

Çocuklarda Obezitenin Astıma Etkisi

Mahmut DOĞRU*, İlnur BOSTANCI*, Serap ÖZMEN*, Handan DUMAN ŞENOL*,
Gülay BAŞARIR**

Çocuklarda Obezitenin Astıma Etkisi

Amaç: Astım ve obezite sıklığı son yıllarda artmaktadır. Obezite astım açısından bir risk faktörüdür. Astımlı hastalarda obezite varlığı hastalığı klinik seyrini etkileyebilmektedir. Astım tanısı olan hastalarda obezitenin astımın klinik seyri ve solunum fonksiyon testleri üzerine etkisini saptamak amacıyla bu çalışma yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Polikliniğinde astım tanısı ile takip edilen 160 çocuk (18 yaş altı) hasta alındı. Hastalar Ocak 2011 - Haziran 2011 arasında prospektif olarak değerlendirildi. Hastaların ayrıntılı allerjik hastalık öyküsü, yaş, akraba evliliği, ailede atopi öyküsü, sigara dumanına maruziyet, son 1 yıldaki atak sayısı ve sistemik steroid alma sıklığı sorgulandı. Astım kontrol testi solunum fonksiyon testleri, deri prick testleri, eozinofili ve total immunoglobulin E ölçümü yapıldı. Bel çevresi 90.p'in üstündeki hastalar obez olarak kabul edildi.

Bulgular: Hastaların 96'sı (%60) normal kilolu, 64'ü (%40) obez idi. İki grup arasında yaş, cinsiyet, akraba evliliği, ailede atopi öyküsü, sigara, atopi açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Obez olan astımlıların son 1 yıldaki atak sayıları ve sistemik steroid gereksinimleri, normal kilolulara göre anlamlı olarak fazlaydı ($p<0.05$). Obez olan astımlılarda astım kontrolü anlamlı olarak daha kötüydü ($p<0.05$). Gruplar arasında serum total IgE, eozinofili varlığı ve solunum fonksiyon parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Astım kontrolü üzerinde etkili olan değişkenlerin araştırıldığı binary logistic regresyon analizinde (yaş, ailede astım, VKİ, BÇ, atak sayısı, sistemik steroid kullanımı, FEV1, FVC, FEV1/FVC, PEF, MEF 25-75'e göre yapılan) VKİ'nin etkisinin daha büyük olduğu saptandı (OR: 39 CI: (0.36, 4435)).

Tartışma ve Sonuç: Astımlı hastalarımızda obezite astım kontrolünü kötüleştirmekte, atak sayısı ve sistemik steroid kullanımını arttırmaktadır. Uygun tedavi, alerjiden korunma önlemleri yanında kilo kaybedilmesi ile hastaların astım kontrolünde iyileşme sağlanabilir.

Anahtar kelimeler: Obezite, astım, çocuk

Çocuk Dergisi 2014; 14(2):72-77

*Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Allerji-İmmünolojisi Bölümü
**Mimar Sinan Güzel Sanatlar Üniversitesi, İstatistik Bölümü
Yazışma adresi: Uzm. Dr. Mahmut Doğru, Babür Cad. No: 44 Altındağ 06080 Ankara
e-posta: mdmahmut@yahoo.com

The Effect of Obesity on Asthma in Children

Introduction: The prevalence of obesity and asthma is increasing in recent years. Obesity is a risk factor for asthma. The presence of obesity may affect the clinical course of the disease in patients with asthma. This study was conducted to determine the effect of obesity on clinical course of asthma and pulmonary function tests in children with asthma.

Material and Method: One hundred and sixty children with asthma who were followed in Pediatric Immunology-Allergy Clinic were included in this study. Patients were evaluated prospectively between January 2011-June 2011. The patients were interrogated with detailed history of allergic disease, age, kin marriage, familial atopy, exposure to tobacco smoke, number of asthma attacks within the previous year, and systemic steroid use. Asthma control test, pulmonary function tests, skin prick tests, eosinophilia and total immunoglobulin E measurements were performed. Patients with waist circumferences above the 90th percentile were considered obese.

