırdığını göstermiştir (78-80). Dış ortamda ise soba, yemek pişirmede kullanılan fırın ve ocaklar, gaz yakan ısıtıcılar, odun sobaları ve şöminelerden, mobilyalardan, evdeki böcek, akar, kemirici ve evcil

hayvanlardan kaynaklanan kirleticiler vardır. Bu etkilerin genetik olarak yatkınlığın olmadığı durumlarda astıma neden olup olmayacağı tartışmalıdır (59).

**Yerleşim yeri:** Çocukluk ve genç erişkin astımının şehirlerde daha sık olduğu ancak erişkin astım prevalansı için yerleşim yerinin etkili olmadığı gösterilmiştir. Şehirlerin ekonomik güçlükler ve yetersiz sağlık sistemleri içindeki bölgelerinde yaşayan azınlıklarda astım prevalans ve mortalitesi yüksek oranda bulunmuştur. (81,82).

**Diğer faktörler:** Diyet,viral enfeksiyonlar, ırk ve sosyoekonomik durum diğer risk faktörleri arasındadır (83,84).

### 2.2.5 Astımın Patogenezi

Havayollarının inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu, düz kas hücrelerinde hipertrofi ve bazal membran kalınlaşması klasik histopatolojik bulgulardır. Mukus tıkaçları havayolu obstrüksiyonu ve ventilasyon-perfüzyon bozukluğuna yol açar. Mukus tıkaçları, mukus, serum proteinleri, inflamatuvar hücreler, dökülmüş epitelyum hücreleri, makrofajlardan oluşur ve sıklıkla spiral seklinde olduklarından Curshman spiralleri olarak adlandırılır (85).

Th2 lenfositlerden salınan IL-4 ve IL-13, B lenfositlerinden IgE sentezi için 1.sinyali oluşturmakta, ikinci sinyal ise T ve B lenfositleri arasında gerçekleşmektedir. Böylece allerjik inflamasyondaki ilk basamak, yani sensitizasyon gerçekleşmiş olur. Organizma tekrar aynı antijen ile karşılaştığında antijen spesifik antikora bağlanır. Bu bağlanma ile mast hücresinden histamin, serotonin gibi mediatörler, lökotrienler, prostoglandinler perifere salınarak, erken faz reaksiyona yol açmaktadırlar. Erken faz reaksiyonu 0-30 dakika içinde bronkokonstriksiyona neden olur . Geç faz reaksiyonu 4-12 saatte gelişir ve doku inflamasyonu, hava yollarında hücre infiltrasyonu, ödem ve mukus sekresyonunda artış gelişir (86). Yeniden yapılanma (remodelling) havayolu hücrelerinden yeniden farklılaşma, migrasyon ve maturasyon gibi dinamik süreçler sonucu havayolunun yapısında ve bağ dokusu içeriğinde değişikliklere yol açan heterojen bir olaydır. Epitel hasarı, uzamış tamir süreci, profibrotik büyüme faktörlerinin aşırı üretimi, fibroblastların miyeloblastlara farklılaşması ve çoğalması yeniden yapılanmanın temelini oluşturur (87).



### 2.2.6 Astımın Klinik Bulguları

Astım tanısı ve klinik değerlendirmesinde öykü önemlidir. Semptomlar nefes darlığı, hışıltı, göğüste sıkışma hissi ve tekrarlayan öksürük epizodlarıdır. Kuru öksürük ve/veya hışıltı en sık semptomlardır. Respiratuar semptomların geceleri kötüleşmesi karakteristiktir. Bronş provokasyon testi uygulananların yaklaşık üçte birinde tek semptomun kronik öksürük olduğu bildirilmiştir (82-84). Üç haftadan uzun süren öksürüklerde ayırıcı tanıda astım akla gelmelidir. Öksürük genelde non-produktiftir. Hasta koyu kıvamlı, yapışkan, az miktarda balgam çıkarınca rahatlar. Dispne astmatik olguların yaklaşık %15'inde tek semptomdur (87). Solunum sıkıntısı belirtisi burun kanadının solunuma katılması, suprasternal, interkostal ve substernal retraksiyonlardır. Hafif orta atakta hasta yatmak istemez, çocuk hastalar ise oyun oynamak, hareket etmek istemez ve sedanter bir tavır alır. Orta ve ağır ataklarda hışıltı duyulur (84). Ağır ataklarda soğukluk, solukluk, uykuya eğilim ve siyanoz olabilir. Ataklar arasında semptom yoktur. Akciğer fonksiyonlarındaki anormallikler hava yolunun obstruksiyonunun derecesi için objektif bir ölçümdür (88).

### 2.2.7. Astımın Ayırıcı Tanısı

Astımda ayırıcı tanıda gözden geçirilmesi gereken hastalıklar hastanın yaşına göre farklı özellikler taşır.

#### **Çocukluk yaş grubunda hışıltılı çocuğa yaklaşım:**

**5 yaş altı çocuklar;** Erken çocukluk döneminde astım tanısı ağırlıklı olarak klinik değerlendirme ve fizik inceleme üzerine kuruludur. En sık belirlenen bulgular öksürük ve hışıltı/vizingdir. Hışıltılı çocuklarda tekrarlayan ve persistan hışıltıya sebep olan astım dışı nedenlerin mutlaka araştırılması gerekir. Beş yaş altı çocuklarda hışıltının karakterine göre çocuklar gruplandırılarak incelendiğinde gelecekte astım gelişmesi ile ilgili bazı ipuçları yakalanabilir (89).

**1-Geçici erken vizing:** İlk üç yaşta ortaya çıkıp kaybolan vizing genellikle prematürite ve ebeveyn sigara içimi ile ilgili bulunmuş (89).

**2-Persistan erken başlangıçlı vizing (<3 yaş):** Bu çocuklarda genellikle akut üst solunum yolları ile ilgili tekrarlayan vizing olup beraberinde sıklıkla atopi ve ailede allerjik hastalık hikayesine rastlanmaz. Semptomlar genelde okul çağında da devam etmektedir (89).

**3-Geç başlangıçlı vizing/astım:** Üç yaş sonrası başlayan semptomlar sıklıkla çocukluk ve erişkin çağda da devam eder. Genelde özgeçmişlerinde atopi, sıklıkla atopik dermatit ve ailede allerjik hastalık öyküsü vardır (89).

Günümüzde ‘*Asthma Predictive Index*’ klinik pratikte tanı konulmasında kullanılmaktadır. **Vizing atakları olan bir infantta astım tanısı için en olası durum:** Hastada bir majör kriterin veya iki minör kriterin bulunmasıdır (90) (Tablo 2.2).

Tablo 2.2.İnfantil Astım Tanı Kriterleri (*Asthma Predictive Index-API*)

<p><b>Major Kriterler:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.Ebeveynlerde astım öyküsü</li> <li>2.Hastada atopik dermatit</li> <li>3.Aeroallerjen sensitizasyonu</li> </ol> <p><b>Minör Kriterler:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.Hastada besin allerjisi olması</li> <li>2.Grip dönemleri dışında vizing</li> <li>3.Ataklarda eozinofili (&gt;%4)</li> </ol>
--

**Tekrarlayan vizingli çocuklarda;** Viral bronşiolit, aspirasyon, laringotrakeomalazi, vasküler ring, lenfadenopati, hava yolu stenozu veya web, mediastinal kitle, yabancı cisim, bronkopulmoner displazi, obliteratif bronşiolit, kistik fibroz, vokal kord disfonksiyonu, tüberküloz, gastroözafagial reflü, kardiovasküler hastalıklar ile ayırıcı tanı yapılmalıdır.

**5 yaş üstü çocuklar ve genç erişkinler;** Hiperventilasyon sendromu ve panik ataklar, üst solunum yolu obstrüksiyonu ve yabancı cisim inhalasyonu,vokal kord disfonksiyonu, diğer obstrüksiyon ile seyreden akciğer hastalıkları astım ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulmalıdır (89).

## 2.2.8 Astımda Laboratuvar Bulguları

### Akciğer Grafisi

Öksürük ve/veya nefes darlığı atağı ile gelen bir çocukta astımla en sık karışan durum pnömonidir. Astımlı bir hastada bakteriyel pnömoni ya da komplikasyon (pnömotoraks, pnömomediastinum) şüphesi yoksa grafi çekilmesine gerek yoktur. Astımda önceden çekilmiş de olsa tek bir akciğer grafisi ayırıcı tanıda kullanmak için yeterlidir. Akut ataklarda havalanma artışına bağlı radyolüsent görünüm ve kostalarda düzleşme, mukus tıkaçlarına bağlı segmental veya subsegmental ateletaziler olabilir (91).

### Hemogram

Çalışmalarda astımlı hastalarda periferik eozinofil sayısı, anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (92). Genellikle semptomatik dönemlerde yüksektir (kanda  $> 400$  hücre/mm<sup>3</sup>, periferik yaymada  $> \%4$ ). Özellikle infantil dönemde hasta semptomluyken eozinofili saptanması astım tanısını destekler (93).

### Balgam Yayma

Eozinofillerin balgamda artmış bulunması astım için bir bulgudur (94). Astımda saptanan diğer balgam bulgusu eozinofil kaynaklı lizofosfolipaz enziminin kristalleşmesi ile oluşan Charcot Leyden kristalleridir.

### Serumda Total Ig E

Serum total Ig E değeri allerjik hastalarda sağlıklı popülasyona göre yüksek olarak bulunmuştur (95-97). İnfantil dönemde yüksek bulunması vizing ataklarının devam edeceğini destekler (98). Çocuk ve erişkinlerde, allerjik rinit, immunolojik astım ve atopik dermatitli hastaların serum total IgE düzeyleri normallere göre, %50 oranında 2 SD yüksektir. Ekzemanın ağırlığı ve birlikte allerjik rinit ve astım varlığına göre konsantrasyon değişir. Ağır deri reaksiyonu olmayan ekzemalı hastalarda IgE değerleri normal sınırlarda olabilir (99). Allerjik hastalığı olmayan normal kişilerde de, yüksek IgE değerleri saptanabilir. Allerjik bronkopulmoner aspergilloz, hiper IgE sendromu gibi allerjik hastalıklar dışında bir çok klinik tablo da vardır (100).

### Serumda Spesifik Ig E

Serumdaki allerjene özgü IgE antikorlarının ölçümü bir seçenektir ve deri delme testinin olmadığıda atopi tanısı koymada güvenli bir yoldur. Özellikle bir

deri delme testi kullanıldığında yan etki riski taşıyan allerjenler için (Örn. Besin allerjenleri, böcek zehirleri ve penisilinler) ve prick deri testine uyum sağlamayan küçük yaş grubu, dermatografizmi ve çok yaygın ekzeması olan hastalar için kullanışlı testlerdir (100).

### **Multiallerjen IgE Antikor Tarama Testi**

Serum spesifik IgE antikorları her bir allerjen için ayrı ayrı bakılabileceği gibi, aynı serum örneğinde çoklu allerjen taraması da yapılabilir. Tek bir RAST testi ile birden fazla allerjenin taranması söz konusudur. Pedyatrik Phadiatop inhalen ve infant (gıda) bir grup ev içi, ev dışı ve gıda allerjenini tarar. Negatif prediktif değeri yüksek bir testtir. Negatif test allerjik hastalık olasılığını dışlar (101).

### **Delme (Prick) Deri Testi**

Deri testleri atopi araştırmak için daha duyarlı ve ucuz bir yöntemdir. Allerjik hastalıkların laboratuvar tanısında yüksek sensitivite ve spesivitesi, ucuz olması ve kısa sürede yanıt vermesi nedeniyle en sık kullanılan tanı testidir (98). Deri testleri deriye uygulanan provakasyon testleridir. Deriden verilen antijenin derideki mast hücreleri yüzeyindeki IgE molekülüne bağlanarak tip 1 immun reaksiyonu oluşturması ile mast hücrelerinden salınan histamin ile lokal kaşıntı, hiperemi ve özellikle endurasyon gelişimi ile ortaya çıkan reaksiyonlardır (99,102). Çeşitli fizyolojik durumlar ve patolojiler deri testi yanıtını etkiler. Bunlar şu şekilde sıralanabilir:

**1-Testin yapıldığı vücut bölgesi:** Deri testleri sırta ve önkola yapılmalıdır.

**2-Yaş:** Tüm yaşlarda deri testleri yapılabilir ancak bebek ve yaşlılarda duyarlılık azalmıştır. Beş yaş altında deri testleri ile atopi saptamak her zaman mümkün olmamaktadır (99).

**3-İlaçlar:** Sonuçlar hastanın kullanmakta olduğu ilaçlardan etkilenir. Her ilaç için önceden kesilmesi gereken bir süre vardır. Özellikle antihistaminikler, histamin ve allerjene deri duyarlılığını azaltır. İlacın üç yarı ömrü kadar bir süre önce kesilmelidir.

Pozitif, negatif kontrol ile allerjen solüsyonundan bir damla ön kol derisine damlatılır. Delme iğnesi damlanın üzerine uygulanır, her bir test bölgesinde eritem ve kabarıklık araştırılır. Milimetrik olarak kabarıklığın en büyük olanının çapı ölçülür ve kontrol ile karşılaştırılır. Kontrol test olarak pozitif ve negatif kontrol

kullanılır. Serum fizyolojik negatif, % 0.1'lik histamin solüsyonu pozitif kontrol gurubu olarak kullanılır, 3 mm üzeri pozitif kabul edilir (97).

### **Solunum Fonksiyon Testleri (SFT)**

Bu testler astım tanısında, tedaviye yanıtın değerlendirmesinde ve hastalığın uzun süreli izleminde kullanılmaktadır. Genel kabul gören yöntem spirometre ile zorlu ekspiratuvar birinci saniye hacmi (FEV1), zorlu vital kapasite (FVC) ve zirve akım hızı (PEF) ölçümüdür (71). FEV1/FVC düşük bulunması büyük hava yolu obstrüksiyonunu gösterir. Her hastaya semptomlu olmasa bile SFT yaptıktan sonra inhalasyon yoluyla bronkodilatör verilir, 15-20 dakika sonra test tekrarlanmalıdır. Bronkodilatör sonrası yapılan testteki FEV1 değerinde, bronkodilatör vermeden önceki değere göre en az %12 veya 200 mL artma olması obstrüksiyonun reverzibl olduğunu gösterir. Bu astımın en karakteristik bulgusudur (93). Genellikle altı yaşından büyük çocuklara uygulanır.

### **Bronş Provakasyon Testleri**

Astım benzeri yakınmaları olmasına rağmen öykü, muayene ve SFT ile astım tanısı konulamayan çocuklarda bronş provakasyon testi yapılması gerekebilir. Pratikte en çok metakolin ve egzersiz testi kullanılır. Son zamanlarda astım için daha spesifik olan adenozin kullanılmaya başlanmıştır (103).

### **Zirve Ekspiratuvar Akım (PEF) ölçümü:**

Tanı sıkıntısı yaşanan durumlarda yada SFT yapamayan 5 yaştan daha büyük çocuklarda iki hafta süre ile evde PEF ölçümü yapılabilir. Bu büyük hava yolu obstrüksiyonunu gösteren bir parametredir. Tanıdan daha çok astımın izleminde kullanılmaktadır. Hasta sabah ve akşam PEF değerini kaydeder. Bunun için üç ölçüm yapması ve en büyük değeri kaydetmesi gerekir. Günlük sabah ve akşam PEF değeri arasındaki farkın %20 ve üzerinde olması astım tanısında yol gösterici olabilir. Ancak hafif intermittan astımda bu saptanmayabilir (91).

## **2.3 Allerjik Rinit**

### **2.3.1 Allerjik Rinitin Tanımı ve Sınıflaması**

Allerjik rinit IgE bağımlı, Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu ile ortaya çıkan, nöbetler halinde hapsirik, bol ve sulu burun akıntısı, burun tıkanıklığı (konjesyon) ve kaşıntı ile karakterize bir inflamatuvar nazal mukoza hastalığıdır. Beraberinde

konjonktivit, rekürren sinüzit, otitis media, dolgunluk hissi, frontal tip başağrısı görülmektedir (104).

Allerjik rinitte tanı, bu hastalığa ait özel bazı sorularla alınan ayrıntılı bir anamnez ve hastalık öyküsü; burun, sinüsler, faringolaringeal bölge ve akciğerlerin ayrıntılı muayenesi ile birlikte genel bir fizik muayene ile beraber laboratuvar testleri yardımı ile konmaktadır. Allerjik rinit mevsimsel ve yıl boyu süren (perennial) rinit olarak sınıflandırılabilir (105). Mevsimsel ve yıl boyu süren rinit ayrımı, allerjene maruz kalınan zaman dilimi esas alınarak yapılmış bir sınıflamadır. Mevsimsel allerjik rinit ağaç, çim, polenler ve ev dışı mantar sporları gibi dış ortam allerjenleri ile ilişkilendirilmektedir. Ülkemizde ağaç polenleri en erken polenizasyona ve semptomlara neden olan allerjenlerdir. Yıl boyu süren allerjik rinit ise ev tozu akarları, hamam böceği, ev içi mantar sporları ve ev hayvanları gibi iç ortam allerjenlerinin neden olduğu rinit olarak kabul edilmektedir (106).

Dünya Sağlık örgütü ile işbirliği içinde yürütülen ‘Allerjik Rinit ve Astım Üzerine Etkisi (ARIA)’ başlıklı çalışmada allerjik rinite yeni bir klinik sınıflama getirilmiştir. Bu yeni sınıflama semptomların sürekliliğine göre intermitten ve persistan; şiddetine göre hafif, orta ve ağır olarak yapılmıştır. Bu sınıflamada intermitten hastalarda yakınmaların haftada 4 günden az veya yılda 4 haftadan kısa sürdüğü; persistan hastalarda ise yakınmaların hem haftada 4 günden daha fazla hem de yılda 4 haftadan uzun sürdüğü kabul edilmektedir (107) (Şekil 2.4).

