

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Ankara İli 2. Bölge Kamu Hastaneler Birliği Genel Sekreterliği
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Nesibe ANDIRAN

**OKUL ÇAĞI ASTIMLI HASTALARDA
25 HİDROKSİ VİTAMİN D DÜZEYİNİN
ASTİM ŞİDDETİ VE KONTROLÜNE
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve HAVAN

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nesibe ANDIRAN**

ANKARA - 2013

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Ankara İli 2. Bölge Kamu Hastaneler Birliği Genel Sekreterliği
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Nesibe ANDIRAN

**OKUL ÇAĞI ASTIMLI HASTALARDA
25 HİDROKSİ VİTAMİN D DÜZEYİNİN
ASTIM ŞİDDETİ VE KONTROLÜNE
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve HAVAN

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nesibe ANDIRAN**

ANKARA - 2013

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda bilgi, hoşgörü, emek ve yardımlarını esirgemeyen sevgili tez hocam Prof. Dr. Nesibe ANDIRAN'a ve sevgili hocam Prof. Dr. Sacit Günbey'e,

Asistanlık süresi boyunca bana her konuda destek olan, eğitim sürecimde bilgi, beceri, tanıya yönelik yaklaşım konusunda büyük emekleri olan ve tezimin hazırlanması süresi boyunca deneyim ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen Doç. Dr. Cem Hasan RAZİ, Doç. Dr. Osman ÖZDEMİR, Uzm. Dr. Ayşe Derya BULUŞ'a,

Dört yıllık süre içinde birlikte çalıştığım ve deneyimlerinden faydalandığım Uzm. Dr. Emel SAYLAM, Uzm. Dr. Yasemin İNAN, Uzm. Dr. Mine GÜVELOĞLU, Uzm. Dr. Hülya SERTÖZ ve onların şahsında kliniğimizin tüm diğer uzmanlarına,

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım bütün asistan arkadaşlarıma özellikle Dr. Halise Metin BAZ'a,

Kliniğimizin tüm hemşirelerine, sekreterlerimizden Libaz Ecem YENEN'e, hastanemizin tüm laboratuvar personeline,

Hayatım boyunca her konuda sevgi, ilgi ve desteğini derinden hissettiğim sevgili aileme sonsuz sevgi ve teşekkürlerimle...

Dr. Merve HAVAN

20. 06. 2013

ÖZET

OKUL ÇAĞI ASTIMLI HASTALARDA 25 HİDROKSİ VİTAMİN D DÜZEYİNİN ASTIM ŞİDDET VE KONTROLÜNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Merve Havan, Uzmanlık Tezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği.

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nesibe ANDIRAN

Haziran 2013

Astım çocukluk çağının en sık kronik hastalığıdır. Son yıllarda, hastalığın prevalansının batı ve sanayileşen ülkelerde artış göstermiştir. Bu durum çalışmacıları astım ile beslenme ve D vitamini eksikliği arasındaki ilişkiyi araştırmaya yöneltmiştir. Çalışmamızın amacı okul çağı astımlı hastalarda vitamin D düzeyi ile astım arasındaki ilişkiyi saptamak ve vitamin D düzeyinin astım şiddeti ve kontrolü üzerine etkisini belirlemektir.

Çalışmamız, 1 Ekim - 31 Aralık 2012 tarihleri arasında Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Allerji Polikliniği'nde yapılan astım ile 25 hidroksi vitamin D (25(OH)D₃) arasındaki ilişkiyi araştıran kesitsel bir çalışmadır. Çalışmaya 6-18 yaş arası 72 astımlı hasta grubu ve 66 sağlıklı kontrol grubu seçildi. Hastaların demografik bilgileri ve klinik özellikleri kaydedildikten sonra, solunum fonksiyon testi yapıldı. Bütün hastaların vücut kitle indeksi (BMI), 25(OH)D₃, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, total IgE ve eozinofil düzeyine bakıldı. GINA (Global Initiative for Asthma) kriterlerine göre astım şiddeti ve kontrol durumu belirlendi. Tüm hastaların son bir yılda geçirdiği atak sayısı not edildi.

Sonuç olarak, çalışmamızda astımlı hasta grubunun serum vitamin D düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük saptandı (p=0,004). Çalışmamızda Vitamin D eksikliği olan hastalarda astım kontrolünün daha kötü ve şiddetinin balırgin olduğu görüldü (p= 0,004, p=0,003). Vitamin D düzeyi ile cinsiyet, obezite, solunum fonksiyonları, deri testi, serum eozinofil ve total IgE düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Astım, vitamin D, astım kontrolü, astım şiddeti.

ABSTRACT

THE EFFECT OF 25 HYDROXYVITAMIN D LEVELS ON ASTHMA SEVERITY AND CONTROL AT SCHOOL AGE ASTHMATIC PATIENTS

Dr. Merve Havan, Specialty Thesis, Department of Pediatrics

Thesis Advisor: Professor Nesibe ANDIRAN

June 2013

Asthma is the most common chronic disease among children. In recent years, asthma prevalence has been increased in westernized and industrialized countries. For this reason investigators decided to study the relationship between asthma and nutrition so vitamin D. The aim of this study is to determine the relationship between asthma and vitamin D and the effect of vitamin D levels on asthma severity and control.

We examined the relation between 25(OH)D₃ levels and asthma from 1 october to 31 december in a cross-sectional study in Departments of Pediatrics and Pediatric Allergy Kecioren Education and Research Hospital. We selected 72 children with asthma and 66 healthy children as control group between 6-18 years. Demographic data and clinical features, pulmonary function tests results of all participants were recorded. We measured body mass index (BMI), 25(OH)D₃, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, total IgE and eosinophile of all participants. Asthma control and severity situation assessed according to GINA (Global Initiative for Asthma). We recorded the number of asthma exacerbations of the patients in the last year.

Consequently, the level of serum 25(OH)D₃ in cases diagnosed with asthma was determined to be lower than control group ($p=0.004$). We found in our study, in majority of vitamine D defficient children, asthma control was poor and asthma severity was significantly high ($p= 0,004$, $p=0,003$, respectively). There was no significant relation between gender, obesity, pulmoner founction, skin test, eosinophile and total IgE.

Key words: Asthma, vitamin D, asthma severity and control

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. ASTIM BRONŞİALE	4
2.1.1. Epidemiyoloji.....	4
2.1.2. Patogenez	6
2.1.3. Klinik Tanı	9
2.1.3.1. Öykü	9
2.1.3.2. Fizik Muayene	10
2.1.3.3. Laboratuvar.....	11
2.1.3.4. Tanı ve Ayırıcı Tanı	13
2.1.3.4.1. Erken Geçici Wheezing	14
2.1.3.4.2. Non - Atopik Wheezing.....	15
2.1.3.4.3. Atopik Wheezing.....	15
2.1.3.5. Astım Şiddeti ve Kontrolü.....	15
2.1.3.6. Akut Astım Atağı	17
2.1.3.6.1. Astım Atak Tedavisi.....	19
2.1.3.6.2. Hastaneye Yatış ve Acil Servisten Taburcu Olma Kriterleri	21
2.1.3.7. Astım Tedavisi.....	23
2.1.3.7.1. Basamak: Gerektiğinde Rahatlatıcı Tedavi	23
2.1.3.7.2. Basamak: Kontrol Sağlayıcı Tedavi.....	23

2.1.3.7.3. Basamak: Kontrol Sağlayıcı Tedavi (Bir veya İki İlaç).....	23
2.1.3.7.4. Basamak: Kontrol Sağlayıcı Tedavi (İki veya daha fazla).....	24
2.1.3.7.5. Basamak: Kontrol Sağlayıcı Tedavilerin Çoklu Kombinasyonu.....	24
2.2. D VİTAMİNİ	25
2.2.1. Vitamin D Sentezi ve Etki Mekanizması.....	26
2.2.2. Vitamin D Eksikliği Nedenleri	30
2.2.3. Vitamin D'nin Besinsel Kaynakları.....	31
2.2.4. Vitamin D'nin Fizyolojisi	32
2.2.5. Vitamin D'nin Fonksiyonları	32
2.2.5.1. Vitamin D'nin Kalsiyum Metabolizması Üzerine Etkisi.....	32
2.2.5.2. Vitamin D'nin Kalsiyum Metabolizması Dışındaki Etkisi.....	33
2.2.5.3. Vitamin D ve İmmun Fonksiyonların Regülasyonu.....	35
2.3. VİTAMİN D VE ASTİM	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL OLMA KRİTERLERİ.....	42
3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL OLMAMA KRİTERLERİ	42
3.3. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	42
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	45
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇLAR	70
7. KAYNAKLAR	72

KISALTMALAR

VDR	: Vitamin D reseptörü
IL	: İnterlökin
IFN γ	: İnterferon
TNF	: Tümör nekroz faktör
TGF	: Transforme edici büyüme faktörü
BHR	: Bronşial hiperaktiviteye
ISAAC	: International Study of Asthma and Allergies in Childhood
EAR	: Erken astmatik reaksiyon
GAR	: Geç astmatik reaksiyon
PG	: Prostoglandin
LT	: Sisteinil lökotrienler
GM-CSF	: Granulosit makrofaj koloni stimule edici faktör
Ig	: Immunglobulin
Tregs	: Reglatuvar T hücre
ICAM-1	: İnterleükin adezyon molekül 1
VCAM-1	: Vasküler hücre adezyon molekül 1
RANTES	: T hücre aktivasyon düzenleyicisi
MCP	: Monosit kemotaktik protein
SFT	: Solunum fonksiyon testi
FEV1	: 1. saniyede atılan zorlu ekspiratuvar hava hacmi
FVC	: Zorlu vital kapasite
PEF	: Zirve akım hızı
GINA	: Global Initiative for asthma; Asthma guideliness
ÖDİ	: Ölçülü doz inhaler

β 2-agonist	: Beta 2 agonist
LTRA	: Lökotrien reseptör antagonistleri
İKS	: İnhaler kortikosteroidlerdir
25(OH)D ₃	: Kolekalsiferol
25(OH)D ₂	: Ergokalsiferol
NHANES	: Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Grubu
DBP	: D vitamini bağlayan protein
RXR	: Retinoik asit X reseptörü
VDRE	: Vitamin D cevap elemanı
PTH	: Parathormon
TLR	: Toll-like reseptör
hCAP	: Human cathelisidin antimicrobial peptid
DM	: Diyabetes mellitus
MS	: Multiple skleroz
RA	: Romatoid artrit
MAPK	: Mitojen aktive protein kinaz
RSV	: Solunum sinsityal virus
CoAst	: Childhood Orgins of Asthma
CAMP	: Chilhood Asthma Management Program
ATS	: American Thoracic Society
BMI	: Vücut kitle indeksi
ort $\pm$ SS	: Ortalama $\pm$ standart sapma

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1.	Astım şiddetinin sınıflaması (GINA klavuzuna göre hazırlanmıştır.).....	16
Tablo 2.	Astım kontrolünün sınıflaması (GINA klavuzuna göre hazırlanmıştır.).....	17
Tablo 3.	D vitamini eksikliği nedenleri.....	30
Tablo 4.	Serum 25(OH)D ₃ Düzeylerine Göre D Vitaminine Ait Klinik Tanımlamalar	31
Tablo 5.	Astımlı hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri.....	46
Tablo 6.	Astım ve kontrol grubunun klinik ve laboratuvar parametreleri*	47
Tablo 7.	Astımlı hastaların deri testi, şiddet ve kontrolüne göre sınıflaması.....	48
Tablo 8.	Astımlı hasta ve kontrol grubunun vitamin D düzeyine göre değerlendirilmesi	49
Tablo 9.	Astımlı hasta ve kontrol grubu vitamin D düzeyine göre demografik özellikleri	51
Tablo 10.	Astımlı hasta ve kontrol grubunun vitamin D eksikliğine göre demografik özellikleri.....	52
Tablo 11.	Astımlı hasta ve kontrol grubunda vitamin D düzeyi (ng/ml) ile Total IgE ve eozinofil sayısı arası ilişki.....	52
Tablo 12.	Astımlı hasta grubu ve kontrol grubunun vitamin D eksikliğine göre solunum fonksiyon testi sonuçları	53
Tablo 13.	Astımlı hasta grubunun vitamin D eksikliğine göre astım şiddeti ve astım kontrol durumu.....	54
Tablo 14.	Astımlı hasta grubunun vitamin D eksikliğine göre astım şiddeti ve astım kontrol durumuna göre ayrıntılı değerlendirilmesi	55
Tablo 15.	Deri testi ile vitamin D düzeyi arası ilişki	56

Tablo 16. Astımlı hasta grubunun obezite durumuna göre serum vitamin D düzeyi ve vitamin D eksikliği durumu.....	57
Tablo 17. Sağlıklı kontrol grubunun obezite durumuna göre vitamin D düzeyi ve vitamin D eksikliği durumu	58
Tablo 18. Astımlı hasta ve kontrol grubunda vitamin D eksikliği ile serum Ca, P, ALP düzeyinin değerlendirilmesi.....	59



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1.	Astım Patogenezi (24 numaralı kaynaktan alınmıştır.).....	9
Şekil 2.	Astım Atağının Acil Serviste Tedavisi (58 Numaralı kaynaktan alınmıştır.)	22
Şekil 3.	Vitamin D metabolizması (77 numaralı kaynaktan alınmıştır.).....	28
Şekil 4.	Vitamin D fonksiyonları (97 numaralı kaynaktan alınmıştır).....	34
Şekil 5.	Vitamin D'nin immun fonksiyonlara etkisi (101 numaralı kaynaktan alınmıştır).....	37
Şekil 6.	Astım ve kontrol grubunda vitamin D düzeyi	50
Şekil 7.	Akut atak sayısı ile vitamin D düzeyi arası ilişki.....	56

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Astım havayolu hipersensitivitesi, rekurren wheezing epizodları, solunum sıkıntısı ve öksürük ile seyreden solunum yollarının kronik inflamatuvar hastalığıdır. Astım dünyada yaklaşık 300 milyon insanı etkileyen ve çocukluk çağında en sık rastlanan kronik hastalıktır. Genetik predispozisyon, erken allerjen maruziyeti, enfeksiyonlar, diyet gibi birçok faktör astım etyolojisinde rol oynamaktadır. Astımlı hastaların % 80 - % 90'ı 6 yaşından önce tanı almakla beraber hastalığın prevalansı 1980 yılından itibaren dramatik olarak artmıştır. Astım için başlıca risk faktörleri; erkek cinsiyet, atopi, genetik faktörler, mevsimsel ve bütün yıl boyunca etki eden allerjenler, viral solunum yolu enfeksiyonları, endotoksin maruziyeti ve sigaradır. Hastalığın batı ve sanayileşen ülkelerde (Avustralya, Yeni Zelanda, İngiltere) daha sık rastlanması araştırmacıları astım etyolojisinde beslenme durumu ve D vitamini eksikliğinin önemini araştırmaya yöneltmiştir.

Vitamin D kalsiyum metabolizması ve kemik gelişimine etkisinin yanı sıra immün sistem modülasyonunda da görev almaktadır. Kemik dışında hemen her hücrede (beyin, kalp, mide, pankreas, meme, gonadlar, T ve B lenfositler, monositler, akciğerler vs.) vitamin D reseptörünün (VDR) bulunması ile D vitamininin kemik metabolizması dışındaki diğer dokuların fonksiyonlarında da rol oynadığı ve pek çok hastalıkla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Yapılan araştırmalarda D vitamininin tüberküloz, Crohn hastalığı, Tip 1 diyabet, multiple skleroz gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda önemli rol oynadığı belirtilmiştir. Vitamin D'nin kronik inflamatuvar bir hastalık olan astım etyolojisindeki rolü de araştırılmıştır. Kuzey Amerika'da yapılan iki çalışmada VDR'deki polimorfizm ile astım arasında ilişki bulunmuştur. Yapılan hayvan çalışmalarında VDR geninin bronş düz kas hücrelerinde yaygın olarak bulunduğu görülmüştür. VDR'nin bronş düz kas kasılmasında, inflamasyon sürecinde, prostaglandin ve glukokortikoid regulasyonunda rol oynadığı görülmüştür.