Results: Ninety-six (60%) patients were of normal weight and 64 (40%) of them were obese. There were no statistically significant difference between both groups in terms of age, gender, consanguinity, family history of atopy, smoking, and atopy. The number of attacks and need of systemic steroid within the previous one year were significantly higher in obese asthmatics compared to normal-weight individuals ($p<0.05$). Asthma control in obese asthmatics was significantly worse ($p<0.05$). There were no statistically significant intergroup difference in terms of serum total IgE, eosinophilia and respiratory function parameters ($p>0.05$). Binary logistic regression analysis was used to investigate the variables that were effective on asthma control (age, family history of asthma, BMI, WC, number of attacks, systemic steroid use, FEV1, FVC, FEV1/FVC, PEF, and MEF 25-75). The effect of BMI was found to be greater (OR: 39 CI: (0.36, 4435)).

Discussion and Conclusion: Obesity worsens asthma control, increases systemic steroid use and the number of attacks in our patients with asthma. Weight loss together with appropriate treatment and avoidance from allergens may improve asthma control in these patients.

Keywords: Obesity, asthma, child

J Child 2014; 14(2):72-77

GİRİŞ

Astım ve obezite tüm dünyada sık görülen önemli sağlık sorunlarıdır. Her iki patolojinin sıklığı son yıllarda artmaktadır. Bu paralel artış aralarında neden-sonuç ilişkisi olabileceği görüşünü ortaya çıkarmıştır. İlk kez Camargo ve ark. ⁽¹⁾ tarafından erişkin başlangıçlı astım riski ile obezite arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Daha sonra yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, obezlerde astım benzeri semptomların ve astım riskinin arttığı gösterilmiştir ^(2,3).

Obezite ile astım arasındaki ilişkiyi açıklamak için çeşitli teoriler öneri sürülmüştür. Bunlar; obezitenin akciğerler üzerine mekanik etkileri (fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC), tidal völm, 1. sn.'deki zorlu ekspirasyon volümü (FEV1) ve zorlu vital kapasite (FVC)'de azalma, kronik inflamasyona neden olması (adipokinlerden leptin düzeylerinde artma, adiponektin düzeylerinde azalma, oksidatif strese artma), etiyolojideki epigenetik ve genetik benzerlikler, hormonal değişiklikler (progesteron azalması ve buna bağlı olarak beta-2 reseptör yanıtında azalma), komorbid hastalıklar (obezitenin astımı tetikleyebilen gastroözefageal reflü (GER), obsraktif uyku apne sendromu (OUAS), dislipidemi, tip 2 diabetes mellitus ve hipertansiyona neden olması) ve çevresel-davranışsal benzerliklerdir ⁽⁴⁾. Öne sürülen tüm bu teorilerle obezite, astım şiddetini ve solunum fonksiyonlarını etkileyebilmektedir ^(5,6). Vücut kitle indeksi (VKİ) obezitenin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat daha çok kilo ile ilişkili bir ölçektir. Vücut yağ dağılımını yeterince yansıtmamaktadır. Obezite ile ilişkili sağlık sorunları vücut ağırlığından daha çok vücut yağ dağılımı ile ilişkilidir ⁽⁷⁾. Ayrıca çocuklarda VKİ'den bağımsız olarak büyüme ile ilişkili olarak vücut yağ dağılımında değişim olmaktadır ⁽⁸⁾. VKİ'e göre obez olan bir çocuk, vücut yağ dağılımına göre obez olmayabilir. Bel çevresi (BÇ) ölçümü vücut yağ dağılımını değerlendiren abdominal (central) obezite ölçümlerinden birisidir. Kardiyovasküler hastalıklar gibi obezite ile ilişkili hastalık riskini predikte etmede VKİ'den daha etkilidir ⁽⁹⁾.

Astımlı hastalarda obezitenin astım kontrolü ve solunum fonksiyonları üzerine etkileri ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. Erişkinlerde astım kontrolünü ve sol

fonksiyonlarını kötüleştirdiğini gösteren çalışmalar ⁽¹⁰⁻¹³⁾ yanında, etkilemediğini gösteren çalışmalarda bulunmaktadır ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Çocuklardaki sonuçlar da çelişkilidir ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Astım tanısı olan çocuk hastalarda obezitenin klinik bulgular ve solunum fonksiyon testleri üzerine etkisini saptamak amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Polikliniğinde astım tanısı ile takip edilen 160 çocuk (18 yaş altı) hasta alındı. Hastalar Ocak 2011 - Haziran 2011 arasında prospektif olarak değerlendirildi. Hastaların ayrıntılı alerjik hastalık öyküsü alındı. Hastaların yaşı, akraba evliliği, ailede atopi öyküsü, sigara dumanına maruziyet sorgulandı. Astım tanısı uluslararası rehberlere göre konuldu ⁽²⁰⁾. Son bir yıldaki atak sayısı ve sistemik steroid alma sıklığı kaydedildi. Çalışmaya katılan hastalardan onam alındı.