<p><b>İntermittan</b></p> <p>Semptomların süresi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Haftada 4 günden az ya da</li> <li>• 4 haftadan kısa</li> </ul>	<p><b>Persistan</b></p> <p>Semptomların süresi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Haftada 4 günden fazla ya da</li> <li>• 4 haftadan uzun</li> </ul>
<p><b>Hafif</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Normal uyku</li> <li>• Normal günlük aktivite/spor</li> <li>• Normal iş ve okul hayatı</li> <li>• Ağır semptom yok</li> </ul>	<p><b>Orta-Ağır</b></p> <p>Bir yada daha fazlası</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uyku bozukluğu</li> <li>• Günlük iş, spor ve eğlence aktivitelerinin kısıtlanması</li> <li>• İş ve okul hayatında sorunlar</li> <li>• Ağır semptomlar</li> </ul>

Şekil 2.4. Allerjik Rinitin Klinik Sınıflaması

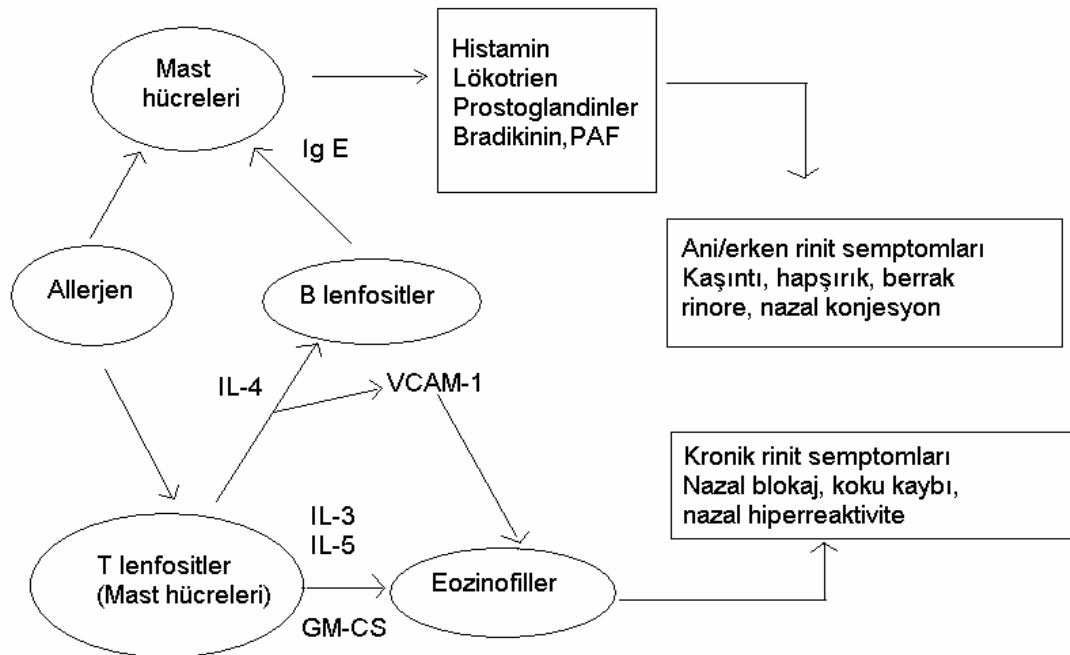
### 2.3.2 Allerjik Rinit Epidemiyoloji

Allerjik rinit en sık rastlanan allerjik hastalıktır. Prevalansı astım bronşiole prevalansının 3 katıdır ve dünya çapında giderek artış göstermektedir. Tip 1 aracılıklı reaksiyon olup IgE bağımlı nazal mukozanın enflamasyonudur. Hayatı tehdit eden bir hastalık olmamasına rağmen hayat kalitesini düşürmekte, insanların iş ve okul başarılarını etkilemektedir. Doğrudan ve dolaylı olarak sağlık giderlerinde artışa yol açmaktadır. Bunun yanısıra astım bronşiole ile birlikteliği sık olup zayıf astım bronşiole kontrolüne ve artmış atak riskine yol açmaktadır (108). Batılılaşmış ülkelerde toplumun % 20'den fazlasını etkilemektedir (109). Allerjik rinit astım bronşioleye sık eşlik etmesi ve zor kontrollü astım bronşioleye yol açması nedeni ile ayrı bir önem arz etmektedir. Ülkemizde 543 hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada perennial riniti olan hastaların % 88.6 ve mevsimsel riniti olan hastaların % 54.8'de astım bronşiolenin eşlik ettiği bildirilmiştir (110). Çocukluk çağında allerjik rinit sıklığı dünyada %0,8 ile %39.7 arasında değişmektedir (44). İstanbul'da

6-12 yaş arası 2500 çocuk ile ISAAC yöntemiyle 2006 yılında yapılan bir çalışmada doktor tanımlı allerjik rinit sıklığının %7.9, Ankara'da yapılan bir çalışmada 9-11 yaş arası 2774 çocukta herhangi bir zamanda rinit sıklığının %36.3, son 12 aydaki rinit sıklığının %30.6 ve saman nezlesi sıklığının %8.3 saptandığı bildirildi (45,46).

### 2.3.3 Allerjik Rinit İmmunopatogenezi

Allerjik rinit klasik olarak nazal mukozanın IgE aracılığı ile oluşan inflamasyonudur (111). Allerjik rinitte hastaların duyarlaşması allerjen ile karşılaşma sonrasında ortaya çıkar ve allerjen sensitizasyonu adını alır. Allerjen ile tekrar karşılaşma sonucu IgE bağımlı tip I hipersensitivite mekanizmaları aracılığı ile mediatör salınımı ve hücre invazyonu gerçekleşir. Mediatörler, burundaki hücreler, nazal vasküler yapılar ve submukozal bezler üzerine etki ederek allerjik rinitin klinik bulgularına yol açar. Burada temel patoloji mukozaya gelen allerjenin immun sistem tarafından tanınıp, normalden farklı yanıt verilmesidir. Mast hücrelerinde önceden sentezlenip depolanmış olan histamin, triptaz gibi mediyatörlerin salınımı nazal mukozada mukus sekresyonunun artmasına, miyelinsiz C liflerinin ve trigeminal sinir uçlarının uyarılmasına neden olarak allerjik rinitin aksırma, akıntı ve kaşıntıdan oluşan erken semptomlarının ortaya çıkartır. Bu dönemden sorumlu en önemli mediyatör histamindir (112) (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Allerjik rinit immunopatogenezi



### 2.3.4. Allerjik Rinit İçin Risk Faktörleri

Küçük aile yaşantısı, beslenme tipinde değişiklik, aşı, antibiyotik kullanımı, hijyenik ortam risk faktörleri arasındadır. Aile bireylerinde atopi ve allerjik rinit varlığı en iyi bilinen risk faktörüdür. Bunun yanı sıra bronş hiperreaktivitesi, ırk ve etnik köken kişisel risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Çevresel allerjenler, pasif sigara içiciliği, hava kirliliği, katı gıdalara erken başlanması, infeksiyonlar, besinler, anne sütü ile beslenmeme gibi etkenlerde çevresel risk faktörleridir (113).

### 2.3.5 Allerjik Rinitte Klinik Bulgular

Üst solunum yolu enfeksiyonu ve burun yapısal anomalisi olmayan çocuklarda burun akıntısı, tıkanıklığı, kaşınması, hapşırma ve konjonktival iritasyon gibi yakınmalar esas alınmaktadır. Rinit yakınmalarından en az ikisinin günde 1 saatten fazla devam etmesi öykü için tipiktir (114,115). Çocukluk çağında burun kaşınması nedeniyle hasta yüzünü buruşturmaya, elinin ayasıyla burnunu yukarı ve geriye doğru iterek hava yolunu genişletmeye, kaşıntıyı dindirmeye çalışır. Buna allerji selamı denir. Semptomların şiddetli olması yanı sıra polen allerjisi olan kişilerde polen mevsimi boyunca yorgunluk hissi ve uyku bozukluğundan koku duyusunda azalmaya bağlı iştahsızlıktan yakınmaktadır. Baş ağrısı primer allerjik semptom olmayıp, genellikle eşlik eden sinüzite bağlıdır. Allerjik konjunktivit eşlik ediyorsa konjonktivada ödem, hiperemi, kaşıntı ve göz yaşarması sık rastlanan bulgulardır. Göz kapağının altında orbitopalpebral çukurda kronik nonspesifik konjesyona bağlı olarak mavi, mor lekeler görülebilir. Çocuklarda AR'nin en önemli semptomlarından biri de kronik öksürüktür. Sinüzit ve AR'de öksürüğün nedeni geniz akıntısı ve larinks iritasyonudur (116).

### 2.3.6 Allerjik Rinitte Laboratuvar Bulguları

#### Hemogram

Eozinofil sayısının kanda  $> 400$  hücre/mm<sup>3</sup>, periferik yaymada  $>4\%$  olması allerjik hastalık tanısını destekler, nazal yaymada eozinofillerin olması allerjik rinit tanısını düşündürür (93).

#### Serum Total Ig E Değeri

Serum total IgE değeri allerjik hastalarda sağlıklı popülasyona göre yüksek olarak bulunmuştur (95-97).

### **Serumda Spesifik I E**

Serumdaki allerjene özgü IgE antikorlarının ölçümü bir alternatiftir ve prick deri testine uyum sağlamayan küçük yaş grubu, dermografizmi ve çok yaygın ekzeması olan hastalar için kullanışlı testlerdir (100).

### **Multiallerjen IgE Antikor Tarama Test**

Pediyatrik Phadiatop inhalen ve infant (gıda) bir grup ev içi, ev dışı ve gıda allerjenini tarar. Negatif prediktif değeri yüksek bir testtir. Negatif test allerjik hastalık olasılığını dışlar (101).

### **Delme (Prick) Deri Testi**

Allerjik hastalıkların laboratuvar tanısında yüksek sensitivite ve spesivitesi, ucuz olması ve kısa sürede yanıt vermesi nedeniyle en sık kullanılan tanı testidir (98).

## **2.4 Atopik Dermatit**

Atopik dermatit; etiyojisi tam olarak bilinmeyen, sıklıkla erken bebeklik döneminde ya da çocuklukta ortaya çıkan, gerileme ve alevlenmelerle seyreden, morfolojik görünüm ve seyir açısından farklı biçimlerde kendini gösterebilen, kalıtsal özellik taşıyan, şiddetli kaşıntılı inflamatuvar bir deri hastalığıdır (117).

### **2.4.1 Atopik Dermatit Patogenezi**

Atopik dermatit genellikle yüksek serum IgE düzeyi, ailevi ve/veya kişisel mukozal atopi hastalıklarıyla (allerjik rinit, allerjik konjuktivit veya allerjik bronşiol astma) birlikte seyredebilir (117). Hastalık; bu tanıyı alan çocukların %45'inde ilk 6 ayda, %60'ında ilk yaşta, %85'inde ilk beş yaş içinde ortaya çıkar (90). Atopik dermatit ve astım arasında kromozomal ilişki saptanmıştır. Bunlar 5q31-33, 11q13 ve 13q12-14 bölgeleridir (118). Bir çalışmada atopik dermatitli 94 çocuk 7 yıl izlenmiş; %43'ünde astım, %45'inde allerjik rinit geliştiği saptanmıştır (119). Yine benzer çalışmalar sonucunda; atopik dermatit şiddeti ile astım ve allerjik rinit gelişmesi arasında ilişki saptanmıştır (1).

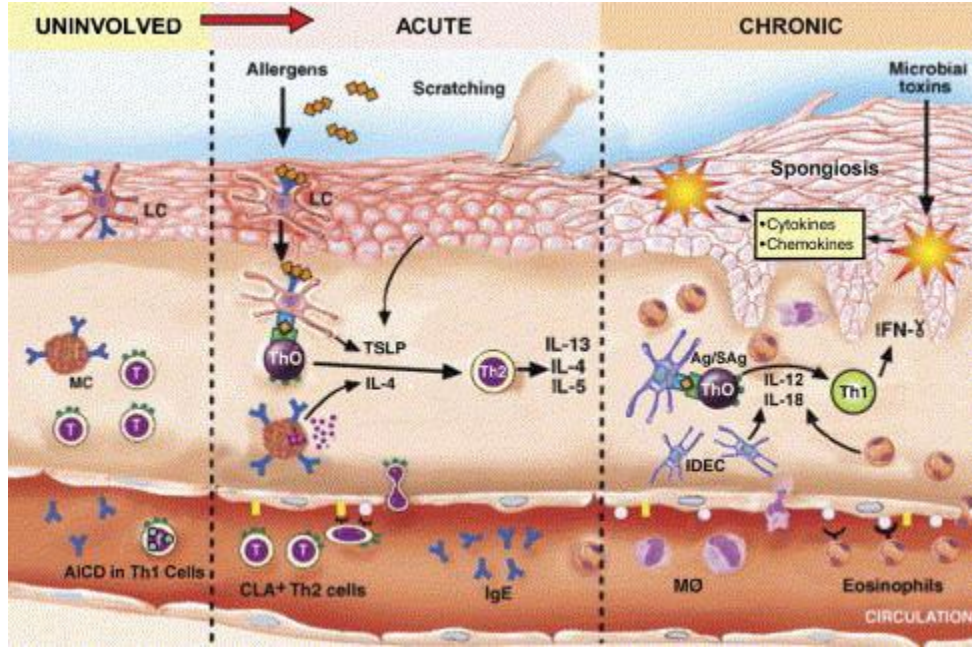
Hastalığın etiyojisi tam olarak bilinmemekle beraber genetik, çevresel ve infeksiyöz faktörlerin katılımıyla kompleks multifaktöriyel bir etyolojinin rol oynadığı düşünülmektedir (120). Atopik dermatit patogenezi halen yeterince

aydınlatılmamış olmakla birlikte IgE ile oluşan tip I reaksiyonların ve T hücreleri ile oluşan tip IV reaksiyonların patogenetik rol oynadığı ileri sürülmektedir (112) .

Atopik dermatit de deri bariyer fonksiyonu bozukluğu mevcut olup, çevresel allerjenlere ve mikroorganizmalara karşı aşırı T hücre cevabı ile ortaya çıkan kronik deri inflamasyonu mevcuttur. Atopik dermatitin iki formu tanımlanmıştır: Atopik dermatit, IgE aracılıklı bir klinik tablo olup hastaların %70-80 kadarı bu formda yer alır. Non-atopik dermatit de ise IgE aracılığı yoktur, hastaların %20-30 kadarında görülen bir tablodur. Her iki form eozinofili ile birlikte (120).

Atopik dermatit de hafıza T hücreleri deri homing reseptörü kutanöz lenfosit assosiyasyon antijeni (CLA) ekspresyon ederler ve Th2 sitokinler, IL-4, IL-5, IL-13 sentezlerler. IL-4 ve IL-13 plazma hücrelerinden IgE sentezini uyarır. IL-5 eozinofil üretiminde, aktivasyonunda etkilidir. Ayrıca CLA + T hücreleri oldukça düşük miktarda INF-gama üretirler. INF-gama bir Th1 tipi sitokin olup, Th2 tipi yanıtın baskılanmasında etkilidir. Non atopik dermatit de IL-4 ve IL-13 sekresyonu daha düşüktür (121).

Atopik dermatit de akut deri lezyonları spongiyozis ile karakterize olup epidermiste belirgin intrasellüler ödem vardır. Akut lezyonlarda belirgin perivenüler T hücre infiltrasyonu, ayrıca bir miktar monosit makrofaj bulunmaktadır. Kronik likeniform lezyonlar ise belirgin hiperkeratoz ve minimal spongiyozis gösterirler. Etkilenmiş deride Th2 sitokinler keratinosit apoptozisini arttırırlar. Mast hücre sayısı ve eozinofil sayısı artmıştır. Eozinofiller çeşitli sitokin ve mediyatörler sekrete ederek allerjik inflamasyona ve reaktif oksijen ürünleri ve toksik proteinler serbestleyerek doku hasarına katkıda bulunur (122) (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Atopik dermatit patogenezi

LC: Langerhans hücresi, MC: Mast hücresi, TSLP: İnsan Timik Stromal lenfopietin, Sag: Super antijen, AICD: Hücre ölümü aktivasyonu, CLA: Deri Lenfosit antijeni, MO: Monosit

#### 2.4.2. Atopik Dermatit Epidemiyolojisi

Atopik dermatit bildirilen prevalans rakamları çocuklarda genelde % 5 iken, erişkinlerde en fazla % 1 dolaylarındadır (123-126). Hastalığın dünyada yaşam boyu prevalansının çocuklarda % 10-20 arasında, erişkinlerde ise % 1-3 civarında olduğu bilinmektedir (127). Son 30 yılda aralarında atopik dermatitinde bulunduğu tüm allerjik hastalıkların, gelişmiş batı ülkelerindeki prevalansı iki-üç kat artarken, gelişmekte olan ülkelerle benzer bir artış izlenmemiştir (128). Atopik dermatit sosyoekonomik seviyesi nispeten yüksek grupların hastalığı gibi durmaktadır (129). Atopik dermatit insidansı giderek artmakta olup son 40-50 yıl boyunca her on yılda 1 - 2 kat artış göstermiştir (130-132). İngiltere ve İskandinav ülkelerinde nokta prevalansı % 9,7-23 olarak saptanmıştır (133,134). Çevresel faktörler ve beslenme alışkanlıklarındaki değişikliklerin prevalansta artışa neden olabileceği düşünülmektedir. Hastalığın özellikle sanayi ülkeleri ve kentlerde yüksek

sosyoekonomik sınıfta arttığı gözlenmiştir. Çok iyi yalıtılmış binalar içindeki hava, toz akarları ve küflerin çoğalmasını kolaylaştırırken aynı zamanda çok miktarda mikroorganizma barındırmakta ve atopik dermatit gelişimi için zemin hazırlamaktadır (135).