Viral enfeksiyonların astım atağının başlıca risk faktörü olduğu bilinmektedir. Viral enfeksiyon sırasında D vitamini antimikrobiyal bir polipeptid olan *cathelicidin*in üretiminden sorumludur. Yapılan araştırmalarda D vitamini desteğinin

üst solunum yolu enfeksiyonunu belirgin derecede azalttığı görülmüştür. Böylece vitamin D tedavisi ile astım atak sıklığının da azalacağı ön plana çıkmıştır.

D vitamini T helper 1 hücrelerinden interlökin 2 (IL-2) ve interferon γ (IFN γ), T helper 2 hücrelerinden salgılanan interlökin 4 (IL-4) gibi mediatörlerin sekresyonunu baskılayarak, inflamatuvar cevabı regüle eder. Yapılan çalışmalarda D vitamininin allerjik reaksiyonu ve eozinofilik inflamasyonu azalttığı görülmüştür. Yapılan in vivo çalışmada D vitamininin T hepler-2' nin rol oynadığı astım sürecinde inflamatuvar cevabı baskıladığı ve bronkoalveolar lavaj sıvısında IL-4 üretimini azalttığı görülmüştür. Böylece D vitaminin bronş aşırı duyarlılığını, T helper-2 sitokin cevabını ve eozinofilik inflamasyonu baskıladığı görülmüştür.

D vitamininin inflamatuvar süreçteki etkisi astım tedavisinde önemli yeri olan steroidlerin tedaviye yanıtını da etkiler. Kombine steroid ve D vitamini destek tedavisinin astım atağında daha etkili olduğu yapılan çalışmalarda görülmüştür.

D vitamini fetal akciğer gelişiminde ve *sürfaktan* üretiminde de rol oynamaktadır. D vitamini bağımlı kalsiyum binding protein olan *calbindin* fetal akciğer gelişiminde rol oynayan önemli bir proteindir. Maternal D vitamini seviyesinin süt çocukluğu döneminde tekrarlayan wheezing etyolojisinde önemli rol oynadığı bilinmektedir.

Kosta Rika'da 6-14 yaş arası 614 astımlı çocukta yapılan araştırmada çocukların % 28'inde D vitamini eksikliği olduğu görülmüştür. D vitamininin immun sistemi iyileştirerek, antienflamatuvar etki göstererek, glukokortikoid etkisini güçlendirerek ve remodellingi artırarak astım patogenezinde etkili olduğuna dair araştırmalar yapılmıştır. D vitamini ülkemizde de çok sık rastlanan kronik inflamatuvar bir hastalık olan astım ve astım atak sıklığı ile doğrudan ilişkilidir. Maternal ve çocukluk çağında D vitamini destek tedavisi ile astım gelişimi önlenabilir ve atak sıklığı azaltılabilir.

Bu çalışmada, 6-18 yaş arası astım nedeni ile takip edilen hastalarda D vitamini eksikliği olup olmadığını belirlemek ve D vitamini düzeyi ile astım kontrolü ve şiddeti arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlanmıştır. Çalışmamız, literatür

incelendiğinde Türkiye’de çocuk yaş grubunda D vitamini düzeyi ile astım kontrolü ve şiddeti arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir. Bu çalışmadan elde edilecek sonuç ile ocuklarda D vitamini destek tedavisi ile hastalığın önlenmesi ve astım atak sıklığının azaltılması sağlanabilir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. ASTIM BRONŞİALE

Astım solunum yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıktır (1). İnflamasyon, solunum yollarını allerjenler, iritanlar, viral enfeksiyonlar ve egzersiz gibi uyaranlara karşı aşırı duyarlı kılar ve bu durum “bronşial hiperaktiviteye (BHR)” olarak adlandırılır. Kronik havayolu inflamasyonu ekstraselüler matriks proteinlerinin artması ve vasküler hiperplaziden kaynaklanan yeniden yapılanma olarak bilinen yapısal ve işlevsel değişikliklerle sonuçlanan bronş epitelinde hasarlanma ve iyileşmeye yol açar (2).

Astım atakları, acil polikliniğine başvuru ve okul devamsızlığının en sık nedenlerinden biridir. Astım, ayrıca erken tanı ve yeterli tedavi ile önlenabilir ölümlerin önde gelen bir nedenidir.

2.1.1. Epidemiyoloji

Dünyada yaklaşık 300 milyon astım hastasının olduğu bilinmektedir (3). Çocukluk çağının en sık rastlanan kronik hastalığıdır. Hastaların % 90’dan fazlası 6 yaşından önce astım tanısı almaktadır. Astım çocuklarda acil servis başvurusu, hastaneye yatış ve okul günü kaybına en çok neden olan kronik hastalıklardan birisidir (4,5). Astım prevalansı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde artış göstermiştir (4). Son 20-30 yılda çocuk ve genç erişkinlerde daha belirginleşen astım sıklığındaki artış ile birlikte doktor tanılı astım oranı % 9’lardan % 17’lere yükselmiştir (6). Astım her yaşta görülebilen bir hastalıktır. Hastalık ergenlik öncesinde erkeklerde iki kat daha sık olup daha büyük yaşlarda iki cinsten eş oranda görülmektedir.

Pek çok çalışmanın sonuçları bir arada değerlendirildiğinde astım sıklığının her on yılda bir, bir önceki on yıla göre % 50 artış gösterdiği söylenebilir. Aynı yöntemler kullanılarak 56 ülkede yapılan ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) çalışmasının sonuçlarına göre astım sıklığı % 1,6 - % 36,8 arasında değişmektedir. En yüksek prevalansı olan ülkeler İngiltere, Avustralya, Uzakdoğu ve Asya ülkeleri ile Yeni Zelanda olurken; en düşük prevalansı olan ülkeler ise Hindistan, Yunanistan, Çin, Kuzey Amerika Kızılderilileri ve Eskimolar olarak saptanmıştır. Hayat boyu astım tanısı prevalansı Hindistan'da % 1, Yeni Zelanda'da % 30,8 oranındadır. (7,8).

Erken çocukluk döneminde geçirilen viral enfeksiyonlar, çevre kirliliği, yaşam tarzı değişiklikleri ve diyet faktörleri genetik olarak yüksek riskli hastalarda belirlenen risk faktörlerindendir (9,10,11,12). Astım sıklığının rinokonjonktivit, atopik dermatit gibi diğer allerjik hastalıkların sıklıkları ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Çocukluk çağı astımının özellikle modern büyük kentlerde daha sık olduğu, çiftlik ortamında yaşayanlarda daha az görüldüğü tespit edilmiştir.

Türkiye'de daha önce yapılan çalışmalarda Ulusal Allerji ve Klinik İmmunoloji Derneği'nin anket yöntemi ile yaptığı çalışmalarda doktor tanılı astım prevalansı, % 6,9 - % 15,3 arasında bulunmuştur. Sonuçlara göre astım prevalansı, Ege Bölgesi'nde en düşük, Akdeniz ve Karadeniz Bölgelerinde ise daha yüksek bulunmuştur (13,14). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada 6-18 yaş astım nedeni ile takip edilen 618 hastada, yıllık maliyet 1597,4 Amerikan Doları olarak bulunmuş, hastalarda sık doktora gitme ihtiyacı ve sık hastane yatışı olduğu bildirilmiştir (15).

Astım prevelansındaki artışın nedenleri kesin olarak bilinmemekle birlikte, modern toplum hayatı, sanayileşme, atmosfer havasının kirlenmesi, allerjen yoğunluğunun artması, maternal sigara içiciliğinin artması, premature doğan bebeklerin yaşam oranlarının artması ve yeni tanı yöntemleri ile erken tanı konulması bu durumdan sorumlu olabilir (16,17).

2.1.2. Patogenez

Astımın patogenezinde üç mekanizma sorumlu tutulmaktadır. Bunlar, geri dönüşümlü havayolu obstrüksiyonu, havayolu inflamasyonu ve artmış havayolu duyarlılığıdır. Astımda oluşan patofizyolojik değişiklikler ve oluşan klinik semptomlar havayolunu çevreleyen düz kasların kasılması sonucu oluşan obstrüksiyonun bir sonucudur. Hastalık büyük ve küçük havayollarını etkilemekte ancak alveolleri tutmamaktadır. Astıma neden olan patofizyolojik olay, havayolu çapında azalma üzerine yoğunlaşmaktadır. Bu anormal durum havayolu direncinde artışa yol açmakta ve inspiryumda akciğerlere giren hava dışarı çıkmakta zorlanmaktadır. Sonuçta zorlu solukla verilen hava hacimleri ve akım hızları düşmekte, akciğerlerde havalanma artışı ve hava hapsi olmaktadır.

Havayollarının başta eozinofiller olmak üzere nötrofil, monosit, lenfosit, mast hücreleri ve bazofil gibi hücrelerle infiltrasyonu sonucunda oluşan inflamasyon mukus üretiminde artış ve epitelyum hücrelerinde dökülmeye neden olur. Sonuç olarak oluşan materyal solunum yollarında obstrüksiyona neden olabilir. İnflamasyon ne kadar yoğun ise bronş duyarlılığı o kadar fazla, hava yolu obstrüksiyonu da o kadar ağır olur ve dolayısıyla hastanın semptomları artar. Obstrüksiyona katkıda bulunan birçok faktör söz konusudur; havayolu düz kas kontraksiyonu, havayolu mukozal ödemi ve mukus hipersekresyonu bunların başlıcalarıdır. İnflamasyonun uzun süre devam etmesi sonucunda havayolu düz kas tabakası ve mukus glandlarında hipertrofi, bazal membranda kalınlaşma, subepitelyal bölgede kollajen birikimi, mukus hipersekresyonu, anjiogenez ve havayolunda ödem olur. Oluşan bu değişiklikler nedeniyle havayolları çevresel uyarılara karşı daha hassas hale gelir, bu durum BHR olarak isimlendirilir. BHR astımın önemli bir özelliğidir. BHR zemininde birçok çevresel faktör solunum yollarında aşırı bronkokonstrüksiyona neden olabilir (18).

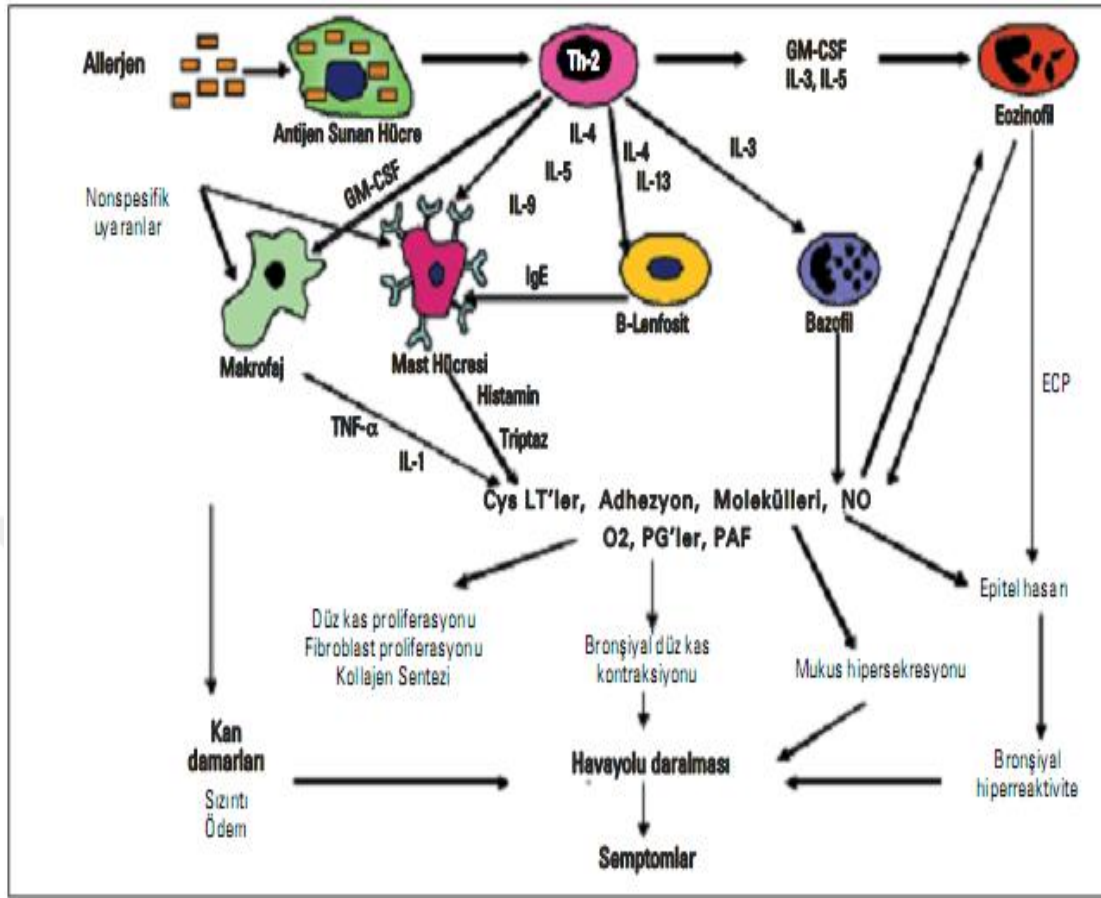
Genetik faktörler ve çevresel faktörlerin astımın ortaya çıkmasında etkisi vardır. Astım allerjik veya allerjik olmayan antijenik uyarılar sonucu meydana gelir. Allerjik astımda allerjen bilinirken, nonallerjik astımda inflamasyonu başlatan ana

neden bilinmemektedir, ancak endojen kaynaklı bir antijen olabileceği düşünülmektedir.

İmmunopatogeneze: Astımda, aşırı duyarlılık tip 1 reaksiyonu ile oluşan bir inflamasyon mevcuttur. Bu inflamasyonda mast hücreleri, eozinofiller, lenfositler, makrofajlar, bazofiller, nötrofiller ve trombositlere ek olarak epitel hücreleri, nöronlar ve düz kas hücreleri rol oynar. Atopik bireylerde, sensitize olmuş hava yolları, allerjenle tekrar karşılaştığında erken ve geç faz bronkokonstriksiyonu içeren karakteristik bir bimodal yanıt verir. Allerjenin indüklediği ve 1-2 saatte gelişen ve kaybolan erken astmatik reaksiyonda (EAR) aktive mast hücrelerinden salınan histamin, prostoglandin (PG) D₂, sisteinil lökotrienler (LT) ve triptaz aracılığıyla kininojenlerden sentezlenen kininler rol oynar. EAR, bronkokonstrüksiyon ve ödemele karakterizedir. Allerjenle karşılaşmadan 6-8 saat sonra gelişen geç-faz hava yolu obstrüksiyonu (geç astmatik reaksiyon-GAR) ve artmış bronş cevaplılığında selektif mikrovasküler adhezyon süreçleri yoluyla havayollarına inflamatuvar hücre akışı olur. GAR'un en önemli hücreleri eozinofiller olmak üzere lenfositler ve bazofiller de önemlidir. GAR daha çok inflamasyonla karakterizedir. Bu inflamasyona Lökotrienler, Histamin, GM-CSF (Granulosit makrofaj- koloni stimule edici faktör), IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 neden olur.