Deri Prick Testi Uygulanması ve Değerlendirilmesi

Deri testi için uygun olduklarında spesifik antijenler her iki ön kol iç yüzüne damlatıldı. Pozitif kontrol olarak histamin (10 mg/ml), negatif kontrol olarak antijen sulandırma solüsyonu (temolin) kullanıldı. On beş dk. sonra psödopotlar dışında endurasyonun en geniş iki çapı ölçülerek ortalama geometrik çapı 3 mm'nin üzerindeki reaksiyonlarda test pozitif kabul edildi. Standardize edilmiş 10 allerjen (Stallergenes SA, Antony, France) kullanılarak alerjen duyarlılığı araştırıldı. Deri testinde 12'li çayır polen karışımı (*Lolium perenne*, *Dactylis glomerata*, *Phleum pratense*, *Anthoxanthum odoratum*, *Poa pratensis*, *Festuca eliator*, *Agrostis vulgaris*, *Holcus lanatus*, *Cynodon dactylon*, *Avena sativa*, *Avena fatua*, *Lotus corniculatus*), 4'lü tahıl polen karışımı (yulaf, buğday, arpa, mısır), ev tozu akarı (DP, DF), yabani ot poleni karışımı (*Chenopodium album*, *Araganthus retroflexus*), *Alternaria alternata*, kedi epiteli, köpek epiteli, ağaç poleni karışımı (*Acer pseudoplatanus*, *Aesculus hippocastanum*, *Robinia pseudoacacia*, *Tilia platyphyllos*, *Platanus vulgaris*) ve hamamböceği (*Blatella germanica*) kullanıldı.

Solunum Fonksiyon Testleri

Solunum fonksiyon testleri (SFT) American Thoracic Society önerileri doğrultusunda Spirolab II (MIR, Wisconsin, USA) cihazı ile deneyimli bir personel tarafından yapıldı⁽²¹⁾. Değerler yaşa ve boya göre beklenenin yüzdesi olarak kaydedildi. Hastaların beta 2-agonist almadıkları bir dönemde SFT'leri yapıldı.

Obezite Ölçümleri

Çocukların boy ölçümleri topukları, kalçaları ve başı cihaza yaslanmış olarak 1 mm aralıklı mezru ile yapılmıştır. Çocukların ağırlık ölçümleri ise 10 g'a duyarlı elektronik tartı (Seca) ile yapılmıştır. VKİ ağırlık (kg)/boy uzunluğu (m)² formülü ile hesaplandı. Bel çevresi, en alt kosta ile processus spina ilaca anterior superior arasında göbek üzerinden yere paralel olarak mezru ile ölçülerek kaydedildi. Obezite kriteri olarak VKİ; Türk çocuklarında yaşa ve cinsiyete göre 95. persentil üzerinde olma, bel çevresinde ise 90.p üzerinde olma kabul edildi^(22,23).

Astım Kontrol Testi

Astım kontrolü AKT ile değerlendirildi. AKT gündüz ve gece astım belirtileri, kurtarıcı ilaç kullanımı ve astım nedeniyle günlük aktivitelerde etkilenme düzeyini sorgulayan beş sorudan oluşan bir ankettir ve bu çalışmada Türkçe validasyonu yapılmış formu uygulanmıştır. AKT skorlaması yapılırken 25 puan "tam kontrol", 20-24 puan "kısmi kontrol" ve 20 puandan düşük "kontROLSÜZ" olarak kabul edilmiştir. Yirmi puandan düşük AKT skorunun kontROLSÜZ astımı saptamadaki duyarlılık ve spesifitesi yüksektir⁽²⁴⁾.