Atopik dermatit bulguları, çocukların % 30-60 'ında hayatın ilk yılında özellikle hayatın ilk iki ayında ortaya çıkarken geri kalanların % 90' ında beş yaşına kadar ortaya çıkabilmektedir (136). Atopik dermatit, nadiren ileri yaşlarda gelişmektedir. Çocukluk çağı atopik dermatitinin % 50' si ilk on yıl içinde gerilerken geri kalanın % 40-60' ında yaşam boyu sebat etme riski vardır (137). Atopik dermatitin yaşamın ilk üç yılı içinde oluşması, allerjik solunum yolu hastalıklarının ortaya çıkma riskini arttırmaktadır. Atopik dermatitli çocukların yaklaşık yarısında astım bronşiole ve allerjik rinit gelişmektedir. Özellikle atopik dermatitli kız bebeklerde tabloya allerjik rinit ve astım bronşiole yanında ailede atopi öyküsü de eşlik ediyorsa yaşam boyu seyreden atopik dermatit gelişme riski yüksektir (138).

#### 2.4.3 Atopik Dermatitte Laboratuvar Bulguları

**Serum Total Ig E Değerleri:** Çocuk ve erişkinlerde, allerjik rinit, immunolojik astım ve atopik dermatitli hastaların serum total IgE düzeyleri normallere göre, %50 oranında 2 SD yüksektir. Ekzemanın ağırlığı ve birlikte allerjik rinit ve astım varlığına göre konsantrasyon değişir. Ağır deri reaksiyonu olmayan ekzemalı hastalarda IgE değerleri normal sınırlarda olabilir (99).

**Gıdalar:** Besin allerjenleri orta ve şiddetli atopik çocukların yaklaşık % 40'ında deride eritem oluşumuna neden olur. Gıda allerjileri, atopik dermatitli hastalarda dermatitin oluşmasını ve bazılarında da deri lezyonlarının şiddetini arttırabilir. Gıda allerjisi olan bebeklerde ve daha büyük çocuklarda yumurta, süt, buğday, soya ve yer fıstığı gibi çeşitli gıdalara karşı pozitif deri testleri veya serumda Ig E gösterilmiştir (139).

**Aeroallerjenler:** Duyarlanmış (spesifik IgE) atopik dermatitli hastalarda aeroallerjenlerin solunması veya intranazal uygulanması ile kaşıntı ve deri lezyonları gelişebilir. Ev tozu akarları, hayvan deri döküntüleri, küf ve polenler gibi aeroallerjenlerin epikütan uygulanması (atopi yama testi), atopik dermatitli hastaların % 30-50' sinin lezyonsuz cildinde ekzematoid reaksiyonların gelişmesine yol açar.

Oysa atopi yama testleri solunum allerjisi olanlarda ve sağlam kişilerde genellikle negatiftir (139).

#### **2.4.4 Atopik Dermatitde Klinik Tanı**

**Bebeklik dönemi atopik dermatiti:** En sık tutulan bölge yüzdür. Burun ve ağız çevresinin korunduğu yüzde, özellikle yanaklar olmak üzere alın ve çenede sınırları belirgin olmayan eritem gözlenmektedir. Yanaklar dışında saçlı deri ve boyun, emeklemeye başladıktan sonra ekstermitelerin dış yüzleri ve gövdede lezyonlar oluşabilir. Atopik dermatitli bebeklerin birçoğunda deri belirtileri iki yaşına kadar gerilerken, bazılarında çocukluk dönemi atopik dermatitine geçiş olabilmektedir (130).

**Çocukluk dönemi atopik dermatiti:** Subakut lezyonlarla karakterizedir. Lezyonlarda eksudasyon daha azdır ve genellikle papüller ve infiltrate likenifiye plaklar dikkat çekmektedir. Antekubital fossa, bilekler ve boyun gibi fleksural bölge tutulumu tipiktir. Kaşıntı, özellikle geceleri ya da egzersiz sonrası artmaktadır ve hastayı uykusundan uyandıracak kadar şiddetli olabilmektedir Atopik dermatit çok farklı dermatolojik bulgular ile ortaya çıkabilir (130).

Atopik dermatit kesin tanısı için; majör kriterlerinden en az üçüne ek olarak minör kriterlerdende en az üçünün olması gerekmektedir. Bu kriterler ilk olarak Hanifin ve Rajka tarafından belirlenmiştir (140) .

#### **Atopik dermatit tanı kriterleri**

##### **Hanifin Rajka Kriterleri**

##### **Majör kriterler (tanı için en az üçü olmalı)**

1. Kaşıntı
2. Tipik morfoloji ve dağılım
  - a. İnfant ve çocuklarda yüzde ve ekstensör bölgelerde ekzema
  - b. Erişkinde fleksural ekzema
3. Kronik, tekrarlayıcı dermatit
4. Kişisel ve/veya aile öyküsünde atopik hastalık varlığı (astım bronşiole,allerjik rinit, atopik dermatit)

**Minör kriterler (majör kriterlere ek olarak en az üçü olmalı)**

1. Kuruluk
2. İktiyozis, palmar hiperlinearite, keratozis pilaris
3. Spesifik IgE reaktivitesi (pozitif tip 1 allerjik deri testleri, RAST testinde pozitiflik)
4. Serum Ig E seviyesinde yükseklik
5. Atopik dermatitin erken yaşta başlaması
6. Piyodermiye eğilim (özellikle Staphylococcus aureus ve herpes simpleks virüs)
7. EI ve/veya ayaklarda spesifik olmayan dermatit
8. Meme ucu ekzeması
9. Keilitis (dudaklarda çatlaklar, kuruluk ve inflamasyonla giden ekzema)
10. Tekrarlayan konjunktivit
11. İnfraorbital Dennie-Morgan çizgileri
12. Orbital koyulaşma
13. Pitriazis alba
14. Keratokonus
15. Beyaz dermografizm veya kolinerjik ajanlar ile gecikmiş beyazlama
16. Anterior subkapsüler katarakt
17. Terleyince kaşınma
18. Yüzde eritem veya solukluk
19. Yün ve lipid çözücülere intolerans
20. Gıda allerjileri
21. Çevresel ve emosyonel faktörlerden etkilenen hastalık seyri
22. Hücrel immunitede bozukluk
23. Perifolüküler belirginleşme

Çocuklarda sıklıkla çok kaşıntılı eritemli papüller ve kaşıntıya sekonder ekskoriasyon ve yer yer seröz sulantılı alanlarla karakterize akut ve subakut deri lezyonları izlenir (130). Kronik atopik dermatit lezyonlarında ise likenifikasyon en önemli özelliktir. Akut, subakut veya kronik dönemdeki hastaların değişmeyen ortak özelliği ise tümünde kuru bir deri olmasıdır. Daha büyük çocuklarda, hastalığın süresi uzadıkça kaşıntıya sekonder likenifikasyon gelişmekte ve lezyonların lokalizasyonu ekstremitelerin fleksör bölgelerine doğru yer değiştirmektedir (130).

## 2.5 Adipokinler

Adipoz hücreler, adiposit, preadiposit ve makrofajları da içeren pek çok hücrelerden oluşmuşlardır (141). Adipokinler, ana olarak adipositlerden salgılanan proteinlerdir. Ayrıca adipositler pek çok faktörü salgılamasına rağmen sadece leptin ve adiponektin (muhtemelen resistin, adipsin ve visfatin) primer olarak adipositlerden salgılanır ve adipokin olarak isimlendirilebilirler (142). Bunların dışında sitokin olarak nitelendirilen TNF- $\alpha$ , plazminojen aktivatör inhibitör-1 ve IL-6'da büyük oranda adipositlerden salgılandığından adipokin olarak nitelendirilebilirler (143).

### 2.5.1 Leptin

#### Yapısı, salınımı ve etkileri:

Leptin, insanda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan obezite (ob) geninin bir ürünü olarak çoğunlukla yağ dokuda daha az miktarda mide epiteli, plasenta ve kalpte sentezlenen peptid yapılı bir hormondur (16). İnsanlarda yiyecek alımı ve obezitede, enerji dengesinin düzenlenmesinde, pubertenin başlangıcının kontrolünde, hipotalamik pituitar fonksiyonların düzenlenmesinde ve insülin direncinde önemli rol oynamaktadır. Yenidoğan infantlarda hematopoezi ve lenfopoezi artırmaktadır (144,145). Leptin, enerji deposunu yansıtan bir periferik sinyal olarak yağ dokudan dolaşıma salınır (16,146). Serbest halde veya leptin bağlayıcı proteine bağlı olarak plazmada dolaşır. Leptin reseptörleri, başta hipotalamus olmak üzere hipokampus, serebral korteks, serebellum gibi beyin bölgelerinin yanı sıra mide, akciğerler, böbrek, karaciğer, plasenta, adrenal bezler, overler, iskelet kasında da bulunmaktadır (147). Leptinin enerji dengesinde, özellikle vücudun açlığa cevabında önemli rol oynadığı bilinmektedir (148)

Leptin sentezi, çeşitli mekanizmalarla düzenlenir. Leptin sentezini aşırı beslenme, insülin ve glukokortikoidler artırırken, açlık, cAMP ve beta 3 adreno reseptör agonistleri azaltmaktadır (149). Leptin sentezi, yaş, cins ve egzersizden de etkilenir (16). Kan leptin seviyesi diurnal değişim gösterir ve açlıkta kan seviyesi azalır (150). Yarılanma ömrü yaklaşık 75 dakikadır. Sabah erken saatlerde leptin düzeyleri en yüksek düzeylerde iken en düşük düzeyler öleden sonra görülmektedir (150). Yaklaşık gece 02.00'de pik yapar. Doğru standardize edildiğinde sabah veya öğleden sonra erken saatlerde alınan tek numune, leptin



düzeyi hakkında bilgi verici olur (149). Açlığın ilk 24 saati için kan leptin düzeyi, bazal düzeyin %30' una iner. Aşırı beslenmede ise ilk 12 saat içinde bazal düzeyin %50'si kadar artar (149).

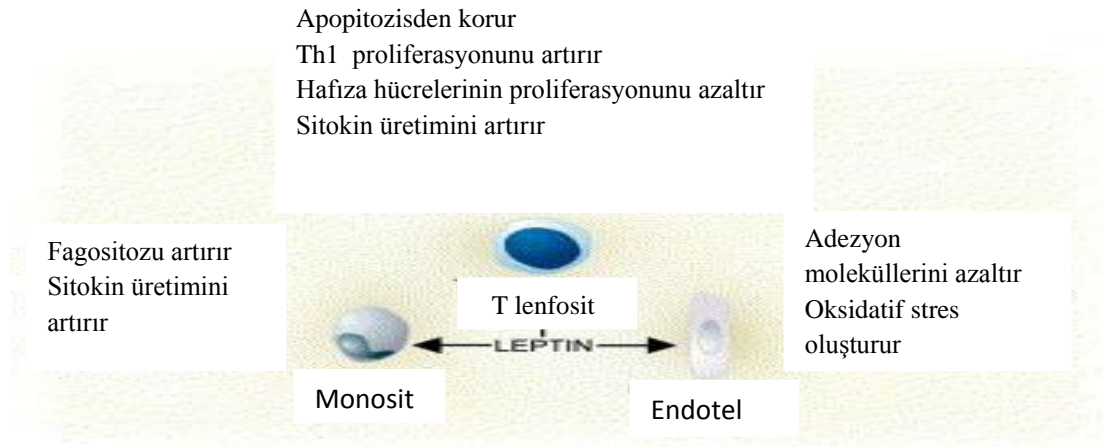
Leptinin insan ve diğer memelilerde birçok sistem üzerinde fonksiyonel etkisi vardır (151) (Tablo 2.3).

Tablo 2. 3. Leptinin insan ve diğer memelilerdeki fonksiyonları

1. Beslenme davranışını düzenler.
2. Metabolizma hızını ayarlar.
3. Otonom sinir sistemi aktivitesini ayarlar.
4. Anjiogenezi stimule eder.
5. Termoregülasyonda rol alır.
6. Büyüme ve gelişmede rolü vardır.
7. Üreme ve hematopoeziste etkindir.
8. Sempatik aktivitede artışa neden olur.
9. Kemik metabolizması üzerinde rolü vardır.
10. İmmunite ve inflamasyonda rolü vardır.

### **Leptin ve İnflamasyon**

1994 yılında leptin klonlandığından beri immün ve inflamatuvar yanıtta leptinin pek çok etkisi aydınlatılmıştır. Leptin, T lenfositlerini apoptozisten korur ve T-hücre proliferasyon ve aktivasyonunu düzenler. Leptin, ayrıca T lenfositlerinden sitokin üretimini etkiler. Genellikle Th1 yanıtına doğru bir değişim olur, leptin tüm etkilerine ek olarak, monosit aktivasyonu, fagositozis ve sitokin üretimine etki eder (17,18) (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Leptinin immünte ve inflamasyon üzerine etkileri

Bir çalışmada T lenfositlerinden üretilen sitokinlerin leptin eksikliği olan çocuklarda baskılandığı ve leptin tedavisi ile bunun düzeldiği gösterilmiştir (19). Leptinin immün-modüle edici etkileri üzerinde yapılan çalışmaların çoğu leptin-eksikliği olan ob/ob farelerinde gerçekleştirilmiştir. Bu şekilde görülen leptin eksikliğinde otoimmün hastalıkların modellerinde görülen inflamasyon azalmıştır, fakat aynı zamanda bakteriyel ve viral infeksiyonlara olan yatkınlıklar artmaktadır. Tüm bunlar leptinin immün aktive edici etkilerinin bir sonucu gibi görünmektedir. Genel olarak bu konudaki ortak düşünce, leptinin infeksiyonlara karşı koruma sağlarken aynı anda proinflamatuvar bir rol de oynadığıdır (19).

## 2.5. Adiponektin

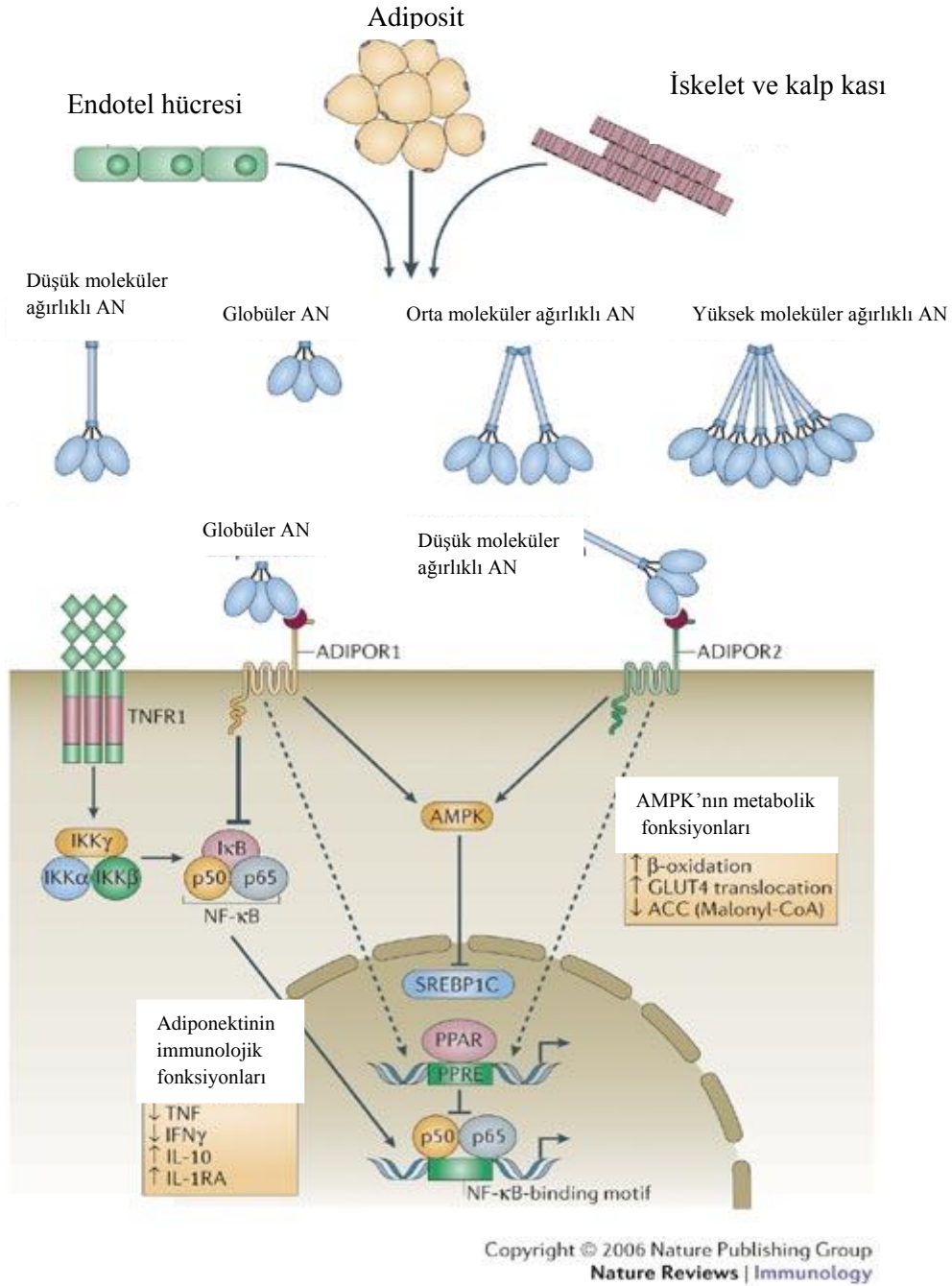
### Yapısı, Salınımı ve Etkileri

Adiponektin, yağ dokudan bol miktarda salınan, enerji dengesini düzenleyen, glukoz ve insülin metabolizmasında önemli rol oynayan kompleman benzeri bir proteindir (20). Adiponektin geni 3q27 bölgesinde yer alan, 244 aminoasitten oluşan bir salgı proteindir. En fazla miktarda bulunan yağ doku proteini olup, insan plazmasındaki konsantrasyonu 5-30 µg/ml arasında değişir (21). Bu değer plazmadaki diğer hormon konsantrasyonlarından 3 kat daha fazladır (152,153). Adiponektin molekülü globüler ve kollajen yapılardan oluşmaktadır. Globüler yapısı TNF-α ile yakın benzerlikler göstermektedir (154).