Tip 1 reaksiyonda antijen allerjendir. Antikor immunglobulin E (Ig E) ve hedef hücre ise doku mast hücresidir. Allerjenler; ev tozu akarları, polenler, kedi ve köpek salgı allerjenleri, küf mantarları gibi inhalan allerjenler yanında gıdalar ve latekstir (19,20). Astımla ilişkili çok sayıda mediatörün olduğu ve bunların hava yollarındaki karmaşık inflamasyonu yönettikleri artık bilinmektedir. Astım patogenezinde rol alan anahtar mediatörler kemokinler, sisteinil lökotrienler; IL1 β , TNF- α , GM-CSF, IL4, IL5 ve IL13'ü içeren sitokinler; histamin, nitrik oksit ve prostaglandin D₂'dir (21,22). Allerjen önce antijen sunan hücreye sunulur. Antijen sunan hücre ve T helper (Th) CD4 hücrelerinin karşılıklı etkileşimleri sonucu Th0 hücreleri IL-2 sentezler ve T helper 2 (TH2)'ye dönüşür. Bu hücrenden salınan IL-4 ve IL-13 ile plazma hücreleri B lenfositine dönüşür ve antijene spesifik Ig E yapımı başlar. Kanda dolaşan Ig E yüksek affiniteli Ig E reseptörü taşıyan doku mast hücresi bazofile ve düşük affiniteli Ig E reseptörü taşıyan lenfosit, eozinofil ve makrofaja

bağlanır. Organizma aynı antijen ile tekrar karşılaştığında antijen kendine spesifik antikora bağlanır. Bu bağlanma ile mast hücresinde önceden mevcut (histamin, serotonin gibi) mediatörler ve antijen bağlanmasından sonra yapılan mediatörler (lökotrienler, prostoglandinler) degranüle olarak perifere salınırlar ve birkaç dakikada gelişen erken faz reaksiyonuna yol açarlar. Bu mediatörlerin ortak etkileri düz kas kasılmasını, damar geçirgenliğini ve mukus sekresyonunu artırmalarıdır. Geç faz reaksiyonu ise, 6-8 saat sonra gelişir. T hücresi, mast hücresi ve aktive olmuş epitel hücresinden salınan IL-3, IL-5 ve GM-CSF, kemik iliğinde eozinofil farklılaşmasına ve çoğalarak dolaşıma geçmesine yol açarlar. Dolaşıma geçen eozinofil ve lökositlerin reaksiyon bölgesinde damarda kalabilmeleri E-P selektin, ICAM-1 (intraselüler adezyon molekül 1) ve VCAM-1 (vasküler hücre adezyon molekül 1) ile olur. Bu bölgede eozinofillerin damardan dokuya geçişi de eotaksin 1, eotaksin 2, eotaksin 3, Regulated on Activation normal T cell Expressed and Secreted (RANTES), monosit kemotaktik protein 3 (MCP-3) ve MCP-4 gibi kemokinler ile sağlanır. Eozinofil içeriğinde bulunan toksik ürünler olayın geçtiği bölgede doku hasarına yol açar. Remodelling (yeniden yapılanma) diye adlandırılan bu olaylar havayolunun geri dönüşümsüz değişimine neden olur (23). Astım patogenezi Şekil 1’de özetlenmiştir.



Şekil 1. Astım Patogenezi (24 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

2.1.3. Klinik Tanı

Astım çocukluk yaş grubunda diğer enfeksiyöz nedenler ile karışarak tanısı göz ardı edilebilen bir hastalıktır. Tanısı için genellikle anamnez, fizik muayene ve spirometrik testler yeterli olmaktadır.

2.1.3.1. Öykü

Nöbetler halinde gelen nefes darlığı, öksürük, hırıltı, göğüste sıkışma gibi tipik belirtilerin varlığında anamnez tanıda altın standarttır (25). Öykü alınırken bazı

özelliklerin üzerinde durulması gereklidir. Astımı düşündüren hastalarda anamnez özellikleri şunlardır:

- Nefes darlığı, öksürük, hırıltılı solunum ve göğüste sıkışma hissi gibi semptomların olması,
- Semptomların epizodik olması, mevsimsel değişkenlik göstermesi, hastaların asemptomatik dönemlerinin bulunması,
- Yakınmaların gece daha sık görülmesi,
- Tetikleyici faktörlerin (viral enfeksiyon, emosyonel stres, allerjenler, egzersiz, ilaç, sigara dumanı, toz, koku, kirli hava) yakınmaları arttırması,
- Yakınmaların kendiliğinden veya ilaçlarla düzelmesi,
- Ailede astım ve/veya başka allerjik hastalıkların bulunması ve
- Hastanın atopi, besin allerjisi, allerjik rinit gibi hastalıklarının olması.

Tanı koyarken ayırıcı tanıda dikkate alınması gereken diğer hastalıklar gastroözofageal reflü, postnazal akıntı, kronik sinüzit ve vokal kord disfonksiyonudur (26).

2.1.3.2. Fizik Muayene

Semptomların değişkenliği nedeni ile astımlı hastanın dinleme bulguları normal olabilir. En sık saptanan muayene bulgusu akciğer oskültasyonunda sibilan ronküs ve hışıltı duyulmasıdır. Solunum sesleri normal bulunan bazı astımlı hastalarda oskültasyon sırasında zorlu ekspirasyon yaptırılırsa ronküs işitilebilir. Hışıltı, astımın en tipik bulgusu olmakla birlikte ciddi astım ataklarında bu bulgu mevcut olmayabilir ancak bu durumda genellikle siyanoz, uykuya eğilim, taşikardi gibi diğer fizik muayene bulguları mevcuttur. Bu durumda, yardımcı solunum kasları solunuma katılır, subklaviküler, juguler ve interkostal kaslarda çekilmeler gözlenir, ağır atak sırasında intratorasik basınç artışı nedeni ile boyun venleri dolgunlaşabilir ve pulsus paradoksus ortaya çıkabilir (27). Astımlı hastaların büyük çoğunluğunda rinit görülebildiğinden, fizik inceleme sırasında rinit, geniz akıntısı ve nazal

obstrüksiyon bulguları açısından üst solunum yolu muayenesinin de yapılması önerilir.

2.1.3.3. Laboratuvar

Astımlı çocukların çoğunda öykü ve muayene ile tanı konulmaktadır. Bunun yanında solunum fonksiyonlarının ölçümü ve özellikle solunum fonksiyon bozukluğunun geri dönüşümlü olduğunun gösterilmesi astım tanısını büyük oranda doğrular.

- **Akciğer ve sinüs grafisi:** Astımlı bir hastada bakteriyel pnömoni ya da komplikasyon şüphesi yoksa grafi çekilmesine gerek yoktur (28,29). Astımda önceden çekilmiş de olsa tek bir akciğer grafisi ayırıcı tanıda kullanmak için yeterlidir.

- **Eozinofil sayımı:** Astım düşünülen hastada en önemli kan tetkiki eozinofil sayımıdır. Birçok çalışmada eozinofillerin, havayolu epitel hasarında rol oynadığı, akciğer fonksiyonları ve bronş aşırı duyarlılığı üzerinde olumsuz etkileri olduğu saptanmıştır. Genellikle semptomatik dönemlerde total eozinofil sayısı yüksektir (kanda $>300/\text{mm}^3$, periferik yaymada $> \% 4$). Sayımın hastalara steroid verilmeden önce yapılması şarttır. Düşük değerler tanıyı ekarte ettirmez. Eozinofiller astımlı hastaların balgamlarında da sayılabilir. Balgamda eozinofil ölçümü astım tanısında çok değerli bir testtir (30).

- **Atopi araştırılması:** Astımlı çocuklarda atopi araştırmak için deri testi ve kanda total veya spesifik IgE düzeylerine bakılır. Çocukluk çağındaki IgE düzeyleri; yaş, genetik yapı, çevresel etkenler ve paraziter hastalıklar gibi birçok faktöre bağlıdır. Ancak halen astım tanısı ve bronş aşırı duyarlılığının değerlendirilmesinde yardımcı olarak kullanılan testlerden birisidir (31). Total IgE düzeyinin rutin olarak her hastada ölçümü gerekmez. Düşük düzeyler astım tanısını ekarte ettirmez.

Deri testleri, atopi araştırmak için kullanılan duyarlı bir metoddur. Uygun teknikle hazırlanmış standardize spesifik allerjenin lokal uyarısı ile deriye uygulanan provokasyon testlerdir. Deriye verilen allerjen derideki mast hücrelerinin

yüzeyindeki antijen spesifik Ig E moleküllerine bağlanarak, histamin ve diğer mediatörlerin salınımına neden olur. Testin duyarlılığı % 95'in üstündedir (19). Bu testin özelliği; kolay ve hızlı uygulanabilmesi, ucuz ve yüksek sensiviteye sahip olmasıdır. Yine de yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçlar olabilir (32). Sonuçlar hastanın kullanmakta olduğu ilaçlardan etkilenir. Atopinin bir bünye özelliği olduğu, her zaman hastalıklara eşlik etmediği (asemptomatik atopi) ve astımın da her zaman atopiyle birlikte bulunmadığı unutulmamalıdır.

- **Solunum fonksiyon testleri (SFT):** Bu testler astım tanısında, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve hastalığın uzun süreli izleminde kullanılmaktadır. FEV1 ve FVC, zorlu ekspiratuvar manevra esnasında spirometri ile ölçülür. İşlem tekrar edilebilir, ancak güce bağımlıdır, bu nedenle zorlu ekspiratuvar manevranın nasıl yapılacağına dair doğru bilgiler hastalara verilmeli ve elde edilen iki veya üç ölçümden en yüksek değere sahip olanı alınmalıdır. FEV1, FVC ve PEF'in yaşa, cins ve boya göre beklenen değerleri popülasyon çalışmalarından elde edilmektedir. Hava akımında azalmaya neden olan hastalıklar dışında da FEV1'de azalma görülebildiğinden, FEV1/FVC oranı da hava akımındaki azalmanın değerli bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Normal erişkinlerde FEV1/FVC oranı % 80'den, çocuklarda ise % 90'dan yüksek olmalıdır. Bu değerlerin altındaki sonuçlar hava akımındaki azalmayı düşündürmektedir (27). FEV1'de spontan olarak veya bronkodilatör inhalasyonu veya steroid tedavisi sonrasında en azından % 12 veya 200 mililitrelik bir düzelme olması astım tanısını desteklemektedir (33). Bu astımın en karakteristik bulgusudur. Ancak obstrüksiyonda bronkospazm kadar mukozal inflamasyon da önemli rol oynadığından, reverzibilite bazen kısa süre (3-10 gün) oral steroid kullandıktan sonra gösterilebilir (geç reverzibilite). Spirometri astım tanısını koymada, ağırlığını değerlendirmede, tedavi planını belirlemede ve düzenli aralıklarda yapıldığında astımın izleminde oldukça faydalıdır. Spirometreler SFT sırasında hastanın akım-volüm eğrilerini de çizer. İnspiratuvar ve ekspiratuvar akım volüm eğrileri incelenerek obstrüksiyonun obstrüktif ya da restriktif bir hastalığa bağlı olup olmadığı araştırılır. Ayrıca obstrüksiyon varsa bunun intratorasik, ekstratorasik veya sabit obstrüksiyon olup olmadığı da SFT sırasında gösterilebilir.

- **Bronş Provakasyon Testleri:** Astım benzeri yakınmaları olmasına rağmen öykü, muayene ve SFT ile astım tanısı konulamayan çocuklara bronş

provakasyon testi yapılması gerekebilir (28, 34). Pratikte en çok metakolin ve egzersiz testi kullanılır.

- **Zirve ekspiratuvar akım (PEF) ölçümü:** Tanı sıkıntısı yaşanan durumlarda ya da SFT yapamayan daha küçük çocuklarda iki hafta süre ile evde izlem yapılır. Büyük havayolu obstruksiyonunu gösteren bir parametredir, pratikte astımın izleminde kullanılmaktadır. Sonuçlar yaş ve boya göre normal değerlerle karşılaştırılır. Günlük sabah-akşam PEF değerleri arasında % 20 ve üzerinde fark olması astımda tanı kriteri olarak kullanılır (32).

2.1.3.4. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Havayolu obstruksiyonuna bağlı öksürük, nefes darlığı ve vizing astımda en sık karşılaşılan semptomlardır. Semptomların ataklar halinde olması, viral solunum yolu enfeksiyonları, allerjenlerle karşılaşma veya egzersiz gibi tetikleyicilerden sonra ortaya çıkması, gece veya sabaha karşı artıyor olması hastalara astım tanısı koymak için önemli ipuçlarıdır. Daha önce semptomatik dönemde verilen tedavilerden (özellikle bronkodilatör veya steroidler) fayda görülmesi tanıya yaklaştıran bulgulardandır.

Astım semptomları olan çocuklarda allerjik rinokonjunktivit, atopik dermatit, besin allerjisi gibi ek allerjik hastalıkların olması ile anne veya babada astım olması astım tanısını destekler.

Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer hastalıklar; kronik sinüzit, gastroözofageal reflü, viral alt solunum yolu enfeksiyonları, kistik fibrozis, tüberküloz, yabancı cisim aspirasyonu, bronkopulmoner displazi, primer silier diskinezi, immün yetmezlikler, konjenital kalp hastalıkları, trakeobronşial anomaliler, vasküler ring, mediastinal kitle, lenfadenopati ve vokal kord disfonksiyonudur (35).

Tekrarlayan vizingi olan 5 yaş altı hastaların hangilerinin ileride astım olacağı tam olarak bilinmemekle birlikte bu konuda geliştirilmiş ölçütler bulunmaktadır. Bu ölçütler klinik pratikte oldukça faydalıdır.

Astım Prediktive İndeksi (36)

<u>Majör kriterler :</u>	<u>Minör kriterler :</u>
1. Ebeveynlerde doktor tanılı astım	1. Eozinofili (% 4)
2. Hastada doktor tanılı atopik dermatit	2. Soğuk algınlığından bağımsız vizing
	3. Hastada doktor tanılı allerjik nezle

* **Zayıf indeks:** Erken vizing + 2 major kriterden bir tanesi veya 3 minör kriterden 2 tanesi.

* **Güçlü indeks:** Erken sık vizing +2 majör kriterden en az bir tanesi veya 3 minör kriterden 2 tanesi (36).

Beş yaş altı tekrarlayan vizing ile başvuran hastalarda astım fenotipleri 3 gruba ayrılmıştır (37). Astım fenotipleri arasında ayırıcı tanı yapmak her zaman kolay olmasa da, prognozu öngörmek ve tedaviyi planlanmak açısından gereklidir (38).

2.1.3.4.1. Erken Geçici Wheezing

Bu grup hastalarda akciğer gelişimi intrauterin dönemde olumsuz yönde etkilenmiştir. Bu sebeple bozuk solunum fonksiyonları ile doğarlar. Bu duruma sebep olabilecek önemli nedenler; prematür doğum, anne yaşının küçük olması, düşük doğum ağırlığı (< 2500 gr) ve annesinin gebelikte sigara içme öyküsüdür. Hastaların atopi ve eozinofilik inflamasyonları bulunmaz. Geçici vizingi olan çocukların SFT'leri, daha önce hiç vizing atağı geçirmeden de bozuk bulunmaktadır. Bu hastalar büyüdükçe solunum yolları gelişir ve viral enfeksiyonları vizing olmadan geçirmeye başlarlar. Bu nedenle 3-5 yaşından sonra genellikle düzelirler. Ailesinde atopi ve astım öyküsü bulunmayan, kendisinde de semptomlu dönemlerde kanda eozinofili, yüksek total IgE düzeyi olmayan ve deri testleri ile de atopi saptanmayan hastalar, belirtilen risk faktörleri varlığında öncelikle bu grupta değerlendirilmelidir.