İstatistiksel Analiz

Tüm sonuçlar SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 15 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı ile değerlendirildi. Kesikli değişkenler sayı ve yüzde, sürekli değişkenler minimum, maksimum, ve ortalama \pm standart sapma şeklinde verildi. Kesikli değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Varsayımların karşılandığı (homojen ve normal dağılımlı) sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Student t testi, karşılanmadığı durumlarda Mann-

Whitney U testi uygulandı. AKT üzerine etki eden faktörleri değerlendirmede binary logistik regresyon analizi yapıldı. AKT'nin bağımlı değişken yaş, ailede astım, VKİ, BÇ, atak sayısı, sistemik steroid kullanımı, FEV1, FVC, FEV1/FVC, PEF, MEF25-75.'nin bağımsız değişkenler olarak alındığı binary logistik model anlamlı bulundu. (modelin Chi square değerine ilişkin $p < 0.05$, nagelkerke R kare %73 ve doğru atama oranı %88.7) $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya pediatrik alerji-immünoloji kliniğimizde takip edilen 160 çocuk alındı. Hastalar bel çevresi ölçümlerine göre; 96'sı (%60) normal kilolular, 64'ü (%40) obez olanlar grubu olarak üzere 2 gruba ayrıldı. Hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların sosyodemografik özellikleri.

	Normal kilolular n=96	Obez olanlar n=64	p
Yaş (yıl)			
Ortalama \pm SD	9.6 \pm 2.6	9.5 \pm 2.5	0.73
Minimum-maksimum	7-18	5-17	
Ortanca	9	10	
Cinsiyet n (%)			0.83
Erkek	61 (63.5)	41 (65.1)	
Kız	35 (36.5)	22 (34.9)	
Akraba evliliği n (%)	18 (20.7)	18 (30)	0.19
Pasif sigara içiciliği n (%)	48 (52.2)	31 (50.8)	0.87
Ailede astım varlığı n (%)	28 (31.1)	15 (24.2)	0.35
Takip süresi (ay)	30.7 \pm 24.1	32.4 \pm 23.9	0.20

Obez olan ve olmayan astımlılarda atopi varlığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p:0.76$). Obez olan astımlıların son bir yıldaki atak sayıları ve sistemik steroid gereksinimleri, normal kilolulara göre anlamlı olarak fazlaydı ($p < 0.05$). Obez olan astımlılarda astım kontrolü anlamlı olarak daha kötüydü. Astımı kontROLSÜZ olan astımlıların tümü obez idi. Grupların klinik özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Gruplar arasında serum total IgE, eozinofili varlığı ve solunum fonksiyon parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Grupların laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 2. Hastaların klinik özellikleri.

	Normal kilolular n=96	Obez olanlar n=64	p
Atopi varlığı n (%)	52 (54.2)	36 (57.1)	0.76
Vücut kitle indeksi n (%)			
< 95.p	94 (97.9)	39 (61.9)	0.001
>95 p.	2 (2.1)	24 (38.1)	
Astım kontrol testi n (%)			0.001
Tam kontrollü	37 (38,5)	13 (20.6)	0,130
Kısmi kontrollü	59 (61,5)	40 (63,5)	0,465
Kontrolsüz	0	10 (15,9)	0,000
Yıllık atak sayısı	0.86+0.88	1.42+1.1	0.004
Minimum-maksimum	0-4	0-6	
Ortanca	1	1	
Yıllık sistemik steroid kullanımı			0.004
Ortalama±SD	0.43+0.64	0.81+0.91	
Minimum-maksimum	0-2	0-4	
Ortanca	0	1	

Tablo 3. Hastaların laboratuvar özellikleri.

	Normal kilolular n=96	Obez olanlar n=64	p
Serum total immunglobulin E			
Ortalama±SD	240.4+395.6	277.2+354.7	0.08
Minimum-maksimum	5-2080	5-1840	
Ortanca	98	153	
Eozinofil yüzdesi			
Ortalama±SD	3.8+2.7	3.6+2.4	0.58
Minimum-maksimum	1-11	1-10	
Ortanca	3	3	
FVC	87.8+8.8	88.5+13.9	0.12
FEV1	91.6+9.4	93.1+9.9	0.51
FEV1/FVC	100.8+6.4	101.1+6.9	0.89
PEF	98.9+16.8	93.6+14.7	0.10
MEF25-75	94.5+16.9	95.5+21.1	0.79

Astım kontrolü üzerinde değişkenlerin etkisinin araştırıldığı logistik modelde (yaş, ailede astım, VKİ, BÇ, atak sayısı, sistemik steroid kullanımı, FEV1, FVC, FEV1/FVC, PEF, MEF 25-75'e göre yapılan) VKİ'nin OR=39.9 iken, BÇ'nin OR:1.015 bulunmuştur (VKİ için CI: (0.36, 4435)).