Adiponektin, asetil koenzim A karboksilazın (ACC) fosforilasyonunu, yağ asidi oksidasyonunu, glukoz alımını ve miyositlerde laktat üretimini ve karaciğerde glikoneogenezise dahil olan moleküllerin yıkımını ve glukoz düzeyinde azalmayı stimüle etmektedir.

Adiponektin gen ekspresyonu, beta adrenerjik agonistler, glukokortikoidler, androjenler, insülin, TNF- $\alpha$  ve cAMP tarafından azaltılır (155,156). Plazma adiponektin seviyesi, obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet, metabolik sendrom, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, karbonhidrattan zengin diyet ile azalma gösterirken, kilo kaybı, anoreksi, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, yağdan zengin diyet ve bazı ilaçlar (Tiazolidindionlar, ACE inhibitörleri ve anjiyotensin 2 reseptör antagonistleri) tarafından artırılır (157).

AN'in başlıca adipositlerden salınır, bunun dışında iskelet doku ,kardiyak miyositler ve endotel hücreleri de bu adipositokini üretirler. AN'in tam uzunlukta trimer yapılı düşük moleküler ağırlıklı ve globüler formları vardır. Trimer yapıdaki düşük molekül ağırlıklı formu dimerize olup heksamer yapıdaki orta moleküler ağırlıklı AN'e, o da oligomerize olarak polimer yapıdaki yüksek moleküler ağırlıklı AN'e dönüşür. Aktive monosit ve/veya nötrofillerden salınan lökosit elastaz ile tam uzunluktaki AN'in parçalanarak globüler forma dönüştüğü düşünülmektedir (158). AN bilinen en az iki hücre reseptörü ile etkileşir (ADIPOR1 ve ADIPOR2). AN tarafından aktive edilen ADIPOR1 ve/veya ADIPOR2 '*peroxisome-proliferator-activated receptor- $\alpha$* ' (PPAR $\alpha$ ), '*AMP-activated protein kinase*' (AMPK) ve p38 mitogen-activated protein kinazı sitümüle eder. Adiponektin pro ve antiinflamatuvar bazı sitokinlerin salınımını düzenler. TNF- $\alpha$  ve INF-gama sentezini baskılaması ve IL-10 ve IL-1RA gibi antiinflamatuvar sitokinlerin üretimini indüklemesi başlıca antiinflamatuvar özelliğinden kaynaklanır. PPARs aktivasyonu ile proinflamatuvar yanıt genlerinin aktivasyonunu inhibe ederek antiinflamatuvar etkinlik gösterir (158).



Şekil 2.8. Adiponektinin kaynağı, yapısı ve reseptörlerinin özellikleri-  
Tilg ve ark (137)'lerinden alınmıştır.

### **Enerji Dengesi ve Ağırlık Üzerine Etkileri**

Obez bireylerde adiponektin düzeylerinde azalma ve anoreksiya nevroza hastalarında ise artmaya bir eğilim vardır. Dolaşımdaki adiponektin seviyesi yağ dokusu ile ters orantılıdır. Plazma düzeyi obezite, tip 2 diyabet ve insülin direncinde azalır ve obez kişilerde kilo kaybı oldukça artar (159). Arita ve ark.(160) Japon kadınlarda ve erkeklerde plazma adiponektin konsantrasyonu ve VKİ arasındaki negatif ilişkiyi göstermişlerdir. Bu çalışmada ortalama plazma konsantrasyonu obez olmayan kişilerde 8, 9 µg/ml iken obezlerde 3, 7 µg/ml olarak bulunmuştur .

Adiponektinin, leptin ile birlikte enerji dengesinin düzenlenmesinde rol oynadığı bildirilmiştir . Genel anlamda anoreksijenik bir moleküldür. Adiponektinin güçlü bir insülin duyarlılık artırıcı ve glukoz metabolizmasını artırıcı etkisi olduğu bildirilmiştir (161). Adiponektin verilmesi, obezite ve insülin direnci olan hayvan modellerinde insülin duyarlılığını düzelttiği gösterilmiştir (162).

Obez ve fazla kilolu Asyalılarda yapılan çalışmada plazma adiponektin seviyesinin VKİ, açlık plazma glukozu, insülin, trigliserid, ürik asit seviyesi, hiperinsülinemi ve oral glukoz tolerans testindeki glukoz intoleransı ile negatif, HDL ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada toplam kolesterol ve kan basıncı ile adiponektin konsantrasyonu arasında bir ilişki bulunamamıştır (163).

### **Kardiyovasküler Hastalıklar ile İlişkisi**

Adiponektinin kardiyovasküler hastalıkları önlemede rolü olduğu gösterilmiştir. Adiponektin, aterosklerotik hastalıkta, damar endotelindeki makrofajlarda lipid birikimini, ve köpük hücre oluşumunu azaltır. Ayrıca kollajen ile etkileşerek, endotelial bariyerin sağlamlığında da rol alır. TNF-α gibi çeşitli inflamatuvar uyarılarla endotel hücrelerinin aktivasyonu, monositlerin damar duvarına yapışmasını artırır ve bu yapışma koroner arter hastalığı gelişiminde önemli bir basamaktır. Adiponektin insan aorta endotel hücrelerinde adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu önlediği bildirilmiştir (164,165). Adiponektinin endotelial inflamatuvar yanıtta endojen bir düzenleyici olarak ateroskleroza önlediği düşünülmektedir (163). Adiponektin hasarlı damar duvarının uyarılmış endotel hücrelerinden; endotelial büyüme faktörü, trombosit kökenli büyüme faktörü, temel fibroblast büyüme faktörü gibi çeşitli büyüme faktörlerinin ekspresyonunu, ayrıca düz kas hücre proliferasyonunu ve göçünü baskılar. Bu şekilde de ateroskleroza

önleyici etki gösterir. Koroner arter hastalığında plazma adiponektin seviyesinin azaldığı görülmüştür (163-165).

### **Adiponektin ve İnflamasyon**

Adiponektin TNF- $\alpha$  aktivitesini ve üretimini azaltmaktadır. Adiponektinin antiinflamatuvar aktivitesi, antiinflamatuvar sitokinler olan IL-10 ve IL-1R antagonistinin indüksiyonu ile IL-6 üretiminde bir azalmaya neden olur. Bundan başka, adiponektin endotelial adezyon moleküllerinden ICAM-1'in ve TNF- $\alpha$  veya rezistin tarafından vasküler hücre adhezyon molekülünün indüksiyonunu azaltır. Tüm bu nedenlerle, adiponektin bir antiinflamatuvar model olarak örnek gösterilen moleküllerden biridir (22-24).

### **2.6 Obezite ve Astım**

Epidemiyolojik çalışmalar astım ve obezite prevalansının birlikte arttığını göstermektedir (5). Obezitenin astım semptomlarının şiddeti ile ilişkili olduğu düşünülmüştür, ancak bu ilişkinin nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır (166). Sedanter yaşam şekli, diyet faktörü, sistemik inflamasyon, obeziteyle beraber azalmış göğüs duvarı kompliyansı, insülin direnci, komorbiditeler ve ortak genetik faktörlerin etkili olabileceği öngörülmüştür. Bunun yanında leptin ve adiponektin gibi yağ dokusundan salınan adipokinlerin immun fonksiyonlar üzerine yaptığı değişikliklerin astım ve obezite birlikteliğinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (6-10).

Obezite-astım ilişkisine yönelik obezitenin göğüs duvarı hareketlerinin üzerine etkisi, düşük derece sistemik inflamasyon ve yağ doku kaynaklı proteinlerin serum konsantrasyonundaki değişiklikleri de içine alan bazı hipotezler öne sürülmüştür (11). Obezlerdeki yağ dokusu TNF- $\alpha$ , IL-6 ve C-reaktif protein (CRP) gibi artmış proinflamatuvar proteinlerden sorumludur. Bu sitokinler solunum yolu inflamasyonunda, artmış solunum yolu kontraksiyonu ve glukokortikoid yanıtında rol oynayabilir (12). Bir adipokin olan leptin yağ dokusu artışı ile artar ve proinflamatuvar etkileri vardır (13). Bunun aksine adiponektin yağ dokusu artışı ile azalır ve antiinflamatuvar özellik gösterir (159). Bu etkiler göz önünde bulundurulduğunda adipokinler astım ve obezite ilişkisini açıklayabilir. Bunun

yanında Shore ve ark.(14,15) yaptığı çalışmalarla ekzojen leptin ve adiponektin replasmanının farelerde obeziteden bağımsız olarak allerjik solunum yolu yanıtında rol oynadığını bildirmişlerdir.

## **2.7.Adipokinler ve Allerjik Hastalıklar**

### **2.7.1 Leptin ve Allerjik Hastalıklar**

Enerji regülasyonunda rol oynayan bir hormon olan leptinin serum konsantrasyonu obezite ile birlikte artar. Leptin ve leptin reseptörlerinin ekspresyonu akciğer tarafından yapılır (25). Leptinin proinflamatuvar sistemik etkileri astımla ilişkili olabilir; yağ dokusundan IL-6 ve TNF-alfa üretimini uyarabilir, regülatuar T hücrelerinin fonksiyonunu negatif yönde etkileyebilir, artmış INF-gama üretimi ile Th1 üretimini uyarabilir (26-28). Yapılan invitro çalışmalar leptinin havayolu düz kas hücrelerini etkilememesine rağmen bu hücrelerden vasküler endotelial büyüme faktörü salınımını uyardığını göstermiştir. Vasküler endotelial büyüme faktörü subepitelial neovaskülarizasyonu uyarabilir ve vasküler permeabiliteyi artırabilir, bu da astım için anahtar bir bulgu olarak değerlendirilebilir (29,30).

Yapılan hayvan deneyleri ile leptinin astım için nedensel rol oynadığı desteklenmiştir. Leptin eksikliği oluşturulmuş farelerde ozon maruziyeti sonrası akciğer inflamasyonu olduğu gibi allerjenle teması takiben ekzojen leptin verildiğinde havayolu hiperreaktivitesinde artış görülmüştür (14,167).

İnsan çalışmalarında serum leptin konsantrasyonu ile astım riski arasında bağımsız bir ilişki gösterilmiştir (168-171). Türkiye’de ve Almanya’da yapılan çalışmalarda pozitif, Kore’de yapılan çalışmada negatif bir ilişki saptanmıştır (168,169,172). Pozitif ilişkinin gösterildiği çalışmalarda bu ilişkinin spesifik bir popülasyonu içeren subgruplarda daha güçlü olduğu gözlenmiştir (168-171). Bu gruplar prepubertal erkekler, peripubertal kızlar ve premenapozal kadınları içermektedir. Prepubertal erkeklerin aynı yaş ve ağırlıktaki kız çocuklarına göre serum leptin konsantrasyonu daha düşük bulunmuştur (173). Diğer taraftan peripubertal kız çocukları ve perimenapozal kadınlarda serum leptin konsantrasyonu aynı yaş ve ağırlıktaki erkek çocukları ve erişkin erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur, bunda seks hormonlarının leptin ekspresyonu üzerine olan etkisinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür (13,174).

Tayvan’da yapılan çalışmada serum ortalama leptin seviyesinin allerjik rinit grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (175).

Almanya’da 462 okul çocuğu ile yapılan çalışmada yüksek plazma leptin seviyelerinin artmış astım prevalansı ile ilişkili olduğu, bu ilişkinin non-atopik astımlı hastalarda atopik astımlı hastalara göre daha güçlü olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra yüksek leptin düzeyleri ile ekzema prevalansı ve atopik dermatit semptomları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (169).



Tablo 2.4.Leptin-Astım İlişisini Değerlendiren Çalışmalar

Yazar,Yıl,Ülke	Hasta grubu	Astım-Obezite ilişkisi	Astım-Leptin ilişkisi	Sonuç
Güler,2004,Türkiye (168)	6+3 yaş, 135 hasta, 102 astım	YOK	Erkeklerde daha anlamlı	Atopik astım ile leptin arasında daha güçlü bir ilişki var
Nagel,2009,Almanya (169)	10+2,2 yaş, 462 hasta, 30 astım	YOK	Kızlarda daha anlamlı	Nonatopik astım ile leptin ilişkisi daha anlamlı
Kim,2008,Kore (172)	10+2 yaş, 240 hasta, 186 astım	YOK	Astım ile leptin arasında ilişki bulunmamış	
Jartti,2009,Almanya (176)	1) 3-18 yaş, 3583 hasta, 64astım  2)9-24yaş, 2764 hasta, 101 astım  3)24-39yaş, 2620 hasta, 121 astım	Obezite-astım ilişkisi sadece 24-39 yaş grubunda var	Astım ile leptin arasında ilişki bulunamamış	

### 2.7.2 Adiponektin ve Allerjik Hastalıklar

Adiponektin baskın bir antiinflamatuvar adipokindir. Adiponektin TNF- $\alpha$ , IL-6 ve nükleer faktör kappa-B gibi proinflamatuvar sitokinleri inhibe eder, IL-10 ve IL-1R antagonistleri gibi antiinflamatuvar sitokinleri aktive eder (31-35). Adiponektin ve adiponektin için bilinen tüm reseptörler (Adipo R1, Adipo R2, T-kadherin ve kalretikülün) akciğerdeki birçok farklı hücre tarafından eksprese edilir (180-183). Adiponektin kandan endoteldeki T-kadherin molekülü aracılığı ile alveolar sıvıya aktarılır (36).

Hayvan çalışmalarında ekzojen adiponektinin farelerde allerjenle indüklenen havayolu hiperreaktivitesi gelişimini önlediği görülmüştür (15). Adiponektin farelerde vasküler düz kas proliferasyonunu inhibe eder fakat havayolu düz kas proliferasyonuna etki etmez (30,39).

Bir çalışmada çocukların her birinde ve erişkinlerde serum adiponektin konsantrasyonları ile astım riski arasında VKİ'den bağımsız olarak koruyucu etki saptanmıştır (169,171). Bu çalışmalar peripubertal kızlar ve premenopozal kadınlarda koruyucu etkinin daha güçlü olabileceği yönünde ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermiştir. Diğer taraftan başka bir çalışmada adiponektin ile astım arasında bağımsız bir ilişki gösterilememiştir . Bu çalışmada astım ile serum leptinin adiponektine oranı (adipokinlerin inflamatuvar dengesini yansıtır) arasında da bağımsız bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (176).

Tayvan'da çocuklarda yapılan çalışmada serum adiponektin düzeyi allerjik rinitli grupta kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük saptanmıştır (175).

Almanya'da çocuklarda yapılan çalışmada düşük adiponektin seviyeleri için astım prevalansında anlamlı bir artış görülmemiştir. Lineer regresyon analizinde nonatopik astımlı hastalarda düşük plazma AN seviyeleri saptanmıştır. Düşük adiponektin seviyeleri artmış ekzema ve atopik dermatit semptomları ile ilişkili bulunmuştur (169).

Tablo 2.5.Adiponektin-Astım İlişisini Değerlendiren Çalışmalar

Yazar,Yıl,Ülke	Hasta Grubu	Astım-Obezite ilişkisi	Astım-Adiponektin ilişkisi	Sonuç
Nagel,2009,Almanya (169)	10+2.2 yaş 462 hasta 30 astım	YOK	Düşük adiponektin değeri astım ile ilişkili	Düşük adiponektin düzeyi-astım ilişkisi Anlamlı
Kim,2008,Kore (172)	10+2 yaş 240 hasta 186 astım	YOK	YOK	
Jartti,2009,Finlandiya (176)	1)3-18 yaş, 3583 hasta, 64 astım  2)9-24 yaş, 2764 hasta, 101 astım  3)24-39 yaş, 2620 hasta, 121 astım	VKİ-Astım arasında sadece 24-39 yaş grubunda ilişki var	YOK	

Adipokinlerin özellikle leptinin astım ile ilişkisine yönelik yapılmış çok sayıda çalışma bulunmakla beraber diğer allerjik hastalıklar ile olan ilişkilerine yönelik çalışma sayısı sınırlı kalmıştır.

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (ESOGÜTF) Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Allerji Bilim Dalı polikliniğine başvuran yaşları 8 ay-18 yaş arasında değişen allerjik hastalığı olan 30 erkek, 41 kız, toplam 71 hasta ile aynı yaş grubundan 9 kız, 8 erkek 17 sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 88 çocuk çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastaların 13'ü astım, 24'ü allerjik rinit, 21'i astım ve allerjik rinit, 13'ü atopik dermatit tanısı ile takip edilmekteydi.

Çalışma protokolü için ESOGÜTF Etik Kurul'unun 31 Ekim 2011/28 sayılı kararı ile onay alındı.

Hastalardan başvuru anında öyküleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Ayakkabısız olarak dik pozisyonda standart boy ölçme skalası ile boy, ayakkabısız olacak şekilde bir baskül ile vücut ağırlıkları (VA) ölçüldü. Çocukların BGVA'ları hesaplandı.

Hastalardan başvuruda sabah saatlerinde normal beslenme sonrası toklukta venöz kan örneği alındı. Bu venöz kan örneklerinden hematoloji laboratuvarında *volumeconductivity-scatter* prensibi ile tam kan sayımı, elektrokemilüminesans immunolojik test yöntemi ile serum total IgE ve mikrobiyoloji laboratuvarında ELISA yöntemi ile phadiotop inhalen ve infant tetkikleri çalışıldı. Hastalardan 6 yaş üzerindekiilere SFT ve her hastaya deri prick testi yapıldı.