2.1.3.4.2. Non - Atopik Wheezing

Bu fenotipte atakların viral enfeksiyonlarla ilişkili olduğu görülmüştür. Burada, solunum yolu tonusunun kontrolünde bir değişiklik olduğu ve bu nedenle viral enfeksiyonlar sırasında solunum yolu obstrüksiyonu geliştiği düşünülmektedir. Bu hastaların SFT'leri doğumda normaldir. Bu özellikleri nedeniyle erken geçici vizingli hastalardan ayrılırlar. Atak sırasında eozinofilik inflamasyon yoktur (39). İnhaler steroid profilaksisinin böyle çocuklarda atak sıklığını azaltmadığı ve bu nedenle profilaktik tedavisine gerek olmadığı bildirilmiştir (38,40). Bu fenotipte tanı; atakların epizodik seyirli olması, hastanın aralarda tamamen semptomsuz kalması ve atakların ateş, nezle gibi viral üst solunum yolu enfeksiyonu ile başlaması ile konulmaktadır. Bu hastalarda atopi bulunmaması ve viral enfeksiyonlar dışında hastaların semptomsuz olması önemlidir.

2.1.3.4.3. Atopik Wheezing

Atopik wheezingli hastalar semptomların 3 yaştan önce ve sonra başlamasına göre erken ve geç başlangıçlı olarak iki kısma ayrılır. Bu hastaların yaklaşık yarısında semptomlar üç yaşından önce, % 80'inde ise altı yaşından sonra başlar. Adölesan dönemde yapılan incelemelerde semptomları erken dönemde başlayan çocukların solunum fonksiyonları da erken (<6 yaş) dönemde bozulmaktadır (41). İnfantil vizing fenotipleri arasında inhale steroid profilaksisinden yararlanan tek gruptur. Atopinin en basit göstergesi atopik dermatittir. Eşlik eden dermatit çok hafif şiddette bile olsa ya da ebeveynlerden birinde astım varsa, böyle bir hasta astım tanısı alır (42).

2.1.3.5. Astım Şiddeti ve Kontrolü

Astım tedavisinin başlanması ve izlenmesinde “ağırlık derecesi/şiddeti” ve kontrol kavramları bir arada kullanılmalıdır. Buna göre hastaya tanı konulduktan sonra:

- Eğer hasta astıma yönelik herhangi bir ilaç kullanmıyorsa, astım ağırlık derecesi saptanmalı ve buna göre uygun tedavi başlanmalıdır.
- Tedavi başladıktan sonra veya başvurduğunda halen tedavi alan hastalarda klinik değerlendirmede astım kontrolü ön plana çıkarılmalıdır (18).

Astım şiddeti semptomların sıklığı, bronkospazmın derecesi ve SFT'lerine göre intermitan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan olarak sınıflandırılmıştır. Hasta ilk kez değerlendirildiğinde tedavi planlanmasında astım şiddeti yol göstericidir. Ancak unutulmamalıdır ki uygun tedavi alan bir astımlı hastada semptom sıklıkları çok azalmış veya tamamen kaybolmuş olabilir. Astım şiddet derecesi hastalarda değişmez sabit bir bulgu değildir. Şiddet aynı hastada farklı zamanlarda farklı nedenlere bağlı olarak değişkenlikler gösterebilir. Bu sebeple astım şiddeti hem altta yatan hastalığın şiddetini, hem de hastanın tedaviye verdiği yanıtı kapsamalıdır (18). Astım şiddeti intermitan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan astım olmak üzere sınıflandırılmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Astım şiddetinin sınıflaması (GINA klavuzuna göre hazırlanmıştır.) (35)

İntermittan	Hafif persistan	Orta persistan	Ağır persistan
- Semptomlar haftada birden az - Gece semptomları ayda ikiden az - Ataklar arasında tamamen normal - FEV1,PEF > % 80 - Değişkenlik< % 20	- Semptomlar haftada birden fazla, günde birden az - Ataklar aktivite ve gece semptomlarını etkileyebilir - Gece semptomları ayda ikiden fazla - FEV1,PEF > % 80 - Değişkenlik< %20- %30	- Semptomlar hergün - Semptomlar günlük aktiviteyi engelliyor - Gece semptomları haftada birden fazla - Günlük beta 2 agonist kullanımı - FEV1,PEF > %60-80 - Değişkenlik> %30	- Semptomlar sürekli - Sık alevlenme - Sık gece semptomları - Fiziksel aktivitelerde kısıtlanma - FEV1,PEF > %60 - Değişkenlik> %30

Uygun tedavi başlanan veya halen astım tedavisi almakta olan hastada daha sonra tedaviyi yönlendirmek için kontrol kavramı üzerine odaklanmak gereklidir. Astım kontrolü alevlenmelerin önlenmesi ve iyileşme anlamına gelir. İdeal astım

kontrolünde semptomlar ve akciğerdeki inflamasyon değerlendirilmelidir. Ancak solunum yollarındaki inflamasyonun belirlenmesinde kullanılan balgamda eozinofil, ekzale nitrik oksid ve endobronşiyal biyopsi gibi yöntemler hem zorlukları, hem de maliyetleri nedeniyle pratikte henüz yer almamaktadırlar. Bu nedenlerle astım kontrol şemasında hedeflenen noktalar hastanın klinik bulgularının ve SFT'lerinin izlemidir. Astım kontrolüne göre sınıflama kontrollü, kısmi kontrollü ve kontrolsüz astım olmak üzere yapılmıştır (Tablo 2). Astım yeterince kontrol altına alınmadığında hastalar için önemli bir sorun yaratır, yaşam kalitesinde azalmaya yol açar ve sağlık harcamalarını artırır (18).

Tablo 2. Astım kontrolünün sınıflaması (GINA klavuzuna göre hazırlanmıştır.) (35)

Karakteristik	Kontrollü	Kısmi kontrol	Kontrolsüz
Semptom sıklığı	yok veya < haftada 2	$\geq$ haftada 2	kısmi kontroldekilerden en az 3 tanesinin pozitif olması
Aktivasyon kısıtlılığı	yok	nadir	
Gece uyanma	yok veya < ayda 2	$\geq$ ayda 2	
B2 agonist/atak	yok veya < haftada 2	$\geq$ haftada 2	
PEF/FEV1	Normal	≥ 80	
Atak	yok	$\geq 1/\text{yıl}$	haftada 1

2.1.3.6. Akut Astım Atakı

Astım atağı giderek kötüleşen nefes darlığı, öksürük, vizing ve göğüste sıkışma hissi semptomlarının veya bunların farklı kombinasyonlarının akut ya da subakut olarak ortaya çıkmasıdır. Atakların en belirgin özelliği ekspiryumda hava akım hızının azalmasıdır. Bu azalma spirometre veya PEF metre olarak isimlendirilen ekspiryum zirve akım hızı ölçeri ile belirlenir. Bu değerler semptom şiddetinden çok bronşlarda daralmanın şiddeti ile ilgili bilgi verir. Astım atağı dakikalar içinde gelişebildiği gibi, saatler veya günler içinde de gelişebilir. Hızlı gelişen atakta bronkokonstrüksiyon ön planda iken, daha yavaş gelişen atakta mukozal inflamasyonu ve mukus tıkaçları ön plandadır. Hastalığın şiddeti ile atağın

şiddeti arasında bir ilişki yoktur. Hafif astımı olan bir hasta ağır bir atak geçirebileceği gibi, ağır astımı olan bir hasta da hafif bir atak geçirebilir.

Akut astım atağı ile başvuran hastaya hızlı bir şekilde müdahale yapılmalıdır. Hastadan sırasıyla kısa bir öykü alındıktan sonra fizik muayene yapılarak hızlı bir şekilde gerekli tedavi düzenlenmelidir. Öykü alınırken hastanın atak geçirmesini tetikleyen faktörler (allerjenler, hava kirliliği, solunum yolu enfeksiyonları, egzersiz, hiperventilasyon, duygusal stres, hava değişikliği, gastroözefageal reflü, bazı besinler, katkı maddeleri ve ilaçlar gibi), şikayetlerin süresi, kullanmakta olduğu astım ilaçları, başvuru öncesi bronkodilatör kullanımı ve miktarı sorgulanmalıdır.

Öncesinde entübasyon ve mekanik ventilasyon gerektiren atağı olanlar, astım nedeniyle son bir yıl içinde acil servise başvuran veya hastaneye yatırılanlar, oral glukokortikoid kullanmakta olan veya yeni kesen hastalar, o esnada inhale steroid tedavisi almayanlar, aşırı doz kısa etkili beta 2 agonist alanlar (ayda >1 tüp), psikiyatrik hastalığı olan ve astım tedavi planına uyum göstermeyen hastalar astımla ilişkili ölüm için risk altındadırlar.

Fizik muayenede bilinç durumu, kalp ve solunum hızı belirlenmeli, pulsus paradoksus, burun kanadı solunumu, yardımcı solunum kaslarının kullanımı değerlendirilmelidir. Oksijen (O₂) satürasyonu pulse oksimetre ile yakın takip edilmelidir. O₂ satürasyonunun ölçümü özellikle çocuklarda faydalıdır ve O₂ satürasyonunun < % 92 olması hastaneye yatış gereksiniminin önemli bir belirleyicisi olarak kabul edilmektedir (43). Solunum fonksiyon testleri ciddi hava yolu kısıtlılığını, semptom şiddetinden daha güvenilir şekilde gösterir (44). Akciğer filminin çekilmesi parankim hastalığını düşündüren fizik muayene bulgularının olmaması halinde rutin olarak önerilmemektedir (45). İlk tedaviye yanıt vermeyen, PEF değerleri beklenen değerin % 30 - % 50'si olan, yüksek akımlı O₂ verildiği halde O₂ satürasyonu < % 90, PaO₂ < 60mmHg, PaCO₂ > 45mmHg saptanan hastalar için arteriyel kan gazı analizleri önerilmektedir.

2.1.3.6.1. Astım Atak Tedavisi

- **Evde Atak Tedavisi:**

Hafif atak dışındaki bütün şiddetli astım alevlenmeleri olan hastalar acil serviste izlenmelidir. Hafif atak zirve akımında % 20'den az düşme, gece uyanma ve hızlı etkili beta-2 agonist kullanımında artma şeklinde tanımlanır ve genellikle hastaneye gitmeye ihtiyaç olmadan tedavi edilebilir. Verilen birkaç doz bronkodilatör tedaviye cevap alınırsa hastaneye başvuru gerekmez, ancak birinci basamak hekimin kontrolü altında steroid verilmesi gerekebilir. Hastaya eğitim verilerek idame tedavisi gözden geçirilmelidir.

Bronkodilatörler: Hafif orta şiddette ataklar için beta-2 agonistlerin ilk bir saat içinde 20 dakikada bir 2-4 püskürtme şeklinde tekrarlayan dozlarda kullanımı önerilir. Birinci saatten sonra gerekli olan bronkodilatör dozu atağın şiddetine göre değişiklik göstermekle birlikte, hafif alevlenmeler için her 3-4 saatte bir 2-4 püskürtme, orta şiddetteki ataklarda ise her 1-2 saatte 6-10 püskürtme gerekli olmaktadır. Hasta tedaviye yanıt vermediyse acil servise sevk edilmesi gerekebilir.

Hafif veya orta ataklarda aracı tüp ile ölçülü doz inhaler (ÖDİ) verilerek en az nebulizere eş değer düzelme sağlamaktadır (46). Hızlı etkili inhale beta-2 agonist tam bir yanıt sağlarsa (PEF değerinin beklenenin ya da kişinin en iyi değerinin % 80'inin üzerine çıkması) ek ilaca gerek yoktur. Standart tedaviye yanıt vermeyen ağır ataklarda nebulizatör ile sürekli inhalasyon uygulanmalıdır (salbutamol 0,5 mg/kg/saat, maks: 15mg/saat).

Steroidler: Akut astım atağında sistemik steroidlerin tedaviye erken dönemde eklenmesi önemlidir. Atakta verilen kısa süreli sistemik kortikosteroidler inflamatuvar yanıtı engelleyerek ve bronş düz kasında beta-2 reseptör cevabını arttırarak etki gösterirler. Çocuk yaş grubundaki astım atağında erken dönemde verilen oral kortikosteroidlerin hastaneye yatış oranını azalttığı, oral kortikosteroidlerin akut astımın ayaktan tedavisinde etkili olduğu ve tercih edildiğinde tedavinin iyi şekilde sonuçlanmasında erken kortikosteroid kullanımının kritik önem taşıdığı saptanmıştır (43).

- **Acil Serviste Atak Tedavisi:**

Öyküsünde ölümcül ataklar için yukarıda belirtilen risk faktörlerini taşıyan hastalar yakın takipte olmalı ve atağın erken dönemlerinde zaman kaybetmeden tedavi acil servislere başvurmalarıdır.

Oksijen Tedavisi: O₂ satürasyonu % 95'in üzerinde tutulmaya çalışılmalıdır. Arteriyel O₂ monitorizasyonu yapılamayan hastalarda destekleyici O₂ nazal kanül, hood veya maske ile verilmeli, O₂ tedavisi nabız oksimetre izlemine göre ayarlanmalıdır. Hastanın saturasyonu % 92'nin altında ise hospitalizasyon düşünülmelidir (48).

Hızlı etkili β 2-agonistler: Atak tedavisinde ilk seçilecek ilaçlardır. Etkileri hızlı başlar. Düzenli aralıklarla kullanılmaları gerekmektedir. Çocuklarda ipratropiyum bromürün beta-agonistlerle beraber kullanımının, ilaç etkinliğini arttırdığı ve hastaneye yatışı azalttığı gösterilmiştir (49). Hafif-orta ataklarda beta-2 agonistlerin nebulizer yerine ÖDİ ve aracı tüp ile verilmesi önerilir (50).

Sistemik Steroidler: Akut astımlı çocuklarda sistemik steroidlerin tedaviye erken dönemde eklenmesi oldukça önemlidir. Atakta verilen kısa süreli sistemik kortikosteroidler inflamatuvar yanıtı engelleyerek ve bronş düz kasında beta-2 reseptör cevabını arttırarak etki gösterirler (32,51). Orta ve ağır astım ataklarında hızlı etkili agonistlerle düzelme kalıcı değilse, atak hasta oral glukokortikoid alırken geçirilmişse ve daha önceki ataklarda oral glukokortikoid ihtiyacı olmuşsa sistemik steroid kullanımı önerilmektedir (35,52). Oral yol IV yol kadar etkili, daha az invaziv ve ucuz olduğundan tercih edilmelidir.

Teofilin: Hızlı etkili beta-2 agonistlerin etkinliği göz önüne alındığında, teofilinin akut atakta yeri pek yoktur (53). Ancak yapılan bir çalışmada çok ağır astım atağındaki çocuklarda, IV teofilinin fayda sağladığı gösterilmiştir (54). Bu ilacın bronkodilatör etkisinin beta-2 agonistlerden daha az olduğu unutulmamalıdır.

Magnezyum: Fizyolojik kalsiyum (Ca) antagonistidir. Düz kaslarda Ca içeri alımını etkileyerek relaksasyona yol açar. Akut atakta rutin olarak kullanılması önerilmez. Standart tedaviye yanıt vermeyen ağır ve hayatı tehdit eden ataklarda, IV 40 mg/kg (Maks: 2 gr.) infüzyon halinde 20 dakikadan uzun sürede verilir. En sık

bildirilen yan etki hipotansiyondur (55). Nebulize salbutamolün normal salin yerine izotonik magnezyum sülfatla birlikte verilmesinin daha etkili olduğu gösterilmiştir (56). Ancak 5 yaş altında henüz yeterli çalışma olmadığı için rutin olarak kullanımı önerilmemektedir.