TARTIŞMA

Astımlı çocuklarda obezitenin etkisini araştırdığımız

çalışmamızda, obezitenin akut astım atağı ve sistemik steroid gereksinimini arttırdığını saptadık. Çalışmamızda obez olan ve olmayan astımlı çocukların solunum fonksiyon testi değerlerinin (FVC, FEV1, FEV1/FVC, PEF, MEF 25-75) karşılaştırılmasında farklılık bulunmadı. Benzer olarak Bibi ve ark. (3) İsrail'de yaptıkları çalışmada, obezlerde astım atak sıklığının daha fazla olduğu, ama SFT sonuçlarının obez olmayanlardan farklı olmadığı belirtilmiştir. Yine başka bir çocuk çalışmasında, VKİ ile son bir yılda geçirilen atak sayısı arasında anlamlı bir ilişki olduğu, buna karşılık SFT ile ilişki bulunmadığı rapor edilmiştir (25). Moosen ve ark. (10) erişkin astımlı hastalarda yaptıkları çalışmada, obez astımlılarda son bir aydaki sistemik steroid kullanımının daha fazla olarak saptamışlardır. Karşıt bir çalışmada ise hastane yatışı, acile başvuru açısından obez olanlar ve normal kilolular arasında fark bulunmamıştır (26). Yeni yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur (18). Fakat hastane yatışları açısından fark saptanmamıştır. Obez astımlılarda semptomların ve hastaneye gelişlerin fazla olmasına rağmen, hastane yatışlarının az olmasının gerçekte bu hastalardaki semptomların ağır olmadığını göstergesi olduğunu belirtmişlerdir (18).

Obezitenin astım üzerine etkisini değerlendiren çalışmalarda, önceleri daha çok astım şiddeti araştırılmıştır (5,6). Fakat 2007'deki National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) klavuzunda, AKT'nin astımlı hastaların uzun dönem izleminde şiddetin yerine kullanılması önerilmiştir. Bundan sonra daha çok astım kontrolü ile obezite ilişkisi araştırılmıştır (10,12,14-16,18,27). Obezlerde eşlik eden GER, kronik rinosinüzit, OUAS gibi hastalıklar ve egzersiz dispnesi, gece uyanmaları gibi semptomların fazla görülmesi nedeniyle astım kontrolünün daha kötü olması beklenmektedir. Çalışmamızda da obez astımlıların astım kontrolünü daha kötü olarak saptadık. Literatürde bu konu açık değildir. Lavoie ve ark. (27) 382 erişkin hastada yaptıkları çalışmada, yüksek VKİ'li hastalarda yaş, cinsiyet ve astım şiddetinden bağımsız olarak astım kontrolünü daha kötü olduğu gösterilmiştir. Daha sonraki çalışmalarda da astım kontrolü ve obezite arasında negatif bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir (10,12,16). Bunu aksine herhangi bir ilişkinin olmadığını gösteren çalışmalarda bulunmaktadır (14,15,18). Sah ve ark. (18) 269 çocukta VKİ ile astım kontrolü (4 farklı anket ile) arasında herhangi

bir ilişki bulmamışlar ve obezlerde gece uyanmaları ve göğüs duvarı mekaniğindeki değişikliğe bağlı dispne algılamasında artışa bağlı olarak spesifik olmayan semptomlarda artma saptamışlar. Bu nedenle obezlerde astım kontrolünün daha kötü ölçüldüğünü belirtmişlerdir. Bu çalışmada, obez astımlılarda semptom algılamalarında artma olduğu gösterilmesine rağmen, Lessard ve ark. ⁽¹²⁾ çalışmasında, obez olan ve olmayan astımlıların aynı bronkokonstrüksiyon derecesinde astım semptom algılamalarının farklı olmadığı gösterilmiştir. Sonuç olarak, astımlı hastalarda obezitenin astım kontrolüne etkisi çalışma dizaynı ve çalışılan hasta grubuna göre değişmektedir.