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri:

- 1-Astımlı hastalar için; öyküsünde tekrarlayan hışıltı, öksürük, göğüs ağrısı, egzersizle indüklenmiş hışıltı, dispne gibi astım semptomları olması ve FEV 1 % 80'in altında veya bronkodilatör sonrası FEV 1'de en az %12'lik artış olması
- 2-Allerjik rinitli hastalar için; öyküsünde burunda tıkanıklık, akıntı, kaşıntı ve hapşırık gibi semptomların olması
- 3-Atopik dermatitli hastalar için; Hanifin ve Rajka kriterlerine göre tanı almış olması
- 4-Atopik hastalar için IgE'nin 100 IU/mL olması
- 4-Nazal polip, adenoid vejetasyon ve anatomik patolojisi olmayan hastalar
- 5-Üst solunum yolu infeksiyonu ve parazitoz olmaması
- 6-Eşlik eden başka bir kronik hastalığının olmaması
- f.Son bir hafta içerisinde beta agonist, anti kolinerjik, teofilin, lökotrien antagonisti, antihistaminik, sistemik ve lokal steroid alınmamış olması

### 3. 1. Phadiatop

Phadiatop (alerji tarama testi) Pharmacia Diagnostics firmasının Unicap 100 adlı cihazı ile hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında florenzimimmünoassay yöntemi ile çalışıldı. Phadiotop alerji tarama testi 4 çeşit miks ve 3 tek spesifik alerjen içermektedir. Bunlar gross (g)x4 (g1-Kokulu yonca [İlkbahar otu], g5-Delice otu [Yemlik çimen], g7-Hasır otu, g12-Çavdar, g13-Sarı darı), tree (t)x4 (t7-Mese ağacı, t8-Kara ağaç, t11-Çınar, t12-Söğüt, t14-Kavak), wheat (w)x1 (w1-Adi tohum, w6- Misk otu [Karadeniz poleni], w9-Sinir otu, w10-Akkaz ayağı, w11- Dikenli Çöven [Kalya otu]), mold (m)x1 (m1-Penicillium notatum, m2-Clodosporium herbarum, m3-Aspergillus fumigates, m6-Alternaria alternate [Alternaria tenius]), ev tozu akarı (e), e1-Kedi epiteli, e2-köpek epiteli, d1-Dermatophagoides pteronyssinus (ev tozu akarı) şeklinde sıralanmaktadır.

### 3. 2. Deri Testi

Bu çalışmada tüm olgulara 32 allerjen (polenler, mantar sporları, ev tozu akarları) kullanılarak prick (delme) yöntemi ile deri testi uygulandı. Deri testlerinde pozitif kontrol olarak histamin (histamin hidroklorit 10mg/mL), negatif kontrol olarak serum fizyolojik kullanıldı. Deri testleri ilgili hekim tarafından uygulandı ve uygulandıktan 15 dakika sonra aynı hekim tarafından değerlendirildi. Negatif kontrolde herhangi bir endurasyon oluşmadığı ve iyi bir histamin yanıtı alındığı durumlarda 3 mm ve üzerinde test pozitif kabul edildi.

### 3. 3. Solunum Fonksiyon Testi

Solunum fonksiyon testi MIR spirolab III (İtalya) adlı spirometre ile yapıldı. İşlem öncesi hastanın kimlik bilgileri, doğum tarihi, yaşı ve boyu spirometrenin bağlı olduğu bilgisayar programına girildi. Testin nasıl yapılacağı hakkında hastaya bilgi verildi. Test hastanın burnu özel sünger destekli mandalla kapatıldıktan sonra zorlu bir inspirasyon sonrası zorlu ekspirasyon manevrası ile spirometrenin okuyucu kısmına üflenerek uygulandı. FVC, FEV1, PEF ve FEF 25-75 değerleri, yaşa ve boya göre beklenenin yüzdesi olarak ifade edildi.

### 3.4. Serum Leptin ve Adiponektin Ölçümü

Her hastadan ve çalışma grubundan başvuru sırasında serum adiponektin ve leptin düzeyi için venöz kan örnekleri antikoagülan içermeyen santrifüj tüplerine alındı. Örnekler + 4° C’de, 3000 rpm’ de 15 dakika santrifüj edildi ve elde edilen serum örnekleri 3 ay -20° C’de saklandı. Serum adiponektin ve leptin düzeyleri için alınan örnekler ESOGÜTF Biyokimya Ana Bilim Dalı Laboratuvarı’nda ELISA yöntemiyle çalışıldı.

Serum Leptin düzeyi ‘‘Diasource Leptin-EASIA kitiyle (Belgium)’’ çalışıldı. Çalışmaya başlamadan önce bütün örnekler oda sıcaklığına getirildi, kuyucuklara 50 kalibratör, kontrol ve hasta örneğinden 50 mikrolitre pipetlendi ve her kuyucuğa anti leptin-HRP konjugatından 100 mikrolitre ve 50 mikrolitre inkübasyon tamponu eklenerek horizontal karıştırıcıda 2 saat oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı. Plate 4 kez yıkandı, yıkama basamağını takiben 15 dakika içinde her kuyucuğa 100 mikrolitre kromojenik solüsyondan pipetlenerek oda sıcaklığında 30 dakika inkübasyona bırakıldı ve her kuyucuğa 200 mikrolitre stop solüsyonu eklendi, 3 saat içinde 450 nm’de absorbansı okutularak sonuçlar hesaplandı ve birimi ng/ml olarak alındı.

Serum adiponektin düzeyi ‘‘Biovendor ELISA kitiyle (Germany)’’ çalışıldı. Çalışmaya başlamadan önce human adiponektin standartları dilüsyon tamponu ile 3 kat, yıkama solüsyonu distile su ile 10 kat ve hasta örnekleri dilüsyon tamponu ile 30 kat dilüe edildi. Dilüe edilmiş standart ve hasta örneklerinden 50 mikrolitre bütün kuyucuklara pipetlendi ve 50 mikrolitre konjugat solüsyonu eklendi. Plate orbital mikroplate karıştırıcıda oda sıcaklığında 2 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası kuyucuklar yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkanarak kurutma kağıdı ile kurulandı. Her kuyucuğa 200 mikrolitre substrat solüsyonu eklendi ve güneş ışığından korumak amacıyla üzeri alüminyum folyo ile kaplandı ve oda sıcaklığında 10-15 dakika inkübasyona bırakıldı. Renk değişimini durdurmak için stop solüsyonu eklendi ve 5-7 dakika içinde 450 nm’de ELISA cihazında okutuldu. Birimi µg/mL olarak alındı ve dilüsyon faktörü 10 olup tüm sonuçlar 10 ile çarpıldı.

### 3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS for Windows 15 paket program (SPSS Inc., Chicago, IL) kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uyumları Shapiro-Wilks ve Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırıldı. Adiponektin ve leptin değerleri normal dağılıma uymuyordu. Karşılaştırmalar için Paired-Samples T testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyon değerlendirmelerinde: normal dağılıma uyan değişkenler için Pearson korelasyon testi, normal dağılıma uymayan değişkenler için Spearman korelasyon testi uygulandı.  $P < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler ortalama  $\pm$  SD (minimum-maksimum) olarak gösterildi.

#### 4-BULGULAR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Allerji Polikliniğinde takip edilmekte olan 71 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 13'ü astım, 24'ü allerjik rinit, 21'i astım ve allerjik rinit, 13'ü atopik dermatit tanıları ile takip edilmekteydi.

Hastaların yaşları 8 ay ile 18 yıl arasında değişmekte olup ortalama  $96 \pm 48$  (8-215) ay idi.

Çalışmaya alınan hastalar ve kontrol grubundaki olgular arasında vücut ağırlığı (VA), boy ve BGVA açısından istatistiksel bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). Hastaların ve sağlıklı olguların BGVA'ları %90 ile %110 arasında idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1.Hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Yaş(ay)	Boy(cm)	VA(kg)	BGVA(%100)
Astım (n=13)	79±49.1	115±25	30±13	98.9±4
A.Rinit (n=24)	127±57.4	130±27	37±17.6	105.8±3.2
Astım+A.Rinit(n=21)	95±55.1	128±23	31±17.4	104.5±4
A.Dermatit (n=13)	48±48.2	110±31	25±17.7	96.2±3.2
Kontrol (n=17)	125±54.6	135±28	38±18	106.3±4
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Tüm hasta grubunun 41'i (%58) kız, 30'u (%42) erkek idi. Gruplar arası cinsiyet dağılımı Tablo 4.2'de verilmiştir.



Tablo 4.2. Hasta gruplarının cinse göre dağılımı

	Astım	A.rinit	Astım+A.rinit	A.dermatit	Kontrol
Kız (n)	13	12	12	9	9
Erkek(n)	5	12	9	4	8

AN ve leptin değerlerinin cinsiyete göre farklı olmadığı görüldü ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3.Cinsiyete göre serum AN ve leptin düzeyleri

	Kız (n=41)	Erkek (n=30)	P
AN( $\mu\text{g/ml}$ )	14.7 $\pm$ 6	13.7 $\pm$ 5.1	>0,05
Leptin( $\text{ng/ml}$ )	2.9 $\pm$ 1.7	2.7 $\pm$ 1.2	>0,05

Hasta ve kontrol grubunda serum AN ve leptin değerlerinin yaş ile ilişkisi değerlendirildiğinde AN ve yaş arasında negatif anlamlı ve leptin ile yaş arasında pozitif anlamlı bir ilişki saptandı ( $p<0,001$ ) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4.Serum AN ve leptinin yaş ile korelasyonu

	Yaş
Adiponektin	
r	-0,457
p	< 0,001
Leptin	
r	0,547
p	< 0,001

Gruplar arasında BGVA değerlerinde istatistiki olarak fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Tüm gruplarda AN değerlerinin BGVA ile korelasyonuna bakıldığında negatif anlamlı bir ilişki saptandı ( $p<0,05$ ). Leptin değerlerinin BGVA ile

korelasyonuna bakıldığında ise pozitif anlamlı bir ilişki saptandı ( $p < 0,05$ ) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Tüm gruplarda leptin ve AN düzeylerinin BGVA ile ilişkisi ( $r$ =korelasyon katsayısı)

	BGVA(%)	
	R	P
AN( $\mu\text{g/ml}$ )	-0.211	<0,05
Leptin( $\text{ng/ml}$ )	0.378	<0,05

Her bir hasta grubu içinde BGVA'nın leptin ve AN ile korelasyonuna bakıldığında astımlı, atopik dermatitli ve sağlıklı çocuk grubunda anlamlı korelasyon olmadığı, a.rinit ve a.rinit+astım grubunda leptinle pozitif korelasyon olduğu saptandı (Tablo 4.6) (Tablo 4.7).

Tablo 4.6.Hasta gruplarında BGVA'nın serum leptin düzeyi ile korelasyonu

LEPTİN	BGVA	
	r	P
Astım	0,12	>0,05
A.rinit	0,41	<b>&lt;0,05</b>
Astım+a.rinit	0,53	<b>&lt;0,05</b>
A.dermatit	0,37	>0,05

Tablo 4.7. Hasta gruplarında BGVA'nın serum AN düzeyi ile korelasyonu

ADİPONEKTİN	BGVA	
	R	P
Astım	0,05	>0,05
A.rinit	-0,178	>0,05
Astım+a.rinit	-0,290	>0,05
A.dermatit	-0,435	>0,05

AN düzeylerinin hasta grupları arasında ve her bir hasta grubunun kontrol grubu ile ve tüm hasta grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılması sonrasında fark olmadığı saptandı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8.Hastaların ve kontrol grubunun serum AN düzeyleri\*

Gruplar	n	AN( $\mu\text{g/ml}$ ) Ortalama $\pm$ SD (min-maks)
Astım	13	14.9 $\pm$ 5.8 (1.2-23.9)
Allerjik Rinit	24	13.3 $\pm$ 4.8 (5.9-22.3)
Astım+A.Rinit	21	14.9 $\pm$ 5.4 (7.7-27.4)
A.Dermatit	13	17.2 $\pm$ 6.1 (5.5-29)
Sağlıklı	17	12.1 $\pm$ 5.9 (5.2-27.7)

\* $p > 0,05$ , tüm gruplar arasında

Atopik dermatitli hasta grubundaki serum leptin değerleri kontrol grubuna göre yüksek saptandı ( $p < 0,05$ ). Diğer hasta grupları kendi arasında ve her bir hasta grubu kontrol grubu ile ve tüm hasta grubu kontrol grubu ile leptin açısından karşılaştırıldığında ise bir fark olmadığı görüldü ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9.Hasta gruplarının ve kontrol grubunun serum leptin düzeyleri\*

Gruplar	n	Leptin( $\text{ng/ml}$ ) Ortalama $\pm$ SD (min-maks)
Astım	13	2.25 $\pm$ 0.3 (1.9-3.1)
A.Rinit	24	2.88 $\pm$ 1.1 (1.9-5.9)
Astım+A.Rinit	21	3.06 $\pm$ 1.6 (1.9-7.4)
A.Dermatit	13	2.35 $\pm$ 0.6 (1.9-4.3)
Kontrol	17	3.47 $\pm$ 2.6 (2.1-13.4)

\* $p < 0,05$ , A.dermatit ile kontrol grubu arasında

Hasta grupları ve kontrol grubu arasında serum total IgE düzeyleri ve eozinofil yüzdeleri incelendiğinde; gruplar arasında serum total IgE düzeyleri açısından bir farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Eozinofil yüzdeleri gruplar arasında karşılaştırıldığında ise a.rinit, astım+a.rinit ve atopik dermatit gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p < 0,05$ ) (Tablo 4.10)

Tablo 4.10.Hastaların ve kontrol grubunun eozinofil yüzdeleri ve IgE değerleri

Gruplar	n	Eozinofil(%) (ortalama±SD) (25p-75p)	p	IgE(IU/mL) (ortalama±SD) (25p-75p)	p
Astım	13	3.13 ± 3.01 (1.2-4.3)	>0,05	163.9±70.7 (24.4-244.2)	>0,05
A.Rinit	24	4.23 ± 4.2 (2-4.8)	< 0,05	246.6±74 (25.4-259.7)	>0.05
Astım+A.Rinit	21	5.16 ± 6.5 (1.4-5.5)	<0,05	216.7±63.2 (9.8-299.6)	>0,05
A.Dermatit	13	3.01 ± 1.3 (1,6-4,5)	<0,05	69.5±27.2 (5-88,8)	>0,05
Kontrol Grubu	17	0.9 ± 0.7 (0.3-1.4)	>0,05	76.1±22.4 (21.6-81.2)	>0,05

Astımlı hasta grubunda serum IgE düzeyi 100 (IU/mL) üzerinde olan 4, a.rinit grubunda 15, astım+a.rinit grubunda 11, a.dermatit grubunda 4 hasta vardı. Yani 34 hasta atopik, 37 hasta non-atopik olarak kabul edildi. Atopik hastaların serum AN ve leptin seviyeleri ile atopik olmayan hastaların sonuçları arasında fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11.Atopik ve non-atopik hastalarda serum AN ve leptin düzeyleri

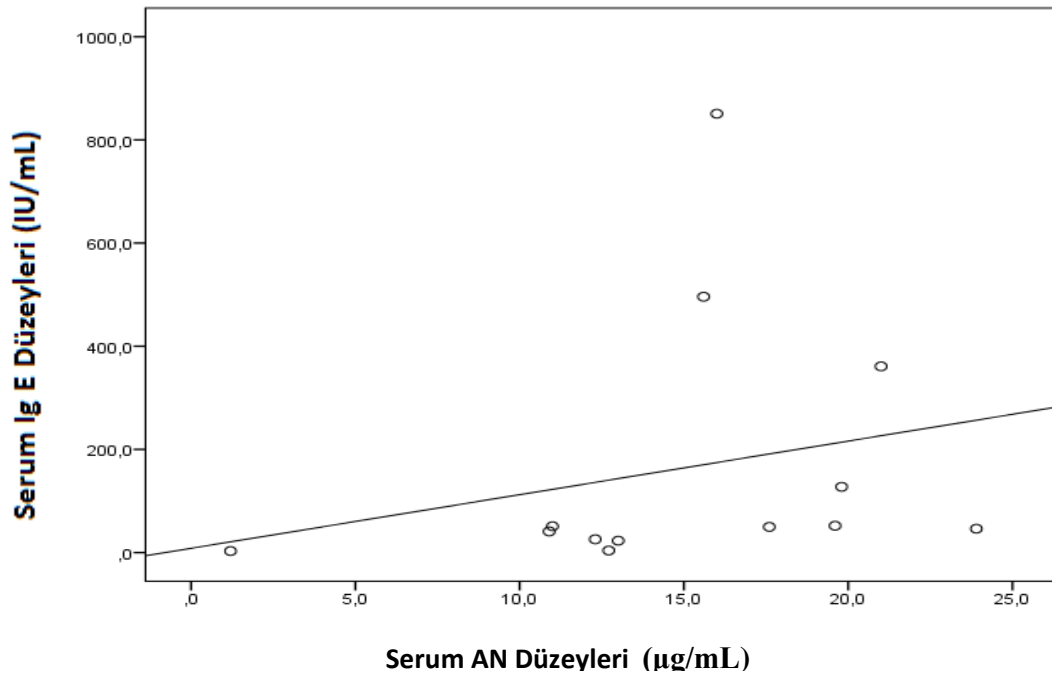
	Atopik hastalar (n=34)	Non-atopik hastalar (n=37)	p
AN( $\mu$ g/ml)	13.5 ±3	12,7 ±4	>0,05
Leptin(ng/ml)	2,3 ±1,5	2,8 ±1,2	>0,05

Tüm gruplarda serum AN ve leptin düzeyleri ile serum total IgE düzeyleri ve eozinofil yüzdesi arasında bir korelasyon yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12.Serum AN ve leptin düzeylerinin atopi belirteçleri ile korelasyonu (r=korelasyon katsayısı)

		Eozinofil (%)	Serum Total Ig E (IU/mL)
Adiponektin	r	0,187	0,112
	p	>0,05	>0,05
Leptin	r	-0,104	-0,039
	p	>0,05	>0,05

Her bir grubun kendi içinde serum AN ve leptin düzeylerinin eozinofil yüzdesi ile korelasyon göstermediği saptandı ( $p>0,05$ ). Serum AN ve leptin düzeylerinin serum total IgE düzeyleri ile korelasyonu değerlendirildiğinde ise sadece astımlı hasta grubunda AN ile IgE arasında pozitif bir korelasyon saptandı ( $r=0,312$ ) ( $p=0,044$ ) (Şekil 4.1). Diğer gruplarda anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).