Heliox: Helyum ve oksijen karışımının etkisinin tek başına helyuma karşı değerlendirildiği çalışmaların sistematik incelemesi, bu tedavinin bir rolü olmadığını düşündürmektedir. Bu ilaçların atak tedavisinde standart kullanımı için daha fazla veriye gereksinim vardır (57).

2.1.3.6.2. Hastaneye Yatış ve Acil Servisten Taburcu Olma Kriterleri

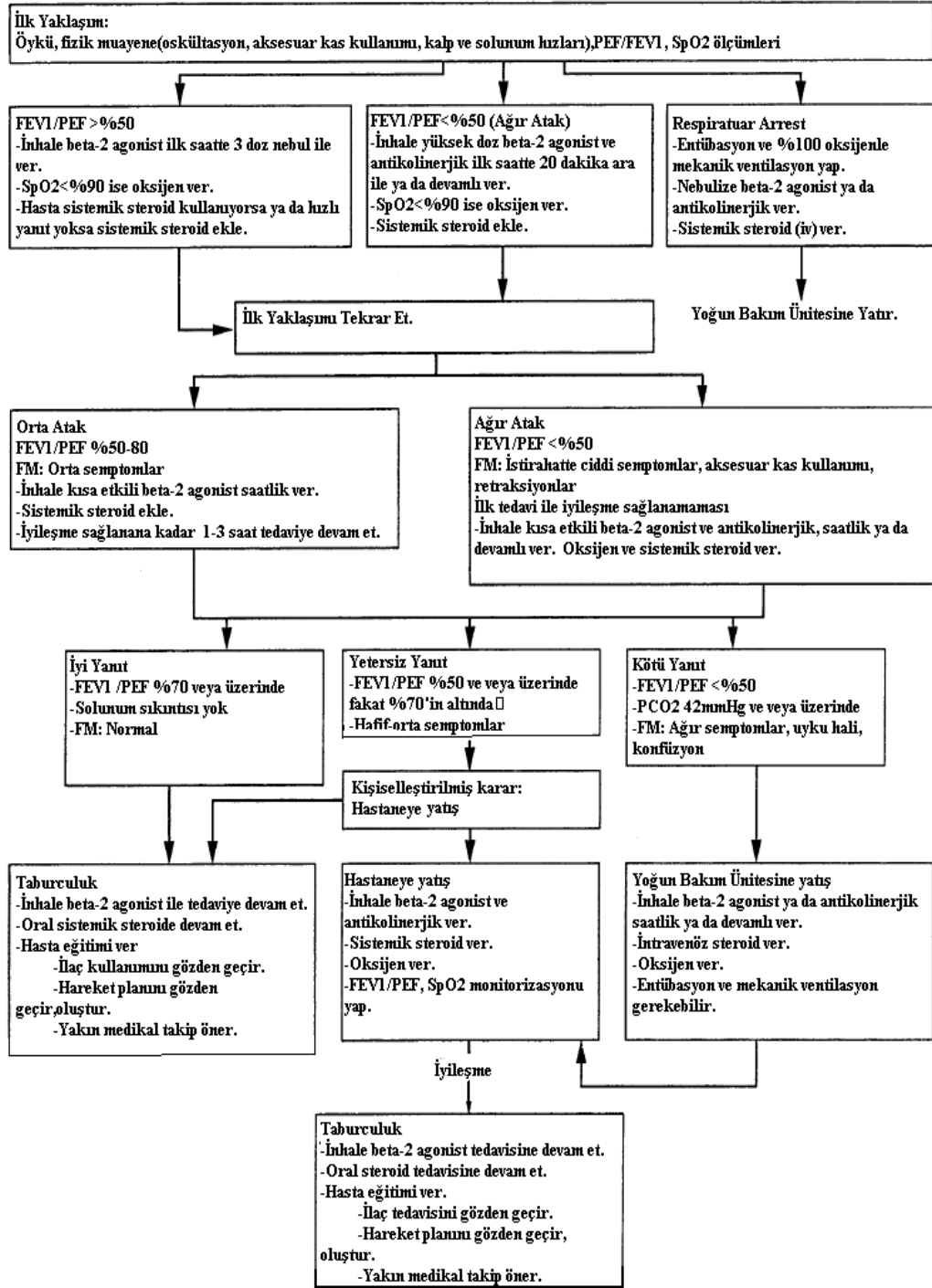
Hastaneye Yatış Kriterleri:

- Tedavi öncesinde FEV₁ ya da PEF değerleri beklenenin ya da kişinin en iyi değerinin % 25'inin altında olan hastalar,
- Tedavi sonrası FEV₁ ya da PEF değerleri beklenenin ya da kişinin en iyi değerinin % 40'ının altında olanların genellikle hastaneye yatması gerekir.

Taburculuk Kriterleri:

- Tedavi sonrası akciğer fonksiyonu beklenenin % 40 - % 60'ı olan hastalar, hastane dışında yakından izlenmesi ve uyumun sağlanması koşuluyla taburcu edilebilirler.
- Tedavi sonrası akciğer fonksiyonu beklenenin % 60'ı olan hastalar,
- Kısa etkili Beta-2 agonistlere 3-4 saatten daha uzun aralıklarla gereksinim olmaması,
- Oda havasında SaO₂ % 95 olması,
- Fizik muayenenin normal ya da normale yakın olması,
- Kısa etkili Beta-2 agonistten sonra PEF veya FEV₁ değerinin % 70'in üzerinde olması.

Acil servisten taburcu edilen hastalar için 3-5 gün süreli oral steroid kürü reçete edilmeli, bu sırada bronkodilatör tedavisine devam edilmelidir. Acil serviste akut astım ataklarının tedavisine yaklaşım ve tedavide izlenecek yol aşağıda yer alan Şekil 2 de gösterilmiştir (58).



Şekil 2. Astım Atağının Acil Serviste Tedavisi (58 Numaralı kaynaktan alınmıştır.)

2.1.3.7. Astım Tedavisi

Beş Yaşın Üzerindeki Çocuklarda Astım Tedavisi: Tedavi, tüm yaş gruplarında hastalığın kontrol durumuna göre ayarlanmalıdır.

2.1.3.7.1. Basamak: Gerekğinde Rahatlatıcı Tedavi

Öksürük, hırıltı, dispne şikayetleri olan hastalarda semptomatik dönemlerde kısa etkili inhaler β 2-agonist tedavisi önerilir (59). Bu hastaların gece uykudan uyandıran semptomlarının olmamasına ve semptomlar arasında şikayetlerinin olmamasına dikkat edilmelidir. Semptomlar sıklaşırsa kontrol sağlayıcı bir ilaç tedavisine başlanmalıdır (60). Egzersize bağlı bronkokonstriksiyon olan hastalarda egzersiz öncesi kısa etkili β 2-agonist almaları önerilir, lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA) de alternatif olarak kullanılabilir (61,62).

2.1.3.7.2. Basamak: Kontrol Sağlayıcı Tedavi

Bu yaş grubu astımlı hastalarda en iyi kontrol edici ilaçlar inhaler kortikosteroidlerdir (İKS) ve 2. Basamak'ta ilk seçenek kontrol edici ilaç olarak düşük doz bir inhaler steroid (çocuklarda 200 mcg/gün) kullanılması önerilir (63). İnhaler steroid kullanamayan veya kullanmak istemeyen hastalarda alternatif olarak LTRA verilebilir (64).

2.1.3.7.3. Basamak: Kontrol Sağlayıcı Tedavi (Bir veya İki İlaç)

Semptomlar inhaler steroid tedavisinin düşük dozları ile kontrol altına alınamıyorsa hekimin öncelikle dikkat etmesi gereken husus, ilaç kullanma tekniğinin ve uyumun kontrolünü yapmaktır. Burada bir sorun yoksa öncelikle tercih edilmesi gereken yaklaşım düşük doz inhaler steroide uzun etkili β 2-agonist eklenmesidir (65). Kontrollü çalışmalar bu tedavinin bir kombinasyon inhaleri

yardımıyla uygulanmasının bu ilaçların ayrı ayrı verilmesi kadar etkili olduğunu göstermiştir (65). Sabit kombinasyon içeren inhalerler hastaların kullanımına daha uygun olmakla birlikte, tedaviye uyumu artırıp ve uzun etkili β 2-agoniste daima bir glukokortikosteroidin eşlik etmesini sağlamaktadır (66). Alternatif seçenekler ise daha az etkili olmalarına rağmen düşük doz İKS'in LTRA ile kombine edilmesi veya orta doz inhale kortikosteroid kullanılmasıdır (67,68). Ancak orta doz İKS'lerin uzun vadeli kullanımında bu hastaların astım merkezlerinde izlenimi gerekir (58). Erişkinlerde çalışmaların sonuçları formoterol içeren bir İKS kombinasyonu tercih edilmişse bu tedavinin hem kurtarıcı hem de koruyucu tedavi olarak kullanılabileceğini belirtilmektedir (58). Erişkin yaş grubunda bu yaklaşımın atakları azaltıcı ve kontrolü artırıcı etkisinin olduğu gösterilmiştir. Ancak bu yaklaşımın çocuk yaş grubunda kullanılabilmesi için etkinlik ve güvenilirliğini gösterecek ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.1.3.7.4. Basamak: Kontrol Sağlayıcı Tedavi (İki veya daha fazla)

Bu basamakta tedavi gerektiren hastalar mutlaka bu konuda uzmanlaşmış merkezlere gönderilmelidir. İlk tercih edilecek tedavi orta-yüksek doz inhaler steroide uzun etkili β 2-agonist eklenmesidir (67). Hastaların çoğunda inhaler steroid dozunun ortadan yükseğe artırılmasından ek fayda görülmemekte (67) ve ancak 3-6 ay süreyle uzun etkili β 2-agonist veya LTRA ile birlikte orta doz inhaler steroid tedavisi sonrasında yüksek doza geçilmesi (çocuklarda 800 mcg/gün) önerilmektedir (69). Uzun etkili β 2-agonistler kadar olmasa da LTRA'nin de orta-yüksek doz inhaler steroidlere eklenmesi fayda sağlamaktadır (69). Teofilin de ek kontrol sağlayıcı ajan olarak düşünülmelidir (70).

2.1.3.7.5. Basamak: Kontrol Sağlayıcı Tedavilerin Çoklu Kombinasyonu

Inhaler steroid dozunu 800 mcg/gün'ün üzerine çıkmadan önce hekim hastayı ayrıntılı değerlendirmelidir. Diğer tedavi ajanlarına ek olarak oral steroidler etkili

olabilir, ancak yan etkilerinden dolayı kontrolün sağlanamadığı ağır hastalarda düşünülmelidir (58). Ayrıca, anti-IgE tedavisinin bu aşamadaki hastalarda astım kontrolünde yardımcı oldukları gösterilmiştir (71).

Beş yaş ve altındaki çocukların önemli bir bölümünde astım benzeri semptomlar kendiliğinden remisyona girer. Bu nedenle söz konusu yaş grubunda astım tedavisini sürdürme gereksinimi yılda en az iki kez değerlendirilmelidir (58). Her tedavi basamağında, şikayetlerin giderilmesi için bir rahatlatıcı ilaç (çabuk etkili bronkodilatör) verilmelidir. Ayrıca, rahatlatıcı ilaçların sık kullanılması kontrol altında olmayan astımı tanımlar ve kontrol edici tedavinin artırılması gerektiği konusunda yol göstericidir. Rahatlatıcı tedavi gereksinimini azaltmak ya da ortadan kaldırmak hem önemli bir hedef, hem de tedavi başarısının bir ölçüsüdür (58). Tedavi, tüm yaş gruplarında hastalığın kontrol durumuna göre ayarlanmalıdır.

2.2. D VİTAMİNİ

Kolekalsiferol (Vitamin D3), D vitamininin memelilerdeki formudur ve ciltteki inaktif prekürsörün, Ultraviyole (UV) ışını ile temasından sonra oluşmaktadır. Ergokalsiferol (Vitamin D2) bitkilerden elde edilir. Vitamin D2 ve Vitamin D3' ün aktif hale gelmesi için ileri metabolizma gerekmektedir. Aktiviteleri eşittir. Giyinme, güneş ışığından yoksun kalma ve cilt pigmentasyonu, epidermis ve dermiste D vitamini oluşumunu azaltmaktadır.

Vitamin D eksikliği dünya çapında yaklaşık bir milyon çocuk ve adolesan etkileyen, sık rastlanan bir sağlık problemidir (72). Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Grubunun (NHANES) verilerinde Amerika Birleşik Devletleri'nde adolesan ve erişkinlerin sadece dörtte birinde vitamin D düzeyinin yeterli olduğu; yaz aylarında yaklaşık çocukların % 60'ında, kış aylarında ise çocukların % 87'sinde vitamin D yetersizliği olduğu belirtilmiştir (73). Ayrıca bu çalışmada en fazla vitamin D eksikliği olan ülkeler İskoçya, Kuzey İngiltere ve Kuzey İrlanda olarak belirtilmiştir (73). Kuzey bölgelerde yaşayan insanların vitamin D eksikliği açısından daha fazla risk altında olduğu bilinmektedir (74). D vitamininin etki

mekanizması ve eksikliğinde oluşabilecek problemler aydınlatıldıkça, eksikliğinin ciddi bir toplum sağlığı sorunu olduğu ortaya çıkmaktadır.