Genel olarak obezite akciğer genişlemesini azaltarak solunum fonksiyon testlerinde azalmaya neden olmaktadır. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda, genel olarak obezite ile solunum fonksiyon parametrelerinde (özellikle FEV1 ve FVC) azalma saptanmıştır ^(11-14,28). Çocuklardaki sonuçlar çelişkilidir ^(17,18,29-33). Çalışmamızda obezite ile solunum fonksiyonları arasında anlamlı farklılık saptamadık. Bazı çalışmalarda solunum fonksiyon testleri (özellikle FEV1 ve FVC) ile obezite arasında pozitif ilişki bulunmuştur ^(17,29). Negatif ilişki saptanan çalışmalarda bulunmaktadır ^(30,31). Çalışmamızdaki gibi obezite ile solunum fonksiyonları arasında ilişki saptanmayan çalışmalarda bulunmaktadır ^(18,32,33). Çocuklardaki bu çelişkili sonuçlar yaşla ilişkili olabilir. Çocukluk dönemi vücudun büyüme dönemi olduğundan sonuçlarda farklılıklar olabilmektedir. Obezitenin solunum fonksiyonları üzerine negatif etkisi büyümenin (boy artışı) pozitif etkisi ile de baskılanmış olabilir ⁽³³⁾.

Bel çevresi kardiyovasküler hastalıklar gibi obezite ile ilişkili hastalık riskini predikte etmede VKİ'den daha etkili olmasına rağmen, çalışmamızda VKİ astım kontrolü üzerinde daha etkili bulundu. Bu sonuç çalışmanın çocukluk çağında yapılmasına bağlı olabilir. Çocukluk döneminde kilo almında genel olarak tüm vücutta yağ depolanması olurken, erişkin dönemde daha çok viseral yağ depolanması olmaktadır ⁽⁸⁾. Bu yüzden erişkin dönemde BÇ daha önemli iken, çocuklukta VKİ daha etkilidir.

Sonuç olarak, astımlı hastalarımızda obezite astım kontrolünü kötüleştirmekte, atak sayısı ve sistemik steroid kullanımını artırmaktadır. Uygun tedavi, alerjiden korunma önlemleri yanında kilo kaybedil-

mesi ile hastaların astım kontrolünde iyileşme sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Camargo CA Jr, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med* 1999;159:2582-8. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.159.21.2582>
2. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:661-6. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200611-1717OC>
3. Bibi H, Shoseyov D, Feigenbaum D, Genis M, Friger M, Peled R, et al. The relationship between asthma and obesity in children: is it real or a case of over diagnosis? *J Asthma* 2004;41:403-10. <http://dx.doi.org/10.1081/JAS-120026097>
4. Ali Z, Ulrik CS. Obesity and asthma: a coincidence or a causal relationship? A systematic review. *Respir Med* 2013;107(9):1287-300. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.03.019>
5. Cassol V, Rizzato TM, Teche SP, Basso DF, Centenaro DF, Maldonado M, et al. Obesity and its relationship with asthma prevalence and severity in adolescents from southern Brazil. *J Asthma* 2006;43:57-60. <http://dx.doi.org/10.1080/02770900500448597>
6. Akerman MJ, Calacanis CM, Madsen MK. Relationship between asthma severity and obesity. *J Asthma* 2004;41: 521-6. <http://dx.doi.org/10.1081/JAS-120037651>
7. Ashwell M, Hsieh SD. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *Int J Food Sci Nutr* 2005;56(5): 303-7. <http://dx.doi.org/10.1080/09637480500195066>
8. Moreno LA, Fleta J, Sarria A, Rodríguez G, Gil C, Bueno M. Secular changes in body fat patterning in children and adolescents of Zaragoza (Spain), 1980-1995. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(11):1656-60. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0801803>
9. Lofgren I, Herron K, Zern T, West K, Patalay M, Shachter NS, et al. Waist circumference is a better predictor than body mass index of coronary heart disease risk in overweight premenopausal women. *J Nutr* 2004;134(5):1071-6.
10. Mosen DM, Schatz M, Magid DJ, Camargo CA Jr. The relationship between obesity and asthma severity and control in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(3):507-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2008.06.024>
11. Canoy D, Luben R, Welch A, Bingham S, Wareham N, Day N, et al. Abdominal Obesity and respiratory function in men and women in the EPIC-Norfolk Study, United Kingdom. *Am J Epidemiol* 2004;159(12):1140-9. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwh155>
12. Lessard A, Turcotte H, Cormier Y, Boulet LP. Obesity and asthma: a specific phenotype? *Chest* 2008;134(2):317-23. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.07-2959>
13. Fenger RV, Gonzalez-Quintela A, Vidal C, Gude F, Husemoen LL, Aadahl M, et al. Exploring the obesity-asthma link: do all types of adiposity increase the risk of asthma? *Clin Exp Allergy* 2012;42(8):1237-45. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2012.03972.x>
14. Clerisme-Beaty EM, Karam S, Rand C, Patino CM, Bildersback A, Riekert KA, et al. Does higher body mass index contribute to worse asthma control in an urban population? *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(2):207-12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.05.034>
15. Sastre J, Olaguibel JM, López Vi-a A, Vega JM, del Pozo V, Picado C. Increased body mass index does not lead to a worsening of asthma control in a large adult asthmatic population in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20(7): 551-5.
16. Barros LL, Souza-Machado A, Corrêa LB, Santos JS, Cruz C, Leite M, et al. Obesity and poor asthma control in patients with severe asthma. *J Asthma* 2011;48(2):171-6. <http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2011.554940>