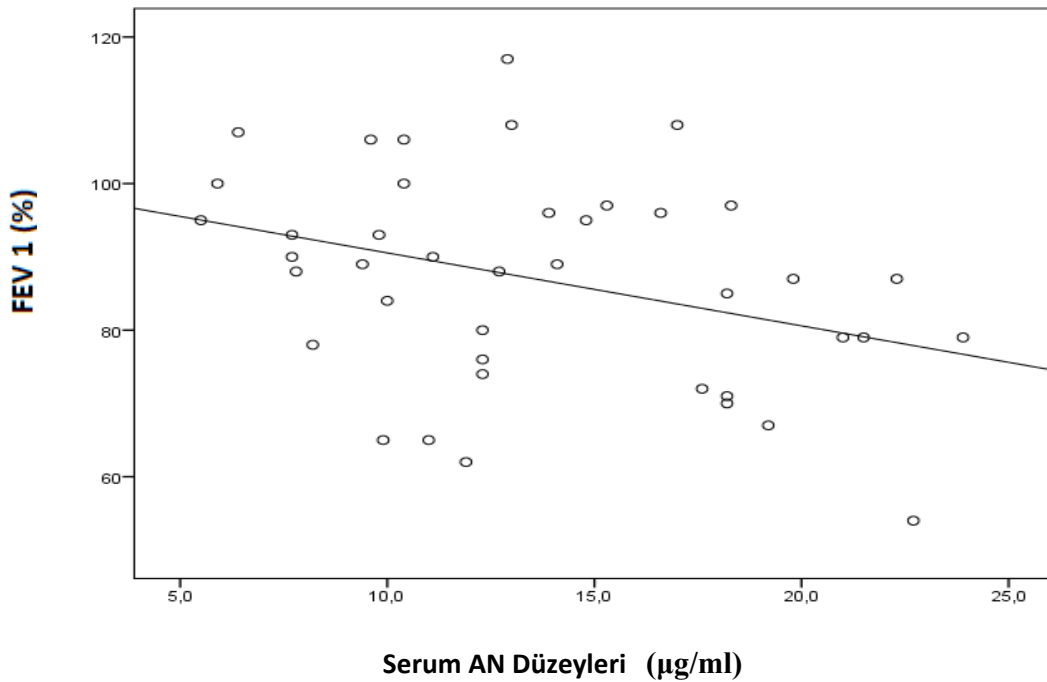
Şekil 4.1.Astımlı hastalarda adiponektin ve IgE ilişkisi

Çalışmaya alınan hastaların 39 tanesine SFT yapıldı ve bu hastaların 20 tanesinde FEV1 değeri %80'in altındaydı. Tüm SFT yapılan hastalarda SFT

parametrelerinin AN ve leptin ile ilişkisi değerlendirildiğinde sadece AN ile FEV1 arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu ( $p=0,048$ ) (Tablo 4.13) (Şekil 4.13).

Tablo 4.13. Tüm hasta grubunda serum AN ve leptin düzeylerinin SFT ile korelasyonu

		FVC(%)	FEV1(%)	FEV1/FVC	PEF (%)
Adiponektin	r	-0,237	-0,311	-0,169	-0,137
	p	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
Leptin	r	0,149	0,093	0,138	-0,131
	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05



Şekil 4.2. Adiponektin ile FEV 1 İlişkisi

Tüm hastaların 25 tanesinde phadiotop infant pozitif, 23 tanesinde phadiotop inhalen pozitif saptandı. Tüm gruplarda AN ve leptin değerlerinin phadiotop inhalen

ve phadiotop infant ile korelasyonunun olmadığı saptandı ( $p>0.05$ ). Bunun yanısıra phadiotop inhalen ve phadiotop infant pozitif hastalar ile kontrol grubu arasında serum AN ve leptin değerleri karşılaştırıldığında fark olmadığı saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Tüm hasta grubunda phadiotop inhalenve infant pozitif olanlar ile kontrol grubu arasında serum AN ve leptin düzeylerinin karşılaştırılması

	AN( $\mu\text{g/ml}$ ) Ortalama $\pm$ SD	p	Leptin( $\text{ng/ml}$ ) Ortalama $\pm$ SD	P
Phadiotop infant pozitif (n=25)	13,68 $\pm$ 4,81	>0,05	2,96 $\pm$ 1,52	>0,05
Phadiotop inhalen pozitif (n=23)	13,68 $\pm$ 4,81	>0,05	3,18 $\pm$ 1,71	>0,05
Kontrol Grubu (n=17)	12,11 $\pm$ 5,97		3,47 $\pm$ 2,62	

Astımlı hasta grubunda 4, a.rinitli hasta grubunda 16, astım+a.rinitli hasta grubunda 14 ve a.dermatitli hasta grubunda 6 olmak üzere toplam 40 hastanın cilt testi pozitifdi ve 31 hastanın cilt testi negatifdi. Tüm hasta grubunda cilt testi pozitif ve negatif olanlar arasında serum AN ve leptin düzeyleri karşılaştırıldığında fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

## 5.TARTIŞMA

Ekzema, rinit ve astım çocukluk çağının major allerjik hastalıklarıdır ve birliktelikleri gözlenmektedir (3). Dünya çapında çocuklarda astım ve allerjik hastalıkların prevalansının artışı etyolojiye yönelik yapılan çalışmaların sayısında artışa neden olmuştur.

Atopi, sık karşılaşılan çevresel aeroallerjenlere karşı aşırı miktarda IgE sentezlenmesine yatkınlık olarak tanımlanmaktadır. Astım; birçok hücre ve hücre bileşeninin rol oynadığı kronik ve inflamatuvar bir hava yolu hastalığıdır. Allerjik rinit burun mukozasının inflamasyonu, atopik dermatit de cilt dokusunun inflamasyonu ile seyreden allerjik hastalıklardır. Bu hastalıklar için bilinen en önemli risk faktörü atopidir. Epidemiyolojik çalışmalarla astım ve obezite prevalansının birlikte artışına dikkat çekilmiştir (5). Astımın kronik inflamasyonla karakterize bir hastalık olduğu bilinmektedir. Diğer taraftan obezitenin de inflamatuvar bir durum olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (177). Yağ dokusu sadece enerji depolamaz; birçok patolojik olayın gelişiminde önemli bir rol oynayan proinflamatuvar ve antiinflamatuvar faktörler üretir ve salgılar. Obezite ve obeziteyle ilişkili insülin direnci, aterosklerozis gibi durumların kronik inflamatuvar süreçler olduğu gösterilmiştir (178). Obezite astım ilişkisinin temel mekanizması hala bilinmemekle beraber immunolojik olaylar üzerinde yoğunlaşmaktadır ve immunolojik yolda yağ doku kaynaklı proinflamatuvar adipositokin leptinin ve antiinflamatuvar adipositokin adiponektinin rol oynayabileceği düşünülmektedir (6-10).

Çalışmamızda allerjik hastalıklardaki AN ve leptin düzeyleri ve bu adipokinlerin atopi ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Leptin eksikliği olan insanlarda immun sistemde değişiklikler olduğu rapor edilmiştir (183). Lord ve ark.(184) T lenfositlerden sitokin salınımında leptinin majör bir rolü olduğunu belirtmişlerdir. Leptin, IL-2 ve INF-gama üretimini artırırken IL-4 seviyelerini düşürür, Th1/Th2 dengesinde önemli bir rol oynayabilir. Monositlerden ve makrofajlardan sitokin salınımını düzenler (26,185). Leptin trakea epitel hücrelerinin, akciğer skuamöz hücrelerinin, embriyonik ve pankreatik hücrelerin proliferasyonunu uyarır (186,187).



Çalışmamızda atopik dermatitli hasta grubundaki serum leptin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptandı ( $p<0,05$ ). Diğer hasta gruplarında bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). Önceki bazı çalışmalarda yüksek plazma leptin seviyelerinin artmış astım prevalansı ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (168,188). Nagel ve ark.(169) çalışmalarında yüksek plazma leptin seviyelerinin özellikle kızlarda non-atopik astımlı hasta grubunda atopik astımlı gruba göre daha güçlü bir ilişkisinin olduğunu, plazma leptin seviyesi ile ekzema ve rinikonjonktivit arasında bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Güler ve ark.(168) çalışmalarında atopik astımlı erkek hastalarda serum leptin düzeyinin non-atopik ve sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda atopik ve non-atopik hastaların serum leptin düzeyleri farklı değildi ( $p>0,05$ ). Fakat önceki çalışmalardan farklı olarak atopik dermatitli hasta grubunda serum leptin seviyeleri kontrol grubuna göre yüksekti.

Atopik dermatit patogenezi halen yeterince aydınlatılmamış olmakla birlikte IgE ile oluşan tip I reaksiyonların ve T hücreleri ile oluşan tip IV reaksiyonların patogenetik rol oynadığı ileri sürülmektedir (112). Leptinin T lenfositler üzerine olan etkileri ve atopik dermatit patogenezinde T hücrelerinin oynadığı rol arasında büyük bir benzerlik dikkat çekmektedir. Başka bir çalışmada atopik dermatitli çocuklar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum leptin seviyelerinin yüksek olduğu ve özellikle serum leptin seviyelerinin IgE ilişkili atopik dermatitte arttığı bildirilmiştir (189-191). Fakat çalışmamızda atopik dermatitli hasta grubumuzun ortalama serum total IgE düzeyleri diğer hasta gruplarına göre daha düşük bulundu. Leptinin invitro IgE üretimi üzerine etkisi incelendiğinde kontrol grubundan ve IgE ilişkili atopik dermatitli hastalardan alınan periferik kan mononükleer hücrelerinin rekombinan leptin ile 12 gün kültüre edilmesi sonrasında her iki grubun IgE ve IgG4 üretiminin inhibe olduğu ve bu inhibisyonun antileptin antikora geri döndüğü gözlenmiştir (192). Bu çalışma ile leptinin IgE üretimi üzerine negatif etkisi olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda atopik dermatitli hasta grubunda IgE değerleri düşük, leptin düzeyleri yüksekti. Fakat leptin ile IgE arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı ( $p>0,05$ ). Çalışmamızda serum leptin düzeylerinin BGVA ile pozitif korelasyon gösterdiği saptandı ( $p<0,05$ ). A.dermatitli hasta grubundaki serum leptin yüksekliğin yağ dokusu kaynaklı olduğu düşünülebilir. Fakat bu grupta serum leptin düzeylerinin BGVA ile anlamlı bir

korelasyonu yoktu ( $p>0,05$ ). A.dermatitli hastalarda serum leptin yüksekliğinin sebebini bu çalışma modeli ile açıklamak mümkün olmamıştır.

Çalışmamızda leptin düzeyleri ile astım ve allerjik rinit arasında bir ilişki gösterilmedi. Bir çalışmada 97 non-astmatik allerjik rinitli hastada kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek leptin düzeyleri bulunmuş ve yüksek leptin düzeylerinin allerjik rinitin semptomlarının ağır seyretmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (175). Bu sonucun aksine bazı deneysel çalışmalar yüksek leptin seviyelerinin allerjik hastalıklara karşı koruyucu olduğunu ileri sürmüşlerdir. Fakat insanlarda leptinin T hücreleri üzerine olan etkisi aydınlatılamamıştır. Farelerde yapılan deneysel çalışmalarda leptinin hem allerjik duyarlılığı artırdığı hem de allerjik olaylarla arttığı saptanmıştır (14). Bizim çalışmamız bu sonucu yalnızca atopik dermatit grubu için destekler niteliktedir.

Çalışmamızda leptinin Ig E ve phadiotoplarla korelasyonu gösterilemedi. Ayrıca cilt testi pozitif olan hastalarla negatif olan hastalarda leptin düzeyleri farklı değildi. İnsan eozinofillerinin leptin yüzey reseptörlerinde bulunduğu ve leptinin direk eozinofilleri aktive ettiği ve apoptozisi engellediği gösterilmiştir (193). Fakat allerjik hastalarda pek çok araştırmada bizim çalışmamızda olduğu gibi leptin ile eozinofil arasında anlamlı bir korelasyon görülmemiştir (168,172) Kim ve ark.(172)'nın yaptıkları çalışma serum leptin seviyeleri ile FEV1 ve FEF 25-75% arasında negatif bir ilişki vardı bunun da leptinin inflamasyon ve akciğer gelişimi üzerine olan etkilerinden kaynaklanabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda leptin SFT parametreleri ile ilişkili değildi ( $p>0,05$ ).

AN'in yağ doku kaynaklı olması ve antiinflamatuvar etkileri göz önünde bulundurularak obezite ve astım birlikteliğinde rol oynayabileceği düşünülmüştür. AN'in antiinflamatuvar etkisi ilk kez obeziteyle ilişkisi araştırılırken ortaya çıkmıştır. AN esas olarak yağ dokusundan salınan bir sitokindir. Buna rağmen düşük derecede kronik inflamatuvar sürecin eşlik ettiği bildirilen obezitede ve obeziteye eşlik eden aterosklerozis, insülin direnci, tip 2 diabet gibi durumlarda serum AN düzeyinin sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu saptanmıştır (194,195). AN'nin ADIPOR1 aracılığı ile TNF-alfa ve IFN-gama sentezini baskıladığı saptanmıştır (196). Bu bilgilerden AN'nin inflamasyon ve immün cevapta baskılayıcı yani antiinflamatuvar rol oynadığı anlaşılmaktadır.

AN mRNA ekspresyonunun obezite ile azaldığı, kilo kaybı ile arttığı ve AN düzeylerinin vücut kitle indeksi (VKİ) ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (197,198). Bizim çalışmamızda da AN düzeylerinin BGVA ile ters orantılı olduğu saptanmıştır.

Gruplar arasında AN düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Başka bir çalışmada düşük AN ile non-atopik astım arasında atopik astıma göre daha güçlü bir ilişki bulunmuş, rinokonjonktivit ve saman nezlesi ile bir ilişki gösterilmemiş, düşük AN düzeyleri ile artmış atopik dermatit prevalansı arasında bir ilişki gösterilmiştir (169). Obezite, adipokinler ve astım ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada AN ve astım arasında bir ilişki bulunmamıştır (176). Atopik ve non-atopik astımlı hasta gruplarından oluşan bir çalışmada yine AN ile bir ilişki gösterilmemiştir. Allerjik rinit ve adipokinlerin ilişkisinin değerlendirildiği çalışmada ise nazal semptom skorlaması ve AN arasında negatif bir korelasyon gösterilmiştir (175). Bizim çalışmamızda atopik ve non-atopik hasta gruplarındaki AN düzeyleri farklı değildi. Atopik hastalık hikayesi olan annelerden doğum esnasında alınan kord kanlarındaki AN seviyeleri ile infantların yaşamın ilk iki yılında astım veya akut bronşiolit geçirme oranlarının ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Adiponektinin antiinflamatuvar etkisi ile INF-gama üretimini baskıladığı ve INF-gama artışının allerjik hastalık gelişimi için risk oluşturduğu bilinmektedir. Azalmış AN ile artmış INF-gamanın bu infantlarda artmış hava yolu duyarlılığına yol açabileceği düşünülmüştür (190).

Yapılan çalışmalarda AN ve allerjik hastalıklar arasında bir ilişki gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda da astımlı hastalarda serum AN düzeyleri kontrol grubu ve diğer hasta gruplarından farklı değildi.

Atopi belirteçleri ile AN ilişkisine bakıldığında astımlı hasta grubunda AN ile IgE arasında pozitif bir korelasyon bulundu. Eozinofil yüzdesi, phadiotop inhalen, phadiotop infant ve cilt testi arasında bir korelasyon bulunmadı. Farelerle yapılan bir çalışmada AN verilmesi sonrasında IgE seviyelerinde yükselme saptanmıştır (15). Bizim çalışmamızda da yüksek AN seviyeleri yüksek IgE seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur.

Çalışmamızda serum fonksiyon testi yapılan hastalarda sadece FEV<sub>1</sub> AN ile negatif bir korelasyon gösterdi. Bir çalışmada AN'in havayolu düz kas hücreleri tarafından etkilenen ve küçük hava yolu fonksiyonlarını gösteren FEF<sub>25-75%</sub> ile pozitif korelasyonu gösterilmiştir (172).

Düşük molekül ağırlıklı AN'in antiinflamatuvar, yüksek molekül ağırlıklı AN'in proinflamatuvar rol oynadığı saptanmıştır (199). AN'in antiinflamatuvar ve proinflamatuvar etkileri havayolu inflamasyonunu etkileyerek akciğer fizyolojisini değiştirebilir. Bizim çalışmamızda AN ile FEV 1 arasında negatif bir korelasyon bulundu. FEV 1 ile AN arasında negatif korelasyon bulunması, AN'in bu hastalarda bronş inflamasyonu ile ilişkili olmadığını veya başka bir rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda a.dermatitli hasta grubunda serum leptin seviyelerinin kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Fakat leptinin tüm hasta grubunda atopi belirteçleri ile bir korelasyonun olmaması ve atopik ile non-atopik hastalar arasında serum leptin düzeyleri açısından fark saptanmamış olması nedeni ile leptinin başka mekanizmalar ile a.dermatit etyopatogenezinde rol oynadığı düşünülebilir. Astımlı hasta grubunda AN artışının IgE artışı ile pozitif korelasyon göstermesi atopi ile ilişkili olabileceğini göstermekle beraber atopik hastalarla non-atopik hastalar arasında AN seviyelerinde fark yoktu ve AN ile diğer atopi belirteçleri arasında bir korelasyon saptanmadı. Bu sonuçlarla leptin ve AN düzeylerinin atopi ile ilişkili olmadığı söylenebilir. AN ile FEV 1 arasındaki pozitif korelasyon ise AN'in solunum fonksiyonlarını etkileyebileceğini düşündürmektedir.

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

13 astım, 24 allerjik rinit, 13 atopik dermatit ile 21 allerjik rinit ve astım tanısı ile takip edilen 71 hastanın başvuru esnasında tam kan sayımında eozinofil yüzdesi, serum total IgE, serum AN ve leptin düzeyleri ve phadiotop infant ve inhalen çalışıldı. Her hastaya deri prick testi ile 6 yaş üstündeki hastalara (39 hasta) SFT yapıldı, vücut ağırlıkları tartıldı, boy ölçümü yapıldı, BGVA hesaplandı.