2.2.1. Vitamin D Sentezi ve Etki Mekanizması

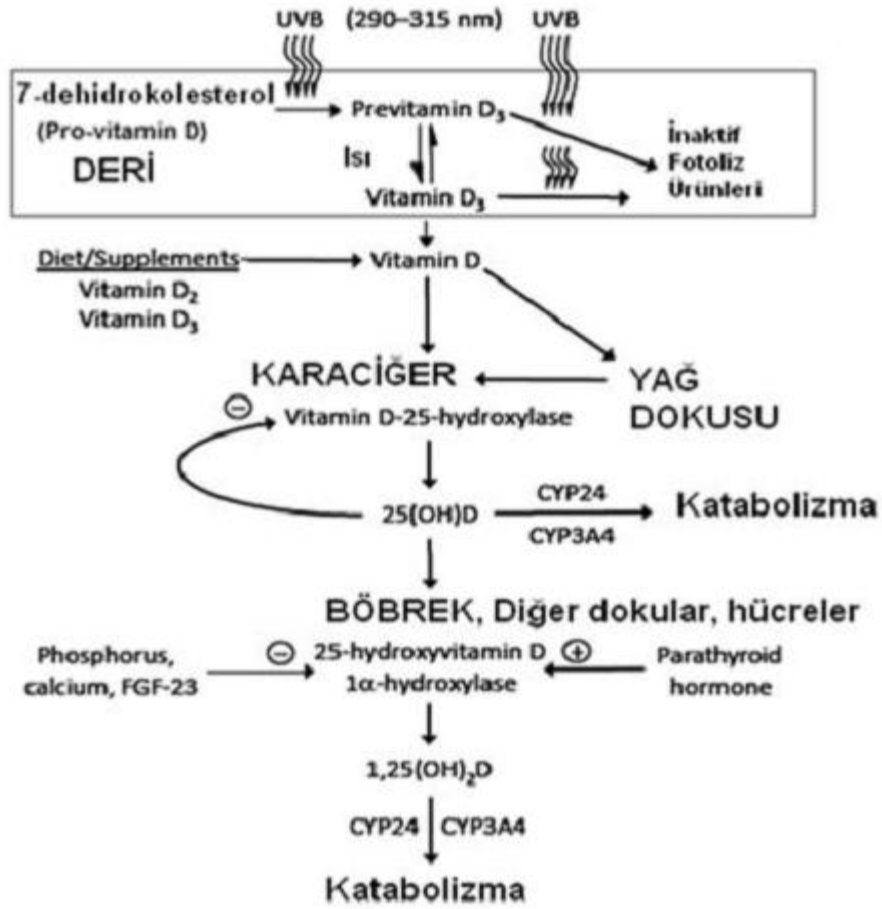
D vitamini yapısal olarak steroid hormonuna benzer. Steroidlerde B halkası kapalıyken, D vitamininde bu halka açıktır. Yapı ve oluşumları yönünden birbirine benzeyen iki türlü D vitamini vardır. Bunlardan biri kalsiferol (Vitamin D2), bir ön vitamin olan bitkisel kaynaklı ergosterol şeklinde besinler içinde alınır ve ciltte toplanır. Cildin UV ışınlarına maruz kalması sonucu ergosterol, kalsiferole dönüşür. Bu madde karaciğer ve böbreklerde hidroksillenmek suretiyle etkin hormon şekli olan 1,25 dihidroksi- ergokalsiferole dönüşür. D vitamininin ikinci türü kolekalsiferol (Vitamin D3) dür. Kolekalsiferol 290-310 nm dalga boyundaki UV ışınların etkisi ile deride 7- dehidrokolesterolden oluşur ve bu endojen üretim D vitamininin temel kaynağıdır. Güneşlenmeye bağlı deriden vitamin D sentezi yapılabilmesi için güneş ışınlarının atmosfere ulaşma açısı önemli olduğu kadar, güneşlenme süresi ve güneşe maruz bırakılan deri yüzeyinin boyutları da önemlidir. Deriden D vitamini sentezi için sınır değer olarak cm^2 başına 18-20 mJ UVB ışını gerekmektedir. Deriden vitamin D₃ sentezini etkileyen faktörlerden bir diğeri ise melanin pigmentidir. Melanin, doğal bir filtre olup özellikle vitamin D₃ sentezlettiren UV ışınları absorbe eder. Deri pigmenti melanin, 7- dehidrokolesterolle güneş ışığı için yarışmaya girer. Bundan dolayı koyu derililerin aynı miktarda vitamin D sentezi için daha uzun süre (10 kat daha uzun) güneşe maruz kalmaları gerekmektedir. Diğer yandan coğrafi konum (> 35. paralel), mevsimler, hava kirliliği, güneşe cam arkasından maruz kalınması, kullanılan koruyucu kremler (> koruma faktörü 8) ve giyinme tipi gibi pek çok diğer faktör güneş ışınlarının deriden vitamin D sentezi üzerine olan etkisini azaltmaktadır (75,76).

Vitamin D hayvansal kaynaklı besinlerle de alınır. Karaciğer ve böbreklerde biyotransformasyona uğrayarak etkin şekli olan, 1,25 dihidrokolekalsiferole dönüşür. D2 ve D3 vitaminleri ince bağırsaktan absorbe edilirler. Bu olay, besinsel lipidlerin absorpsiyonu gibi safra asidlerinin varlığını gerektirir. D vitamini ve aktif

metabolitleri kanda özel bir α -globulin olan D vitamini bağlayan protein (VDBP) ile taşınırlar.

Kolekalsiferol iki basamaklı bir biyotransformasyona uğrayarak asıl etkin şekli olan 1,25 (OH)₂D₃'e (kalsitriol) çevrilir. İlk basamak 25 hidroksilasyon basamağıdır. Bu basamağın % 90'ı karaciğer hücrelerinde mikrozomal ve mitokondriyal yerleşim gösteren bir oksidaz tarafından, % 10'u ise fibroblast, böbrek, duodenum ve kemik gibi diğer dokularda gerçekleşir. İkinci basamak 1 α -hidroksilasyon basamağıdır. Böbreklerde özellikle proksimal tübülüs hücreleri, 1 α -hidroksilaz enzimi açısından zengindir. Diğer yandan, 25 (OH)D'den 1-alfa hidroksilaz enzimi vasıtası ile 1,25(OH)D₂'e dönüşümünün sadece böbreklere ait bir özellik olmadığı birçok çalışmada bildirilmiştir. 1-alfa hidroksilaz enzimine ait gen ve D vitamini reseptörü (VDR) geni renal hücreler dışında, deri, prostat, paratiroid, kemik doku, kolon, akciğer, meme dokusu, monosit ve makrofajlar gibi birçok hücre veya dokuda eksprese olabilmektedir. Belirtilen dokularda sentez edilen aktif D vitamininin, bulundukları dokularda daha çok intrakrin veya parakrin faktör olarak işlev gördüğü, dolaşımdaki aktif D vitamini düzeylerine gebelik, kronik böbrek yetmezliği, sarkoidoz, tüberküloz, granülomatöz hastalıklar ve romatizmal hastalıklar gibi özel durumlar dışında katkı sağlamadığı bildirilmektedir (77).

D vitaminlerinin yarılanma ömrü 3-4 hafta kadardır. Kanda en fazla bulunan fraksiyon karaciğerde oluşan 25(OH) D₃ metabolitidir. Bu nedenle organizmadaki D vitamininin durumunu (sentez, alım, harcanma) en iyi yansıtan parametre olarak kabul edilmektedir. Yarılanma ömrü 15-20 gün olarak bilinmektedir.



Şekil 3. Vitamin D metabolizması (77 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

D vitamininin reseptör düzeyindeki etkisi aktif D vitamini sayesinde, diğer steroid hormonlarda olduğu gibi ya doğrudan olarak (saatler veya günler içinde gerçekleşen) nükleer VDR üzerinden gen transkripsiyonunu regüle ederek (genomik etki) ya da daha kısa sürede (dakikalar) gerçekleşen hücre membranı üzerindeki VDR üzerinden kalsiyum, klorür gibi iyonların transmembran geçişini değiştirerek veya hücre içi sinyal yolak aktivitelerini (cAMP, PKA, PLC, PI-3 kinaz ve MAP kinaz) aktive ederek non-genomik etki gerçekleştirmektedir (77). D vitaminine ait yapılan gen ekspresyon çalışmalarının hemen hepsi, aktif D vitamininin doğrudan veya dolaylı olarak toplam genomun % 0,8 - % 5'ini regüle ettiğini vurgulamaktadır (77). Bu durum aktif D vitamininin hücrel büyümenin düzenlenmesi, DNA onarımı, diferansiasyon, apoptozis, membran transportu, hücrel metabolizma, adezyon ve oksidatif stres gibi birçok olayda görev almasını açıklamaktadır (78).

Aktif vitamin D'ye ait reseptörler birçok dokuda (hipofiz, overler, deri, mide, pankreas, timus, meme, böbrek, paratiroid bezleri, periferik lökositler) tanımlanmıştır. VDR; steroidler, tiroid hormonları ve retinoik asit reseptörlerini içeren bir nükleer hormon reseptör süper ailesinin bir üyesidir. Aktif D vitamini hedef hücre membranını kat ettikten sonra her reseptörde aktif D vitamininin bağlandığı bir ligand bağlayıcı bölge ve reseptörün DNA'ya bağlanmasını sağlayan iki adet parmak gibi çıkıntı yapan bölge ve bunları kararlı halde tutan birer çinko atomu bulunmaktadır. VDR geninin hedef gende eksprese olabilmesi için retinoik asit X reseptörü (RXR) ile bir heterodimer oluşturması gerekir. Böylece, aktif D vitamininin bağlı olduğu kompleks, DNA üzerinde bulunan D vitamini cevap elemanı (Vitamin D responsive element, VDRE) olarak bilinen bölgeye bağlanır. Sonuç olarak; 1,25 (OH) 2D-VDR-RXR-VDRE etkileşimi sonucunda transkripsiyon gerçekleşmiş olur. Bu transkripsiyonel aktivite ko-aktivatör ve ko-represörlerle denetlenmektedir (77).

Bu mekanizma ile Ca bağlayıcı protein veya osteokalsin gibi gen ürünleri down veya up regüle edilerek aktif D vitamininin genomik etkisi gerçekleşir. VDR genindeki olası genetik değişiklikler protein sekansındaki değişikliklere neden olur ve böylece Ca metabolizması yanında hücre proliferasyon ve immün fonksiyonların da etkilendiği önemli defektler ortaya çıkabilir. Diğer yandan, aktif D vitamini, plazma membran reseptörüne bağlanarak cAMP gibi ikinci habercileri aktive ederek Ca kanalları, pankreasın beta hücreleri, vasküler düz kaslar, bağırsaklar ve monositler üzerinde de etkili olabilmektedir (non-genomik etki) (79-82). Non-genomik yolak daha çok pankreas beta hücrelerinde, düz kas hücrelerinde, kalp kası hücrelerinde bağırsak hücrelerinde ve monositlerde aktiftir. Bu yolağın psöriazis, tip I diyabet, romatoid artrit, multipl skleroz, Crohn hastalığı, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve bazı sık görülen kanserlerin gelişimi ile ilgili olduğu ileri sürülmektedir (83,84).

2.2.2. Vitamin D Eksikliği Nedenleri

Amerikan Gıda ve Beslenme Kurulu'na göre günlük D vitamini gereksinimi çocuk ve adolesanlar için 400 IU/gün (en az 200 IU/gün), 50 yaşına kadar 400 IU/gün, 50 yaş ve sonrası için 600 IU/gündür (85). Yaşamın ilk sekiz haftasında serum D vitamini düzeyi maternal vitamin D düzeyi ile korelasyon göstermekte, sonraki aylarda ise güneş ışığı daha belirleyici olmaktadır. Erişkin ve çocukların yaklaşık % 50'si D vitamini eksikliği riski altında bulunduğundan, bugün için D vitamini eksikliği dünya çapında bir epidemi olarak kabul edilmektedir (86). D vitamini eksikliği için risk faktörleri; term dışı doğumlar, koyu cilt, güneş ışığından yetersiz yararlanma, şişmanlık, beslenme bozukluğu, hava kirliliği ve yaşlılık olarak belirlenmiştir (87).

Tablo 3. D vitamini eksikliği nedenleri (88).

1) Emilim yetersizliği :

- a) Diyetteki yetersizlik
- b) Yetersiz güneş ışığı
- c) Emilim bozukluğu (inflamatuvar bağırsak hastalığı, çölyak hastalığı, gastrektomi/bağırsak cerrahisi, pankreatik yetmezlik)

2) 25 hidroksilasyonda bozukluk :

- a) Karaciğer hastalıkları (siroz, alkolik karaciğer hastalığı)
- b) İlaçlar (antikonvülsanlar ve rifampin)

3) 1,25 hidroksilasyonda bozukluk :

- a) Hipoparatiroidi
- b) Böbrek yetmezliği

4) Serum Vitamin D bağlayıcı protein seviyesinde azalma :

- a) Böbrek yetmezliği
- b) Nefrotik sendrom

Yeterli serum D vitamini düzeyi; rikets veya osteomalazi gelişimini önleyen, diyetteki kalsiyumun optimal düzeyde emilimini sağlayarak serum parathormon

(PTH) düzeyini normal aralıkta tutabilen serum D vitamini düzeyi olarak kabul edilmektedir. Kan 25(OH)D₃ düzeyi doku vitamin durumunu gösteren en iyi göstergedir. Serumda bulunan miktarına göre D vitamini yetersiz, düşük, normal, artmış ve toksik seviyede olarak sınıflandırılır. Erişkinlerde arzulanan optimal D vitamini düzeyi 32 ng/mL olarak kabul edilirken, çocuklarda bu değer en az 20 ng/mL olarak kabul edilmektedir (89-91).

Tablo 4. Serum 25(OH)D₃ Düzeylerine Göre D Vitaminine Ait Klinik Tanımlamalar (92)

	25(OH)D ₃ (ng/mL)	Kalsiyum (Ca)	Fosfor (P)	Alkalen Fosfataz (ALP)
D Vitamini Eksikliği	< 15	↓, →	↓	↑
D Vitamini Yetersizliği	< 15-20	→	→	↑, →
Normal D Vitamini	20-100	→	→	→
D Vitamini Fazlalığı	> 100	↑	↑	↓
D Vitamini İntoksikasyonu	> 150	↑	↑	↓

2.2.3. Vitamin D'nin Besinsel Kaynakları

Doğada doğal olarak D vitamini içeren az sayıda besin vardır (86). Hayvansal besinlerden karaciğer ve yağlı balıkta D vitamini bulunmaktadır. Diğer kaynakları; makarna, tahıllar, meyve suyu, yumurta sarısı, süt gibi besinlerdir. D vitamini sağlıklı yaşam için gerekli bir vitamindir, yeterli miktarda alınmadığında kolaylıkla eksikliği gelişir. Günümüzdeki beslenme planlarında D vitamini için 400-800 IU günlük alım önerilmektedir. D vitamini eksikliği mide-bağırsak sistemi hastalığı olanlarda daha fazla görülür ve bu hastalar osteomalazi ve ağır D vitamini eksikliği açısından risk altındadırlar (87). Avrupa'da günlük ürünler dahil olmak üzere pek çok yiyecek D vitamini ile güçlendirilmiştir (86). Vitamin D'nin vücut ihtiyacının büyük kısmı ciltte mor ötesi ışınlarının etkisi ile 7 - dehidrokolesterolden sentezlenerek karşılanmaktadır. Bu nedenle yıl içinde vitamin D üretiminin en uygun

olduğu aylarda, düzenli ve bilinçli bir şekilde güneş ışınlarına maruz kalmak (eller ve yüzün haftada 2 saat etkili güneş ışığına maruz kalması çoğunlukla yeterlidir) her yaş için D vitamini eksikliğinden korunmada en etkili yoldur.

2.2.4. Vitamin D'nin Fizyolojisi

Böbrek ve plasenta tarafından üretilen 1,25(OH)₂D₃, D vitamininin tek önemli metabolitidir ve diğer metabolitlerinin potansiyel rolleri belirlenememiştir (93). 1,25(OH)₂D₃ vitamini, DBP (D vitamini Bağlayıcı Protein)'ye bağlanarak hedef dokulara taşınır. DBP ortalama 53 kDa ağırlığında bir globulin olup, DBP geni 4q11-13 kromozomu üzerinde bulunmaktadır. Plazma DBP miktarı, sirkülasyonda bulunan D vitamini ve metabolitleri miktarının 20 katıdır. Genelde DBP'nin % 5'i D vitamini ve metabolitleri ile doymuş şekilde bulunmaktadır. 25(OH)₂D₃ veya 1,25(OH)₂D₃ vitamini total miktarının yalnız % 1'inin dolaşımda serbest bulunması, D vitaminin intoksikasyonuna karşı önemli bir koruyucu mekanizmadır (94).

2.2.5. Vitamin D'nin Fonksiyonları

2.2.5.1. Vitamin D'nin Kalsiyum Metabolizması Üzerine Etkisi

Vitamin D, kalsiyum-fosfor hemostazında, kemik gelişiminde ve dolayısıyla rikets gelişimi ve tedavisinde anahtar rol oynayan steroid yapıda bir hormondur. Vitamin D serum kalsiyum düzeyini normal sınırlarda tutmak için bağırsak, kemik ve böbreklerde üç farklı mekanizma ile etki eder:

- Bağırsaklarda: 1,25(OH)₂D₃ vitamininin net etkisi; ince bağırsak lümeninden kalsiyum ve fosfor emilimini artırır. D vitamini varlığında diyetdeki kalsiyumun % 30 - % 40'ı emilirken D vitamini yetersizliğinde kalsiyumun % 10 - % 15'i emilir. D vitamini bağırsaklardan fosfor emilimini de artırır (83-95).
- Kemik dokuda: 1,25(OH)₂D₃ vitamini PTH ile sinerjistik etki gösterir. Matür osteoklastlarda PTH ve 1,25(OH)₂D₃ vitamini reseptörü bulunmaz. PTH ve

1,25(OH)D₂ vitamini osteoblastlar veya stromal fibroblastlar üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak, osteoblast hücresinin yüzeyinde bulunan RANK (reseptör activator nucleus factor-Kb) ligandının üretimini uyarır. RANK ligandı immatür osteoklastların üzerinde bulunan RANK reseptörüne bağlanarak immatür osteoklast prekürsörlerinin matür osteoklastlara değişimini uyarır. Olgun osteoklastlar çeşitli hidrolitik enzimler salgılayarak kemik matriksinden kalsiyum mobilizasyonunu ve bunun yanında diğer minerallerin de dolaşıma salınmasını sağlarlar (83-95).