17. **Chen Y, Rennie D, Cormier Y, Dosman JA.** Waist circumference associated with pulmonary function in children. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:216-21.
<http://dx.doi.org/10.1002/ppul.20854>
18. **Sah PK, Teague WG, Demuth KA, Whitlock DR, Brown SD, Fitzpatrick AM.** Poor asthma control in obese children may be overestimated because of enhanced perception of dyspnea. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1(1):39-45.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2012.10.006>
19. **Musaad SM, Patterson T, Ericksen M, Lindsey M, Dietrich K, Succop P, et al.** Comparison of anthropometric measures of obesity in childhood allergic asthma: central obesity is most relevant. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(6):1321-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.03.023>
20. **Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al.** Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31(1):143-78.
<http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00138707>
21. **ARRD.** Lung-function testing- selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991;144(5):1202-18.
<http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/144.5.1202>
22. **Neyzi O, Gnz H, Furman A, Bundak R, Gkay G, Darendeliler F ve ark.** Trk ocuklarında vcut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vcut kitle indeksi referans değerleri *ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51:1-14.
23. **Hatipoglu N, Ozturk A, Maziciođlu MM, Kurtoglu S, Seyhan S, et al.** Waist circumference percentiles for 7- to 17-year-old Turkish children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2008;167(4):383-9.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00431-007-0502-3>
24. **Schatz M, Mosen DM, Kosinski M, Vollmer WM, Magid DJ, O'Connor E, et al.** The relationship between asthma-specific quality of life and asthma control. *J Asthma* 2007;44(5):391-5.
<http://dx.doi.org/10.1080/02770900701364296>
25. **Amra B, Rahmani A, Salimi S, Mohammadzadeh Z, Golshan M.** Association between asthma and body mass index in children. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2005;4:33-7.
26. **Peters JI, McKinney JM, Smith B, Wood P, Forkner E, Galbreath AD.** Impact of obesity in asthma: evidence from a large prospective disease management study. *An Allergy Asthma Immunol* 2011;106:30-5.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2010.10.015>
27. **Lavoie KL, Bacon SL, Labrecque M, Cartier A, Ditto B.** Higher VKI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity. *Respir Med* 2006;100(4):648-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2005.08.001>
28. **Chen Y, Rennie D, Cormier YF, Dosman J.** Waist circumference is associated with Pulmonary function in normal-weight, overweight, and obese subjects. *Am J Clin Nutr* 2007;85(1):35-9.
29. **Tantisira KG, Litonjua AA, Weiss ST, Fuhlbrigge AL, et al.** Childhood Asthma Management Program Research Group. Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *Thorax* 2003;58(12):1036-41.
<http://dx.doi.org/10.1136/thorax.58.12.1036>
30. **Spathopoulos D, Paraskakis E, Trypsianis G, Tsalkidis A, Arvanitidou V, Emporiadou M, et al.** The effect of obesity on pulmonary lung function of school aged children in Greece. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:273-80.
<http://dx.doi.org/10.1002/ppul.20995>
31. **lger Z, Demir E, Tana R, Gkřen D, Glen F, Darcan ř, ve ark.** The effect of childhood obesity on respiratory function tests and airway hyperresponsiveness. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2006;48:43-50.
32. **Yuksel H, Sogut A, Yilmaz O, Onur E, Dinc G.** Role of adipokines and hormones of obesity in childhood asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4(2):98-103.
<http://dx.doi.org/10.4168/aaair.2012.4.2.98>
33. **Sposato B, Scalese M, Migliorini MG, Riccardi MP, Balducci MT, Petruzzelli L, et al.** Obesity can influence children's and adolescents' airway hyperresponsiveness differently. *Multidiscip Respir Med* 2013;12:8(1):60.