Çalışma sonrası elde edilen sonuçlar;

1. AN düzeylerinin hasta grupları arasında ve her bir hasta grubunun kontrol grubu ile ve tüm hasta grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılması sonrasında fark olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ).
2. Atopik dermatitli hasta grubunda serum leptin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptandı ( $p<0,05$ ).
3. Serum leptin düzeyleri ile atopi belirteçleri (kan eozinofil yüzdesi, serum total IgE, phadiotop infant, phadiotop inhalen) arasında bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).
4. Cilt testi pozitif ve negatif olan hastalar arasında leptin düzeylerinde fark yoktu ( $p>0,05$ ).
5. Solunum fonksiyon testi yapılan hastalarda serum leptin düzeyleri ile SFT parametreleri (FEV1, FVC, FEV1/FVC, PEF) arasında korelasyon bulunmadı ( $r=0,093, 0,149, 0,138, -0,131$ , hepsi için  $p>0,05$ ).
6. Astımlı hasta grubunda serum AN düzeyleri ile serum total IgE düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı ( $r=0,130, p<0,05$ ).
7. Serum AN düzeyleri ile SFT parametrelerinden sadece FEV 1 ile negatif bir korelasyon saptandı ( $r=-0,311, p=0,048$ ).
8. Serum AN ve leptin düzeylerinin cinsiyete göre farklı olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ).
9. Serum AN düzeyinin BGVA ile negatif ( $r=-0,211, p<0,05$ ) , serum leptin düzeyinin BGVA ile pozitif korelasyon ( $r=0,378, p<0,05$ ) gösterdiği saptandı.

10. A.Rinit ve astım+a.rinitli hasta gruplarında serum leptin düzeylerinin BGVA ile pozitif korelasyon gösterdiği saptandı (her iki grup için, sırasıyla  $r=0,41, r=0,53, p<0,05$ )
11. Ig E düzeyi yüksek olan hastalarla olmayanlar arasında serum AN ve leptin düzeyleri arasında fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Çalışmamızda allerjik hastalıklardan sadece a.dermatit grubunda serum leptin düzeyleri yüksek bulundu. AN düzeyi allerjik hastalıklarda farklı değildi. Serum leptin düzeyleri çalışmada araştırılan atopi belirteçleri ile ilişkili değildi. AN düzeyleri allerjik hastalıklarda değişmemiştir. Ancak AN düzeyinin Ig E ile pozitif, FEV 1 ile negatif ilişki göstermesi bize AN düzeyinin bronş inflamasyonu ile ilişkisi olabileceğini düşündürmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Spergel JM. Atopic march: link to upper airways. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005;5:17-21.
2. Kalyoncu AF, Demir AU, Özçakar B, Bozkurt B, Artvinli M. Asthma and allergy in Turkish university students: Two cross-sectional surveys 5 years apart. *Allergol Immunopathol.* 2001;29:264-71.
3. Viinanen A, Munhbayarlah S, Zevgee T, Narantsetseg L, Naidansuren TS, Koskenvuo M, Helenius H, Terho EO. Prevalence of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and allergic sensitization in Mongolia. *Allergy.* 2005;60:1370-7.
4. Global Initiative for Asthma(GINA): Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2006.
5. Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:897–909.
6. Shore SA. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:1087–1093.
7. Litonjua AA, Gold DR. Asthma and obesity: common early-life influences in the inception of disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:1075–1084.
8. Van Veen IH, Ten Brinke A, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Airway inflammation in obese and nonobese patients with difficult-to-treat asthma. *Allergy.* 2008; 63:570–74.
9. Husemoen LL, Glumer C, Lau C, Pisinger C, Mørch LS, Linneberg A. Association of obesity and insulin resistance with asthma and aeroallergen sensitization. *Allergy.* 2008; 63:575–82.

10. Marcos L, Arnedo Pena A, Busquets-Monge R, Morales Sua´ rez-Varela M, Garcı´a de Andoin N, Batlles- Garrido J et al. How the presence of rhinoconjunctivitis and the severity of asthma modify the relationship between obesity and asthma in children 6–7 years old. *Clin Exp Allergy*. 2008 ; May 3.
11. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:112-9.
12. Sutherland ER, Goleva E, Strand M, Beuther DA, Leung DY. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:682-7.
13. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, Heymsfield SB, Gallagher D, Chu F, et al. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:3424-7.
14. 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: 103–9.
15. 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: 389–95.
16. M.D.Klok, S.Jacobsdottir and M.L.Drent. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in human: a review. *Obes*. 2007; Jan;8(1):21-34.
17. Fantuzzi, G. and Faggioni, R., Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol*. 2000;68(4):437-46.
18. La Cava, A, Alviggi C, and Matarese G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med*. 2004;82(1): 4-11.



19. Farooqi I.S, Matarese G, Lord G.M, Keogh J.M, Lawrence E, Agwu C, Sanna V, Jebb S.A, Perna F, Fontana S, Lechler R.I, DePaoli A.M, and O'Rahilly S, Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest.*2002;110(8): 1093-1103.
20. Bruno A, Pace E, Chanez P, Gras D, Vachier I, Chiappara G, La Guardia M, Gerbino S, Profita M, Gjomarkaj M. Leptin and leptin receptor expression in asthma. *J Allergy Clin Immunol.*2009;124: 230–37.
21. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ, Klein AS, Bulkley GB, Bao C, Noble PW, Lane MD, Diehl AM. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J.*1998; 12: 57– 65.
22. Taleb S, Herbin O, Ait-Oufella H, Verreth W, Gourdy P, Barateau V, Merval R, Esposito B, Clement K, Holvoet P, Tedgui A, Mallat Z. Defective leptin/leptin receptor signaling improves regulatory T cell immune response and protects mice from atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*2007; 27: 2691–98.
23. Matarese G, La Cava A, Sanna V, Lord GM, Lechler RI, Fontana S, Zappacosta S. Balancing susceptibility to infection and autoimmunity: a role for leptin? *Trends Immunol.*2002; 23: 182–87.
24. Nair P, Radford K, Fanat A, Janssen LJ, Peters-Golden M, Cox PG. The effects of leptin on airway smooth muscle responses. *Am J Respir Cell Mol Biol.*2008; 39: 475–81.
25. Shin JH, Kim JH, Lee WY, Shim JY. The expression of adiponectin receptors and the effects of adiponectin and leptin on airway smooth muscle cells. *Yonsei Med J.*2008; 49: 804–10.

26. Small CJ, Bloom SR. Gut hormones and the control of appetite. *Trends Endocrinol Metab.* 2004;15(6) 259-63.
27. Funahashi T, Nakamura T, Shimomura I, Maeda K, Kuriyama H, Takahashi M, Arita Y, Kihara S, Matsuzawa Y. Role of adipocytokines on the pathogenesis of atherosclerosis in visceral obesity. *International Med.* 1999; 38, 202–06.
28. Kappes A, Loffler G. Influences of ionomycin, dibutyryl-cycloAMP and tumour necrosis factor-alpha on intracellular amount and secretion of apM1 in differentiating primary human preadipocytes. *Horm Metab Res.* 2000;32(11- 12): 548-54.
29. Kumada, M., Kihara, S., Ouchi, N., Kobayashi, H., Okamoto, Y., Ohashi, K., Maeda, K., Nagaretani, H., Kishida, K., Maeda, N., Nagasawa, A., Funahashi, T., and Matsuzawa, Y. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation.* 2004. 109(17):2046-9.
30. Kawanami D, Maemura K, Takeda N, Harada T, Nojiri T, Imai Y, Manabe I, Utsunomiya K, Nagai R. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004. 314(2):415-9.
31. Ajuwon KM, Spurlock ME. Adiponectin inhibits LPS-induced NF-kappa\_B activation and IL-6 production and increases PPAR expression in adipocytes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*2005; 288: 1220– 25.
32. Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H, Yasuda T, Noguchi H, Seike M, Yoshimatsu H. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-Ay obese mice. *Hepatology.*2004; 40: 177– 184.

33. Wulster-Radcliffe MC, Ajuwon KM, Wang J, Christian JA, Spurlock ME. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.*2004; 316: 924–29.
34. 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: 630–35.
35. Hug C, Wang J, Ahmad NS, Bogan JS, Tsao TS, Lodish HF. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci USA.*2004; 101: 10308–10313.
36. Miller M, Cho JY, Pham A, Ramsdell J, Broide DH. Adiponectin and functional adiponectin receptor 1 are expressed by airway epithelial cells in chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol.*2009; 182: 684–91.
37. Takemura Y, Ouchi N, Shibata R, Aprahamian T, Kirber MT, Summer RS, Kihara S, Walsh K. Adiponectin modulates inflammatory reactions via calreticulin receptor-dependent clearance of early apoptotic bodies. *J Clin Invest.* 2007;117: 375–86.
38. Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kawamoto S, Kubota N, Kubota T, Ito Y, Kamon J, Tsuchida A, Kumagai K, Kozono H, Hada Y, Ogata H, Tokuyama K, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Awazawa M, Takamoto I, Froguel P, Hara K, Tobe K, Nagai R, Ueki K, Kadowaki T. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med.*2007; 13: 332–39.
39. Medoff BD, Okamoto Y, Leyton P, Weng M, Sandall BP, Raheer MJ, Kihara S, Bloch KD, Libby P, Luster AD. Adiponectin-deficiency increases allergic airway inflammation and pulmonary vascular remodeling. *Am J Respir Cell Mol Biol.*2009; 41: 397–406.

40. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59:469-78.
41. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368:733-43.
42. Ones U, Akçay A, Tamay Z, Güler N, Zencir M. Rising trend of asthma prevalence among Turkish schoolchildren (ISAAC phases I and III). *Allergy*. 2006; 61: 1448–53.
43. Civelek E, Cakır B, Boz AB, Yuksel H, Orhan F, Uner A, Sekerel BE. Extent and Burden of Allergic Diseases in Elementary Schoolchildren: A National Multicenter Study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010; 20(4): 280-88.
44. Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HA. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Pediatr. Allergy Immunol*. 1997; 61:176
45. Tamay Z, Akçay A, Ones U, Güler N, Kiliç G, Zencir M. Prevalence and risk factors for allergic rhinitis in primary school children. *International Journal of Pediatric*. 2007;71, 463-71.
46. Kuyucu S, Saraçlar Y, Tuncer A, Geyik PÖ, Adalıoğlu G, Akpınarlı A, Şekerel BE, Sümbüloğlu V. Epidemiologic characteristics of rhinitis of in Turkish Children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17; 269-77.
47. Selcuk ZT, Demir AU, Tabakoğlu E, Çağlar T. Prevalence of asthma and allergic diseases in primary school children in Edirne, Turkey, two surveys 10 years apart. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21:711-17.

48. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic Rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108: 147-334.
49. Wahn U, von Mutius E. Childhood risk factors for atopy and the importance of early intervention. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:567-74.
50. Ricci G, Patrizzi A, Baldi E, Menna G, Tabanalelli M. Long term follow up of atopic dermatitis: retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:765-71.
51. Peroni DG, Piacentini GL, Alfonsi L, Zerman L, Di Blasi P, Visona G, Nottegar F, Boner AL. Rhinitis in pre-school children: prevalence, association with allergic diseases and risk factors. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(10):1349-54.
52. Nowacki Z, Neuberg J, Strzatka K, et al. Is prediction of the allergic march possible on the basis of nasal cytology? *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2010;78,4:263-70.
53. Mısırlıoğlu ED, Cengizlier R. Skin prick test results of child patients diagnosed as bronchial asthma. *Allergol Immunopathol*. 2007;35;21-24.
54. Tomac N, Saraclar Y. Astım epidemiyolojisi. *Klinik Çocuk Forumu Pediatrik Allerji Özel Sayısı*. 2003; 3: 6-16.
55. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 2001; 27: 313-14.
56. Plomin R, Owen MJ, McGuffin P. The genetic basis of complex human behaviors. *Science*. 1994;264: 1733-39.

57. Boushey HA, Cory DB, Fahy IV. Asthma. Murray JF, Nadel JA, (eds). In:Textbook of respiratory Medicine. WB Saunders Company, Philadelphia. 2000;1247-89.
58. Edfords- Lubs ML. Allergy in 7000 twin pairs. Acta allergol. 1971;26:249-85.
59. Wright AL. The epidemiology of the atopic child: Who is at risk factor what? J Allergy Clin Immunol. 2004; 113: 2-7.
60. To T, Vydykhan TN, Dell S, Taasoudji M, Haris JK. Is obesity associated with asthma in young children? J. Pediatr. 2004; 144: 146-47.
61. Camelo Nunes IC, Sole D, Naspitz CK. Risk factors and clinical evolution of asthma in children. J Pediatr. 1997; 73: 151-60.
62. Bavbek S. Astım epidemiyolojisi ve risk faktorleri, Anlar YF, Kalaycı O.Astımda immunopatolojik mekanizmalar. T Klin Allerji-Astım. 2000; 2: 57-72.
63. Lundback B. Epidemiology of rhinitis and asthma. Clin Exp Allergy 1998; 28: 3-10.
64. Svanes C, Jarvis D, Chinn S, Burney P. Childhood environment and adult atopy: Results from the European Community Respiratory Health Survey. J Allergy Clin Immunol. 1999; 103: 415-20.
65. Scrinho ES, Scrinho S, Ferreira OS, Brito WP, Filho AS, Cartaxo CG. Risk factors for childhood asthma in Fernando de Noronha: a case control study. J Pediatr. 1995; 71: 270-72.
66. Nafstad P, Magnus P, Jaakkola JJK. Risk of childhood asthma and allergic rhinitis in relation to pregnancy complication. J Allergy Clin Immunol. 2000;106:867-73.

67. Xu B, Pekkanen J, Hartikainen HL, Jarvelin MR. Caeseran section and risk of asthma and allergy in adulthood. *J Allergy Clin. Immunol.* 2001;107:732-33.
68. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R, Mode of delivery and risk of asthma and allergic disease. *J Allergy Clin. Immunol.* 2001;109:800-02.
69. Von Mutius E, Nicolai T, Martinez FD. Prematurity as a risk factor for asthma in preadolescent children. *J Pediatr.* 1993;123:223.
70. Martinez FD, Wright AL, Holberg CJ, Morgan WJ, Taussig LM. et al. Maternal age as a risk factor for wheezing lower respiratory illnesses in the first year life. *Am J Epidemiol.* 1992;136:1258-68.
71. Jaakkola J, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy, fetal development and childhood asthma. *Am J Public Health.* 2004; 94: 136-140.
72. Chererhes-Panta P, Popa M, Iacob D, Mureson M, Dumitrascu D, Ichim G, Mirestean I, Nanulescu MV In Process Citation. *Pneumologia.* 2003; 52:134-40.
73. Child F, Lenney W, Clayton S, Daviess S, Jones PW, Alldersea JE, Strange RC, Fryer AA. The association of maternal but not paternal genetic variation in GSTP1 with asthma phenotypes in children. *Respir Med.* 2003; 97: 1247-56.
74. Sly RM. Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999; 82: 233-48.
75. Nimmagadda SR, Evans R. Allerji: Etiology and epidemiology. *Pediatr.* 1999;20: 111-15.
76. Ehrlich RI, Du Toit D, Jordaan E, Zwarenstein M, Potter P, Volmink JA, Weinberg E. Risk factors for childhood asthma and wheezing: Importance of maternal and household smoking. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154: 681-88.

77. Hu FB, Persky V, Flay BR, Zelli A, Cooksey J, Richardson J. Prevalence of asthma and wheezing in public schoolchildren: association with maternal smoking during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997; 79:80-84.
78. Sears MR, Holdaway MD, Flannery EM, Herbison GP, Silva PA. Parental and neonatal risk factors for atopy, airway hyperresponsiveness and asthma. *Arch Dis Child.* 1996; 75: 392-98.
79. Wiesch DG, Samet JM. Epidemiology and natural history of asthma. In Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson Faktorleri, Yunginger JW, Busse WW eds. *Allerji Principles and Practice.* USA: Mosby-Year Book 1998: 799-815.
80. Streerenberg PA, Van Amsterdam GC, Vandebriel RJ, Vos JG, Van Bree L, Van Loveren H. Environmental and lifestyle factors may act in concert to increase the prevalence of respiratory allergy including asthma. *Clin Exp Allergy.* 1999; 29: 1303-08.
81. Stenfors N, Nordenhall C, Salvi SS, Mudway I, Soderberg M, Blomberg A, Helleday R, Levin JO, Holgate ST, Kelly FJ, Frew AJ, Sandstrom T. Different airway inflammatory responses in asthmatic and healthy humans exposed to diesel. *Eur Respir J.* 2004;23:82-6.
82. Hijazi N, Abalkhail B, Seaton A. Asthma and respiratory symptoms insidans urban and rural Saudi Arabia. *Eur Respir J.* 1998; 12: 41-44.
83. Majkowska-Wojciechowska B, Pełka J, Korzon L, Kozłowska A, Kaczała M, Jarzebska M, Gwardys T, Kowalski ML. Prevalence of allergy, patterns of allergic sensitization and allergy risk factors in rural and urban children *Allergy.* 2007;62(9):1044-50.
84. Turktas HP, Turktas I. *Astma. 1. Baskı.* Ankara. Bozkır Matbaacılık. 1998:185-89.