- Böbreklerde: D vitamini böbreklerden de kalsiyum emilimini artırır. D vitamini PTH ile birlikte distal tübül hücrelerine etki ederek etkisini gösterir. Kalsiyum düşüklüğünde ilk aşamada D vitamini bağırsaklarda kalsiyum ve fosfor emilimini artırır, eğer bu yeterli olmaz ise PTH kemik kalsiyumunu mobilize etmek için D vitamini sentezini artırır. Ayrıca hipofosfatemi PTH'dan bağımsız olarak böbreklerde 1,25 (OH)D₂ sentezini artırır (83-95).

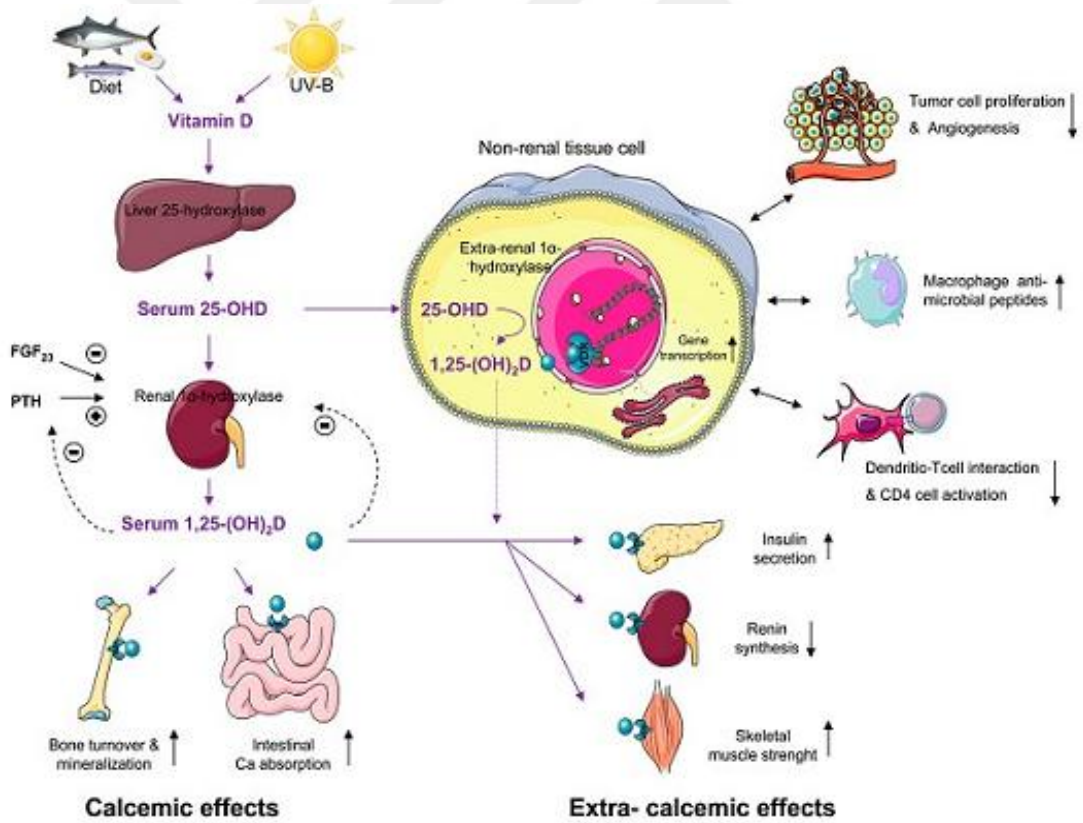
2.2.5.2. Vitamin D'nin Kalsiyum Metabolizması Dışındaki Etkisi

Daha önceleri vitamin D'nin yalnızca kalsiyum, fosfor ve kemik mineralizasyonu ile ilgili araştırmaları yürütülmekte iken son 20 - 25 yılda yapılan çalışmalarda kemik metabolizması dışında da fonksiyonları olduğu görülmüştür. Fizyoloji ve tıp alanındaki ilk Nobel Ödüllerinden bir tanesi 1903 yılında Dr. Niels Ryberg Finsen'e güneş ışığının kutanöz tüberkülozdaki yararlı etkisini göstermesi ile verilmiştir. Daha sonraki dekatlarda D vitamini sentezi ile UV ışınları arasındaki ilişki bulunmuş, vitamin D eksikliğinin akut respiratuvar enfeksiyonlara etkisi 20. yüzyılda araştırılmaya başlanmıştır.

D vitamini hem kalsiyum metabolizması, hem de iskelet dışı etkilerini VDR aracılığı ile yapar. VDR'nin hemen her hücrede (beyin, kalp, mide, pankreas, deri, meme, gonadlar, T ve B lenfositleri, monositler vs.) olduğunun gösterilmesi ile D vitamininin kalsiyum metabolizması dışındaki fonksiyonları önem kazanmaya başlamıştır. D vitamininin böbrek dışında yapıldığı yönünde ilk bildiriler 1980'li yıllarda hiperkalsemi saptanan sarkoidoz ve tüberkülozlu olgularda uygun olmayan bir şekilde normal veya yüksek aktif D vitamini saptanan olgulara dayanmaktadır.

Daha sonra makrofajların 25(OH)D'den aktif D vitamini yapma yeteneklerinin olduğu bildirilmiş; ardından bu özelliğin deri, meme, prostat, akciğer ve beyin dokularında da olduğu bulunmuştur. Tüm bu veriler D vitamininin parakrin ve otokrin düzenleyici özellikleri olduğunu göstermektedir (95). Yapılan çalışmalar D vitamininin otoimmün hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalığı, romatoid artrit (RA), multipl skleroz (MS), diyabet (DM), birçok kanser çeşidi, kalp hastalıkları, osteoporoz, enfeksiyöz hastalıklar gibi birçok hastalıkta etkili rolü olduğunu göstermiştir.

D vitamininin hedef dokulardaki non-klasik etkilerini 3 grupta toplamak mümkündür; Bunlar; **immün fonksiyonların regülasyonu, hücresel proliferasyon ve diferansiyasyonun regülasyonu ve hormon sekresyonunun regülasyonudur** (96).



Şekil 4. Vitamin D fonksiyonları (97 numaralı kaynaktan alınmıştır)

2.2.5.3. Vitamin D ve İmmun Fonksiyonların Regülasyonu

D vitamini veya onun aktif metabolitlerinin immün fonksiyonların modülasyonu üzerine olan etkileri 3 önemli çalışma ile detaylandırılmaya çalışılmıştır. Bunlar;

- a) İnsan aktif inflamatuvar hücrelerde (monositler, makrofajlar, dendritik hücreler ve aktive T ve B hücreleri) VDR'nin varlığı,
- b) Aktif vitamin D'nin T hücre proliferasyonunu inhibe etme yeteneği ve
- c) Sarkoidoz gibi hastalıklarda aktive olan makrofajların 1-alfa hidroksilaz ekspresyonu ile aktif D vitamini üretimini sağlamasıdır (91).

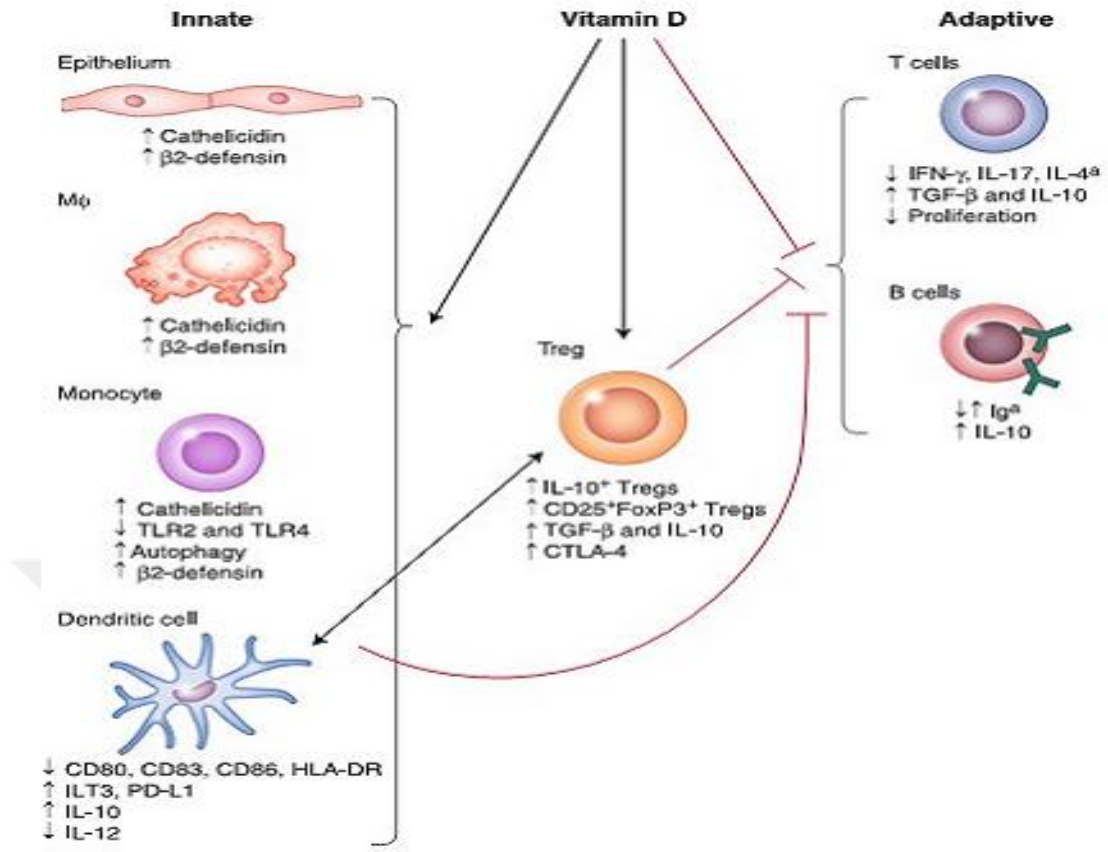
Vitamin D, doğal immün sistemde antimikrobiyal fonksiyonları desteklerken inflamatuvar aktiviteyi ve adaptif immün yanıtın başlama kapasitesini azaltır. Kalsitriol ile insan monositlerinin tedavisinde TLR2-4 (Toll-like reseptör) sentezinin inhibe edildiği gösterilmiştir. TLR özgün olmayan patojeni tanıyan, erken inflamatuvar immün yanıtın başlamasında önemli rolleri olan reseptörlerdir. Monositler üzerindeki TLR'lerin sayısının azalması bunların reseptörlerinin aktivasyonu sonucu oluşan proinflamatuvar TNF- α üretiminde azalmaya neden olur.

Vitamin D'nin antimikrobiyal fonksiyonlarından sorumlu olan peptid, hCAP-18 (human cathelisin antimicrobial peptid-18) nötrofillerde, alveoler makrofajlarda ve keratinositlerde bulunur. hCAP-18 gen promotör bölgesi VDR içerir, kalsitriol VDR'nin ekspresyonunu artırır. Vitamin D₃'ün düzenlediği diğer antimikrobiyal peptidler, katyonik peptidler, defensin-beta 2 ve 4'tür. Bu peptidlerin vitamin D tedavisi ile aktivasyonunun solunum yolu patojenlerine karşı antimikrobiyal aktiviteyi artırdığı gösterilmiştir (98).

D vitamini kazanılmış immün cevap üzerine inhibitör etki gösterir. Aktif D vitamini özellikle immünglobülin üretimini baskılar ve B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını inhibe eder. Yine D vitamini, T hücre proliferasyonu üzerine baskılayıcı etki yapar. VDR'nin timus ve periferik T hücrelerinde bulunması D vitamininin T hücre fonksiyonu ve gelişimi üzerine etkisi olduğunu

göstermektedir. B hücrelerinde ise VDR ihmal edilebilecek düzeydedir (82). Antijenle uyarılan T hücreleri sitokin üretme durumuna göre iki farklı tip T hücreye ayrılır. Bunlar Th1 (inflamatuvar T-hücreler), Th2 (anti-enflamatuvar T-hücreler). Th 1 hücreleri; proenflamatuvar sitokinler, IFN-gamma, IL-2 ve TNF alfa üretirken, Th-2 hücreleri ise anti-enflamatuvar sitokinler, IL4 ve IL5 üretir ve antikor merkezli immün cevaptan sorumludur. Yapılan çalışmalarla D vitamininin Th2 hücreleri uyarak antienflamatuvar sitokinlerin (TGF-beta-1, IL-1, IL-4, 5) sentezini arttırdığı; böylece in vivo ve in vitro olarak anti-inflamatuvar etki gösterdiği saptanmıştır. Yine D vitamini Th1 hücre üzerinden IFN-gamma, IL-2, IL-3 ve TNF-alfa salınımını inhibe ederek antienflamatuvar etki gösterebilmektedir (78). D vitamini eksikliği veya yetersizliği durumunda aktive olan ve Th1 yanıtı için karakteristik olan proenflamatuvar sitokinler arasında tip 1 DM, MS, RA ve enflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi otoimmün hastalıkların etyopatogenezinde de görev almaktadırlar (92). Ayrıca kalsitirol, insan dendritik hücrelerinde antijen sunan moleküllerin yüzey gösterimini azaltmıştır (CD1a ve MHC sınıf-II ve kostimulatör moleküller CD40, CD80, CD86). Bu durum matürasyon yetersizliğine neden olur. Proinflamatuvar sitokin IL-12'nin üretimi azalmıştır, antiinflamatuvar sitokin IL-10'un üretimi artmıştır (98). Kalsitirolle işlem gören DC'ler T hücreleri uyarmayabilir, böylece yanıtızlığa neden olur. Ayrıca süpresif etkili CD4⁺ FoxP3⁺Treg'lerin (T regulatuvar hücre) indüksiyonuna neden olur (99).

Yapılan bir çalışmada, murin modelinde pulmoner eozinofilik infiltrasyon oluşturulmuş; IL-4, IL-13 ve IgE üretiminde artışla birlikte allerjenin indüklediği T hücre proliferasyonu vitamin D ile erken dönemde desteklendiğinde bronkoalveoler lavaj sıvısında ve akciğer dokusunda eozinofil göçünde azalma ve IL-5 düzeylerinde düşme saptanmıştır (100).



Şekil 5. Vitamin D'nin immun fonksiyonlara etkisi (101 numaralı kaynaktan alınmıştır)

Kalsitriolün IFN-γ üreten Th1 hücrelerini azaltmasının yanı sıra IL-4, IL-5 ve IL-10 üretimini arttırdığını ve Th2 cevabı geliştirdiğini gösteren çalışmaların yanı sıra; IFN-γ üreten hücreleri azalttığı gibi IL-4 üreten hücreleri de etkilemediği veya azalttığı yani Th2 cevabı arttırmadığını gösteren çalışmalar da vardır. İn vitro çalışmalarda kalsitriolün konsantrasyonunun Th2 cevaba etkisini belirlemede önemli olabileceği, çok az veya çok fazla vitamin D'nin allerjik immün cevabı başlatabileceği ileri sürülmüştür (102).