85. Mungan D. Astım patogenezi. Erkan F. (ed) Türkiye klinikleri allerji astım özel sayısı. 2005;1:7-19.
86. Leung YM. Allergic disorders. In: Behrman R.E, Kliegman R.M, Jenson H.B, editors. Nelson Textbook of Pediatrics, 17 th edition. Philadelphia: WB Saunders Comp, 2004; 130: 743-92.
87. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M. , Gibson P, Ohta K, O'Byrne P, Pedersen SE, Pizzichini E, Sullivan SD, Wenzel SE, Zar HJ. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary Eur Respir J. 2008; 31:143-78.
88. Ones U, Guler N, Tamay Z. Allerji ve allerjik hastalıklar. In: Neyzi O, Ertuğrul T, ed.ler. Pediatri Cilt 1, 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi. 2002; 10: 609-47.
89. Türk Toraks Derneği Astım ve Tedavi Rehberi, Bölüm 6.1 Çocuk Astımı Tanı ve Tedavi. 62-74.
90. Castro-Rodriguez JA. Asthma predictive index: A very useful tool for predicting asthma in young children. J Allergy Clin Immunol. 2010;126:212-6.
91. Türктаş İ.Çocuklarda astım tanısına güncel yaklaşım. Klinik Pediatri 2011 cilt:6 sayı:2 ,9-12.
92. Wever AM, Wever-Hess J, Hermans J. The use of serum Eosinophil Cationic Protein (ECP) in the management of steroid therapy in chronic asthma. Clin Exp Allergy. 1997;27:519-29.
93. Moss MH,Gern JE, Lemanske RF. Asthma in infancy and childhood.In:Adkinson NF,et al. (Eds) Middleton's Allergy Principles and Practice. Mosby,Philadelphia. 2003,1225-55.

94. Vatrella A, Ponticello A, Parrella R, Romano L, Zofra S, DiLeva A, Bariffi F. Serum Eosinophil Cationic Protein (ECP) as a marker of disease activity and treatment efficacy in seasonal asthma. *Allergy*. 1996;51:547-55.
95. Senechal S, de Nadai P, Ralainirina N, Scherpereel A, Vorng H, Lassalle P, Tonnel AB, Tsicopoulos A, Wallaert B. Effect of Diesel on chemokines and chemokine receptors involved in Helper T Cell Type 1/ Type 2 recruitment in patients with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:215- 21.
96. Dursun F, Koc AN. Astımlı Cocuklarda IgE, Eozinofil, CRP Duzeyleri ve Atopi Varlığı. *Sağlık Bilimleri Dergisi* 2007;16: 80-5.
97. Mısırlıoğlu ED, Cenguzluer R. Perennial ve Mevsimsel Allerjik Rinitli Çocukların Değerlendirilmesi. *Astım Allerji İmmoloji*. 2003;1:11-16.
98. Position paper, European Academy of Allergyology and Clinical Immunology: Allergen standardization and skin tests. *Allergy*. 1993;48:48-82.
99. Gülen F. Allerjik Hastalıkların Tanısında Deri Testleri, Total IgE ve Spesifik IgE ölçümlerinin Yeri. *Clinic Pediatri*. 2011 cilt:6 sayı:2 18-23.
100. Leung YM, Atkins D. Diagnosis of Allergic Disease. In: Behrman R.E, Kliegman R.M, Jenson H.B, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18 th edition. Philadelphia: WB Saunders Comp, 2007; 140: 938-40.
101. Hamilton RG, Adkinson Jr NF. In vitro assays for IgE mediated sensitivities. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:213-25.
102. Nelson DA, Johnson CC, Divine GW, Strauchman C, Joseph CL, Ownby DR. Ethnic Differences insidans the prevalence of asthma insidans middle class children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997; 78: 21-26.

103. American Academy of Allergy, Asthma and immunology and American Academy of Pediatrics. Pediatric Asthma. Guide for Managing Asthma in Children. 1999;20-3.
104. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner P, Nicklas R, Lee R, Blessing-Moore J, Li JT, Bernstein IL, Berger W, Spector S, Schuller D. Diagnosis and management of rhinitis: Complete guidelines of the Joint Task Force on the parameters in allergie, asthma and immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998; 81: 478-518.
105. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten M, Wuthrich B; EAACI (the European Academy of Allergology and Cincial Immunology) nomenclature task force. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy.* 2002; 57: 747-50.
106. International consensus report on diagnosis and management of rhinitis international Rhinitis management working group. *Allergy.* 1994; 49: 1-34.
107. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001;108:147-334.
108. Handan D, Mısırlıoğlu E, Giniş T ve ark. Çocuklarda allerjik rinit. *Çocuk dergisi.* 2010; 62-68.
109. Orban NT, Saleh H, Durhan SR. Allergic and nonallergic Rhinitis: in Adkinson NF. 2008;128.
110. Mısırlıoğlu ED, Cengizliler R 41:81-6. Perennial ve mevsimsel allerjik rinitli çocukların değerlendirilmesi. 2006;123.
111. Küçükusta AR. Epidemiyoloji. Gemicioğlu B (ed). Tanımdan tedaviye astım 1. baskı. İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Ticaret AS..2004;5-26.

112. Bousquet J. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108: 147-334.
113. Berger WE, Allergic rhinitis in children: diagnosis and management strategies. *Paediatr Drugs.* 2004;6: 233-50.
114. Scadding GK, Churc MK. Rhinitis Allergy 2. baskı Holgate ST, Churc MK, Linchenstein LM (eds) Mosby International Ltd.2001,55-76.
115. Bener A, Janahi IA, Sabbah A. Genetics and enviromental risk factors associated with asthma in schoolchildren. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2005;37:163-68.
116. Cassano M, Cassano P, Luigi M, Gelardi M, Farras AC, Fiorella ML Rhinobronchial syndrome in children: pathogenic correlations and clinical-experimental aspects. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006;70:507-13.
117. Leung YM. Allergic disorders. In: Behrman R.E, Kliegman R.M, Jenson H.B,editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17 th edition. Philadelphia: WB SaundersComp.2004; 130: 743-92.
118. Eichenfield LF, Hanifin JM, Beck LA, Lemanske RF Jr,Sampson HA, Weiss ST, Leung DY. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics.* 2003 Mar;111;(3):608-16.
119. Gustafsson D, Sjoberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis-a prospective follow up to 7 years of age. *Allergy.*2000 Mar;55(3):240-5.
120. Akdis CA. Diagnosis and treatment of atopik dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology /American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy* 2006;61:969-87.

121. Habif TB. Atopik Dermatitisi. In: Clinical Dermatology. Philadelphia: Mosby 2004:105-28.
122. Hasanoğlu E. Temel Pediatri. İç: Düşünsel R., Bideci A. Milli Pediatri Derneği ,ed..Ankara-İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri.2010;1446-47.
123. Saraçlar Y, Yiğit S, Adalıoğlu G ve ark. Prevalance of allergic diseases and influencing factors in primary-school children. J Asthma 2010;14-7
124. Kalyoncu AF, Selçuk ZT, Enünlü T ve ark. Prevalance of asthma and allergic diseases in primary school children in Ankara, Turkey: Two cross-sectional studies, five years apart. Pediatr Allergy Immunol. 1999;10:261-5.
125. Kalyoncu AF, Demir AU, Özçakar B ve ark. Asthma and allergy in Turkish university students: Two cross-sectional surveys 5 years apart. Allergol Immunopathol 2001;29:264-71Schultz-Larsen F, Haniffin JM. Epidemiology of atopic dermatitis. Immunol Allergy Clin North Am. 2002;22:1-24.
126. Schultz-Larsen F, Haniffin JM. Epidemiology of atopic dermatitis. Immunol Allergy Clin North Am. 2002;22:1-24.
127. Leung DY, Tharp M, Boguniewicz M. Atopic dermatitis. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF,(eds). Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine, 5th ed. Newyork: McGraw Hill.1999; 128:1464-80.
128. Kristal L. Atopic dermatitis in infants and children. Pediatr Clin North Am 200; 877-95.
129. Ruzicka T. Atopic eczema between rationality and irrationality. Arch Dermatol. 1998; 134:1462-69.
130. Thestrup-Pedersen K. Atopic dermatitis: summary of the 1st Georg Rajka symposium 1998 and a literature review. Acta Derm Venereol.1999; 79: 257-64.

131. Rothe MJ, Grant-Kels JM. Atopic dermatitis:an update. J Am Acad Dermatol.1996; 5:1-13
132. Wüntrich B. Epidemiology and natural history of atopic dermatitis. ACI Int. 1996;8:77- 82.
133. Olesen BA. Role of the early environment for expression of atopic dermatitis. J AmAcad Dermatol.2001; 45: 38-39.
134. Willams HC. Epidemiology of atopic dermatitis. Clinical and Experimental Dermatology.2000; 25:522-29.
135. Kissling S, Wüntrich B. Verlauf der atopischen dermatitis nach dem Kleinkinderalten. Hautartz.1993; 44:569-73.
136. Eedy DJ. What's new in atopic dermatitis. Br J Dermatol.2001; 145: 380-84.
137. Karakaya G, Kalyoncu AF171. Wald ER, Guerra N, Byers C. Frequency and severity of infections in day care:three-year follow-up. J Pediatr. 1991;118:509-14.
138. Carfone RJ, Fuchs SM, Nager AL, Shane SA. Controlled trial of oral prednisone inthe emergency department treatment of children with acute asthma. Pediatrics. 1993;92(4):513-8.
139. Astım ve Eşlik Eden Durumlar, İçinde: Astım ve göz hastalıkları (eds), 1. Baskı, Ankara 2004:218-26.
140. Samochocki Z, Paulochowska E, Zabielski S. Prognostic value of Hanifin and Rajka's feature sets in adult atopic dermatitis patients. J Med. 2000;31:177-82.

141. Fantuzzi, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2005. 115(5): 911-9.
142. Hutley, L. and Prins, J.B. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. *Am J Med Sci.*2005. 330(6): 280-9.
143. Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, Molina A, Gomez J.M, Gutierrez, C, Simon I, Soler J, and Richart C. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes Res*, 2004. 12(6): 962-71.
144. Kirel B, Dogruel N. Yeni bir hormon: Leptin. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 1998; 7: 421-23.
145. Christos S, MantzorosMD. The role of Leptin in human obesity and disease: A review of current evidence. *Ann Intern Med.*1999; 130: 671-80.
146. Frederich RC, Lollman B, Hamann A, Napolitano Rosen A, Kahn BB, Lowell BB, Flier JS. Expression of ob mRNA and its encoded protein in rodents.Impact of nutrient and obesity. *J Clin Invest.* 1995;1658-63.
147. Tartaglia LA. The leptin receptors. *J Chem Biol.* 1997;272:6093-6. 90. Ahima, R.S. et al. (1996) Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature.* 382, 250–52.
148. Mercer JG, Hoggard N, Williams LM, Lawrence CB, Hannah LT, Trayhurn P. Localization of leptin receptor mRNA and the long form splice variant (Ob-Rb) in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by in situ hybridization. *FEBS Lett.* 1996; 387(2-3):113-6.
149. Ursula Meier, and Axel M Gressner: Endocrin regulation of energy metabolism: Review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin , ghrelin, adiponektin and resistin. *Clinical chemistry.*2004; 50;9: 1511-1525.

150. Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB, et al. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med.* 1997;3:575-79.
151. Ergun A. Leptin (ob protein). *Turkiye Klinikleri Tıp Bilimleri* 1999; 19: 130-36.
152. Stefan N, Stumvoll M. Adiponectin--its role in metabolism and beyond. *Horm Metab Res.* 2002;34(9):46.
153. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood.* 2000;96(5):1723-32.
154. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care.* 2003;26(8):2442-50.
155. Stefan N, Stumvoll M: Adiponectin-its role in metabolism and beyond. *Horm Metab Res.* 2002; 34: 469-74.
156. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R: Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002; 290: 1084-89.
157. Takashi K, Toshimasa Y, Naoto K, Kazuo H, Kohjiro U and Kazuyuki T. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation.* 2006;116: 1784-92.
158. Herbert Tilg and Alexander R. Moschen. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity *Nature Reviews Immunology.* 2006; 772-83.
159. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;257(1):79-83.



160. Yamauchi T, Kamon J, Waki, H, Terauchi, Y, Kubota, N, Hara, K, Mori, Y, Ide, T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka, N, *et al.* The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipotrophy and obesity. *Nat Med.* 2001; 7(8):941-6.
161. Berg, A. H, Combs T.P, Scherer P.E. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13, 84–9.
162. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 1930-35.
163. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R: Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.*2002; 290: 1084-89.
164. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, Kumadato Y, Nagaretani H, Nishizawa H, Kishida K, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Nagai R, Funahashi T, Matsuzawa Y: Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem.*2002; 277: 37487-91.
165. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, Ishigami M, Kuriyama H, Kishida K, Nishizawa H, Hotta K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y: Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte derived macrophages. *Circulation.* 2001; 103: 1057-63.
166. Taylor B, Mannino D, Brown C, Crocker D, Twum-Baah N, Holguin F. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey. *Thorax.* 2008;63:14–20.

167. Shore SA, Rivera-Sanchez YM, Schwartzman IM, Johnston RA. Responses to ozone are increased in obese mice. *J Appl Physiol.*2003; 95: 938–45.
168. Guler N, Kirerleri E, Ones U, Tamay Z, Salmayenli N, Darendeliler F. Leptin: does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol.*2004;114: 254–59.
169. Nagel G, Koenig W, Rapp K, Wabitsch M, Zoellner I, Weiland SK. Associations of adipokines with asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in German schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol.*2009;20: 81–8
170. Sood A, Camargo CA Jr, Ford ES. Association between leptin and asthma in adults. *Thorax.*2006; 61: 300–5.
171. Sood A, Cui X, Qualls C, Beckett WS, Gross MD, Steffes MW, Smith LJ, Jacobs DR Jr. Association between asthma and serum adiponectin concentration in women. *Thorax.*2008; 63: 877–82.
172. Kim KW, Shin YH, Lee KE, Kim ES, Sohn MH, Kim KE. Relationship between adipokines and manifestations of childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol.*2008; 19: 535–40.
173. Savino F, Fissore MF, Grassino EC, Nanni GE, Oggero R, Silvestro L. Ghrelin, leptin and IGF-I levels in breast-fed and formula-fed infants in the first years of life. *Acta Paediatr.* 2005;94: 531–37.
174. Ruhl CE, Everhart JE. Leptin concentrations in the United States: relations with demographic and anthropometric measures. *Am J Clin Nutr.*2001; 74: 295–301.
175. Kai-Chung Hsueh, Ying-Ju Lin, Hsiao Chuan Lin, Ching-Yuang Lin. Serum leptin and adiponectin levels correlate with severity of allergic rhinitis. *Pediatric Allergy And Immunology.* 2010;21:155-9.

176. Jartti T, Saarikoski L, Jartti L, Lisinen I, Jula A, Huupponen R, Viikari J, Raitakari OT. Obesity, adipokines and asthma. *Allergy*.2009; 64: 770–7.
177. Hotamışlıgil GS, Amer P, Caro CF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 1995;95:2409-15.
178. Aubry CE, Henrichot E, Meier CA. Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Res Clin Endocrinol Metab*. 2005; 19 (4): 547-66.
179. Meyer K, Rajesk K, Gordon R, Herman E, Agustin C, Peter J, Carolyn M, Cynthia M, Elizabeth C, Suzanna F, Stanley J, Christine A, Wayne JM. Asthma control, adiposity, and adipokines among inner-city adolescents. *Asthma & Immunology*. 2010; 584-92.
180. Sood A. Obesity, adipokines, and lung disease. *J Appl Physiol*. 2010; 108:744-53.
181. Maniscalco M, Zedda A, Faraone S, Cerbone MR, Cristiano S, Giardiello C, Sofia M. Weight loss and asthma control in severely obese asthmatic females. *Respir Med*.2008; 102: 102-108.
182. Nagy TR, Gower BA, Trowbridge CA, Dezenberg C, Shewchuk RM, Goran MI. Effects of gender ethnicity, body composition, and fat distribution on serum leptin concentrations in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 2148-52.
183. Ozata, M., Ozdemir, I. C., Licinio, J. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *J. Clin. Endocrinol. Metab*.1999; 84, 3686–95.

184. Lord G. M, Matarese G, Howard J. K, Baker R. J, Bloom S. R, Lechler R. I. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature*.1998; 394, 897–901.
185. Santos-Alvarez J, Goberna R, Sanchez-Margalet V. Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes. *Cell Immunol*. 194, 6–11.
186. Tsuchiy T, Shimizu H, Horie T, Mori M. Expression of leptin receptor in lung: leptin as a growth factor. *Eur. J. Pharmacol*. 365,273–79.
187. Tanabe K, Okuya S, Tanizawa Y, Matsutani A, Oka Y. Leptin induces proliferation of pancreatic beta cell line MIN6 through activation of mitogen-activated protein kinase. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 241, 765–68.
188. Mai XM, Bottcher MF, Leijon I. Leptin and asthma in overweight children at 12 years of age. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004; 15: 523-30.
189. Kimata H. Fatty liver in atopic dermatitis. *Allergy*. 2001; 56:460.
190. Kimata H. Increased incidence of fatty liver in non-obese Japanese children under 1 year of age with or without atopic dermatitis. *Journal of the Royal Institue of Public Health*. 2006;120,176-78.
191. Kimata H. Elevated serum leptin in AEDS. *Allergy*. 2002;57:179.
192. Kimata H. Effect of hydrocortisone on spontaneous Ig E and IgG4 production in atopic patients. *J Immunol*. 1995;154:3356-57.
193. Conus S.,Bruno A, Simon HU,.Leptin is an eosinophil survival factor. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:1228-34.
194. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim Shah. Plasma adiponectin levels are associated with insulin resistance, but do not predict future risk of coronary heart disease in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 5677-83.

195. Matsuhisa M, Yamasaki Y, Emoto M, Shimabukuro M. A novel index of insulin resistance determined from the homeostasis model assessment index and adiponectin levels in Japanese subject. *Diab Res Clin Prac.* 2007; 77: 151-4.
196. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H. Adiponectin induces the antiinflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 323: 630-5.
197. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. Adipo Q is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem.* 1996;271:10697-703
198. Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, Pedersen SB, Toubro S, Astrup A. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;285:e527-33.
199. Neumeier M, Weigert J, Schaffler A, Wehrwein G, Müller-Ladner U, Schölmerich J, Wrede C, Buechler C. Different effects of adiponectin isoforms in human monocytic cells. *Journal of Leukocyte Biology.* 2006; 79:803-8.