2.3. VİTAMİN D VE ASTIM

Vitamin D'nin immun sistem fonksiyonlarına etkisi daha net olarak araştırıldıkça; bu hormonun astım gibi patogenezinde immun sistem fonksiyon

bozukluğunun rol aldığı hastalıkların gelişmesinde etkili olabileceği düşünülmüştür. Son yıllarda vitamin D ile astım arasındaki ilişki birçok çalışmacının ilgisini çekmiştir.

Vitamin D astım hipotezini araştıran deneysel modellerde eozinofilik inflamasyon oluşturulan murinlere vitamin D'nin eklenmesinin eozinofil göçünü ve IL-5 düzeyini azalttığı gösterilmiştir (100). Kosta Rika'da 6-14 yaş arası 614 astımlı çocukta yapılan araştırmada çocukların % 28'inde D vitamini eksikliği olduğu görülmüştür (103). Searing ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada astımlı hastaların % 47'sinde serum vitamin D düzeyi yetersiz saptanmış, vitamin D düzeyi ile kullanılan total steroid dozu ve IgE arasında ters yönde ilişki olduğu, FEV1 ve FEV1/FVC arasında ise pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (104). Yapılan başka bir çalışmada ise vitamin D serum düzeylerinin total IgE ve eozinofil sayısı ile ters ilişkili olduğu tespit edilmiş olup vitamin D düzeyleri yüksek olan hastaların son bir yılda daha nadir hastaneye yatışlarının olduğu da görülmüştür. Yine aynı çalışmada vitamin D düzeyi yüksekliği ile antienflamatuvar tedavi ihtiyacında azalma olduğu da gösterilmiştir (103). Hastaların periferik kan hücrelerinden hazırlanan kültür ortamına deksametazon (10 veya 100 nmol/L) ve vitamin D (10 nmol/L) eklenmesiyle mitojen aktive protein kinaz fosfataz 1 (MAPK-1) ve IL-10 mRNA'da sadece deksametazon verilmesine göre daha belirgin bir artış saptanmıştır. Vitamin D ve deksametazonun birlikte uygulanması ile T hücre popülasyonunda önemli oranda doza bağlı süpresyon gözlenmiştir (104). Hyppönen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise IgE düzeyleri çok düşük ve yüksek olan hastalarda vitamin D düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır (105). Sutherland ve arkadaşları erişkin astımlı hastalarda çalışma yapmış, çalışmanın sonuçlarına göre serum vitamin D düzeyleri yüksek olan astımlılarda akciğer fonksiyonları daha iyi saptanırken, Vitamin D düzeyleri düşük olan hastalarda hava yolu duyarlılığında artış saptanmıştır. Ayrıca, deksametazonla indüklenen MAPK-1 ekspresyonunun vitamin D düzeyi ile korelasyon gösterdiği, IL-10 ekspresyonunda ise önemli bir farklılık olmadığı saptanmıştır (106). Bir diğer popülasyon bazlı çalışmada 25(OH)D₃ serum düzeyi ile birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi arasında kuvvetli bir ilişki bulunmuştur (109).

Yukarıdaki çalışmaların aksine vitamin D ile astım arasında anlamlı ilişki bulunmayan çalışmalar da bulunmaktadır (108). İskoçya’da yapılan kohort çalışmasında annelerinde vitamin D alımı daha düşük olan bebeklerde beş yaşında tekrarlayan vizing riskinde artış bulunmuştur. Ancak spirometri ile ekshale edilen nitrik oksit konsantrasyonu arasında ilişki saptanmamış; bronkodilatör ilaca yanıtta ise sınırdan bir azalma görülmüştür (109). Boston’da yapılan benzer ikinci epidemiyolojik çalışmada da annenin gebelik boyunca aldığı vitamin D miktarının artışı, üç yaşında tekrarlayan hışıltı atak riskinde azalma ile ilişkili bulunmuştur (110). Bir diğer çalışmada besin ve takviyelerle alınan vitamin D alımı ile çocuklarda beş yaşındaki astım ve allerjik rinit gelişim riski arasında negatif bir ilişki saptanmıştır (111). Bu çalışmalarda yeme sıklığı anketi kullanılmaması ve serum vitamin D ile çalışma yapılmaması çalışmaların değerini kısıtlamaktadır (108).

Vitamin D’nin astım gelişimi üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmaların yanı sıra; araştırmacıların vitamin D ile astım şiddeti ve tedaviye yanıt arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmaları da vardır. Ayrıca vitamin D’nin solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkisini araştıran çalışmalar da vardır. Viral üst solunum yolu enfeksiyonu nedeni ile tekrarlayan vizing atağı geçiren infantlarda ileride astım geçirme riski vardır. Bazı çalışmalarda RSV, rinovirus gibi spesifik viruslerin astım ve allerjik hastalık gelişmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (112,113). Viral solunum yolu enfeksiyonları astım alevlenmesinde de başlıca risk faktörlerindendir. Alevlenmelerde en sık suçlanan etkenler ise rhinovirüs ve coronavirüslerdir. Virüslerin enfeksiyöz etkileri dışında da etkileri olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Maymun çalışmalarının yanı sıra insanlarda da rhinovirüs enfeksiyonunun hava yolu enflamasyonunu tetiklediği, astım alevlenme ciddiyetini arttırdığı ve astımlılarda normal bireylere göre daha ciddi enfeksiyona sebep olduğu bilinmektedir. NHANES III ün 14.000 hasta ile yaptığı çalışmanın verilerine göre vitamin D düzeyi düşük olanlarda daha sık üst solunum yolu enfeksiyonuna yakalanma oranı saptanmış, astımlı hastalarda ise bu ilişki daha belirgin bulunmuştur (114). CoAst (Childhood Origins of Asthma) çalışmasında infant dönemde rinovirüs ilişkili vizing gelişen bebeklerde altıncı yaşta astım gelişimi yüksek bulunmuştur (115). CAMP (Childhood Asthma Management Program) çalışmasında 1024 orta-ağır astımlı Kuzey Amerikalı çocuk değerlendirilmiştir. Bu hastaların % 35’inde vitamin

D düzeyi yetersiz saptanmış, düşük olanların dört yıllık izlem periyodunda acile başvuru sıklığının daha fazla olduğu saptanmıştır (116). Erken viral solunum yolu enfeksiyonları genetik olarak yatkın kişilerde astım gelişimini tetikleyebilir ve bu yolağın bir kısmı vitamin D yolu ile sağlanıyorsa astımın önlenmesi için bu yeni bir tedavi modeli oluşturacaktır. Vitamin D'nin doğal immünitedeki rolü, duyarlı kişilerde astım atakları ve enfeksiyonlara yatkınlığı açıklayabilir (113). Böylece vitamin D'nin solunum yolu enfeksiyonlarını azaltarak hem astımın başlamasına hem de atakları üzerine etkili olabileceği ileri sürülmektedir (117).

Astımda kontrolün sağlanmasında da vitamin D'nin önemli rol oynayabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Xystrakis ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada steroide dirençli astımlı hastalardan alınan periferik kandan elde edilen kültür ortamında CD4 + T lenfositlerine deksametazon ve vitamin D eklenmesinin bu hücrelerden IL-10 salınımını artırdığı saptanmıştır (113). Zhang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, steroidlerin antiinflamatuvar mekanizmalarında rol oynayan bir yolda bulunan mitojen aktive protein (MAP) aktivitesini vitamin D'nin artırdığı saptanmıştır (118). Vitamin D'nin regülatuar T hücre (Tregs) sayısını artırdığına dair veriler bulunmaktadır (119,120). Bu hücreler, hava yolu enflamasyonu ve hava yolu aşırı duyarlılığına sebep olan immün yanıtın aktivasyonunu engeller. Hücresel düzeyde, dendritik hücreler Th2 hücrelerini allerjen sunarak aktive ederler, Tregs, Th2 hücreleri direkt olarak ya da dendritik hücreler aracılığıyla inhibe ederek IL-10 ve TGF- β salgırlar (121). Bu hücrelerin özellikle steroid rezistan astımda rol oynadıkları düşünülmektedir. Steroid rezistan hastaların CD4+ hücreleri deksametazon ile uyarıldığında IL-10 salgılamamaktadır (122). Vitamin D'nin tek başına ve deksametazon varlığında Tregs hücrelerinden IL-10 üretimini artırdığı gösterilmiştir (123, 124). Vitamin D'nin, glukokortikoidler ile IL-10 salınımı bozulmuş olan steroid rezistan hastalarda Tregs hücrelerden IL-10 salınımını indüklediği gösterilmiştir (113). Ancak yakın zamanda yapılan in vivo çalışmalarda, in vitro çalışmaların aksi sonuçlar elde edilerek, glukokortikoid maruziyetinde periferik kan mononükleer hücrelerinden IL-10 salınımının artmadığı gösterilmiştir (125). Vitamin D'nin insan hava yolu düz kas hücrelerinin kemokin ekspresyonunu değiştirdiği ve ek olarak steroid rezistans geninin ekspresyonunu inhibe ettiği öne sürülmüştür (126).

Başka bir çalışmada ise, bronş düz kasında bulunan VDR'ye bakılmış ve Vitamin D'nin astım patogenezinde de rol oynayan yaklaşık 400 adet genin ekspresyonunda rol oynadığı gösterilmiştir (127). Bu ilişki astımlı hastalarda hava yolu yeniden yapılanması ile ilişkili olabilir.

Aktive glukokortikoid reseptörleri, glukokortikoid-reseptör-elementleri ile etkileşerek antiinflamatuvar gen ekspresyonunu aktive ederken; sitokin transkripsiyon faktör üzerinde de etki göstererek enflamatuvar gen ekspresyonunu inhibe eder. Glukokortikoid reseptör fosforilasyonu MAPK ile uyarılır ve bu uyarılma glukokortikoid reseptörlerinin fonksiyon kaybına neden olur (128,129). Glukokortikoidler ise MAPK'nin inaktivatörü olan MAPK-1 fosfataz (MPK-1) ekspresyonunu arttırarak anti enflamatuvar hücrel yanıt oluştururlar (130). Yapılan çalışmada, artmış vitamin D serum konsantrasyonları ile in vitro glukokortikoid-induced MPK-1 ekspresyonu arasında pozitif korelasyon saptanmış, bu sonuç tüm astımlı hastalarda önemli olmakla beraber özellikle steroid tedavisi almamış olan hastalarda daha dikkat çekici olmuştur. Bu çalışma ile vitamin D takviyesi ile astım hastalarındaki glukokortikoid cevabının arttırılabileceği öne sürülmüştür (125).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Allerji Polikliniği'ne 1 Ekim 2012 - 31 Aralık 2012 tarihleri arasında ayaktan başvuran, çocuk allerji uzmanı tarafından anamnez, fizik muayene ve solunum fonksiyon testleri ile astım tanısı konulan, 72 hasta ile benzer yaş ve cinsiyet özelliklerine sahip 66 sağlıklı yetişkin kontrol grubu olarak alınmıştır. Çalışmamız T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu Ankara İli 2. Bölge Kamu Hastaneler Birliği Genel Sekreterliği Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Sayı No: B.10.4.İSM.4.06.68.49 Tarih:12.09.2012).

3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL OLMA KRİTERLERİ

1. 6- 18 yaş arasında olmak.
2. Çocuk Allerji Uzmanı tarafından astım tanısı almış olmak.
3. 1 yaşından sonra D vitamini tedavisi almamış olması.

3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL OLMAMA KRİTERLERİ

1. Eşlik eden kronik hastalığı olması.
2. D vitamini tedavisi alıyor olması.

3.3. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışma prospektif olarak yapıldı. Çalışmadaki tüm katılımcıların ebeveynlerine onam formu imzalatıldıktan sonra hastaların demografik bilgileri, antropometrik ölçümleri, daha önce D vitamini tedavisi alıp almadıkları, astım semptomlarının süre ve özellikleri, eşlik eden atopi olup olmadığı, astım tedavisi için

almakta oldukları ilaçlar, son üç aydaki astım kontrol düzeyi ve şiddeti, son bir yılda geçirdiği atak sayısı, doktor tarafından konulmuş ek hastalık bilgilerini de içeren ayrıntılı anket uygulandı ve fizik muayene yapıldı. Tüm katılımcılara SFT yapıldı.

Çalışmaya Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Allerji Polikliniği'ne başvuran, çocuk allerji uzmanı tarafından astım tanısı konulan 72 hasta ve kontrol grubu olarak genel çocuk polikliniğine başvuran, hasta grubu ile benzer demografik özelliklere sahip ve rutin olarak yapılan muayene bulguları tamamen normal olan 66 hasta alındı. Kronik hastalığı olan ve 1 yaşından sonra D vitamini tedavisi alan hastalar çalışmaya alınmadı. Tüm hastaların yaşları, vücut ağırlıkları ve boyları not edildi. Hastaların vücut ağırlığı elektronik tartı ile oda giysileri içinde ve boyları çıplak ayakla, ayakta dik dururken derin inspirasyon sırasında başa temas eden zemine paralel ince çubuk ile ayak tabanı ve başın en üst noktası arası mesafe alınacak şekilde ölçüldü. Vücut kitle indeksleri (BMI) ağırlık (kg) / boy (m)² ile hesaplandı, Neyzi standartlarına göre BMI'in persentil aralığı değerlendirildi (131).

95 persentil üzerinde olan hastalar: Obez.

85-95 persentil aralığında olan hastalar: Fazla kilolu.

5-85 persentil aralığında olan hastalar: Normal.

5 persentil altında olan hastalar: Düşük kilolu olarak değerlendirildi. (132)

Tüm hastalara SFT yapıldı. SFT American Thoracic Society (ATS) kriterlerine göre elektronik spirometre ile (kalibrasyonu yapılmış) Çocuk Allerji Polikliniği'nde ölçüldü. FEV1, FVC çocukların burnuna mandal takılarak çocuk allerji hemşiresi tarafından ölçüldü. Hastaların testten önceki son 6 saat içinde bronkodilatör kullanmamış olmalarına dikkat edildi. Astım tanısı ile takip edilen hastaların cilt testleri ve atopi durumları formlarına not edildi. Cilt testinde kontrol için histamin ve salin solüsyonu kullanıldı, ön kol iç yüzüne Dermatophagoides farinae (ev akarları), Dermatophagoides pteronyssinus (ev tozu), kedi tüyü, miks çimen poleni, mix ağaç poleni, Alternaria tenuis'e karşı reaksiyona bakıldı. Bir damla gliserinli test solüsyonu daha önce belirlenmiş bölgeye damlatılarak üzerine

stallerpoint (ucu prizmatik, disposable polymethacrylate, deri ve deri altı dokusuna zarar vermeyen, yeterli doz test solüsyonunun deri altına gitmesini sağlayan prick testlerinin daha kolay ve emniyetli uygulanmasını sağlayan iğne) batırıldı. Hastaya enjeksiyon yapılan bölgenin üzeri kapatılmadan ve kaşınmadan beklenecek, cilt tepkisi 20 dakika sonra okundu. Ayrıca hastaların dosyaları da incelenerek daha önce bakılan rast sonuçlarına göre atopi durumları formlarına not edildi.

Hastaların atak şiddeti ve kontrol durumu çocuk allerji uzmanı tarafından değerlendirilerek not edildi. Astım kontrolü GINA kriterlerine göre semptom sıklığı, aktivasyon kısıtlılığı, gece uyanma, β_2 agonist kullanımı, SFT değerleri (PEF, FEV1) ve son 1 yıldaki atak sayısına göre kontrollü, kısmi kontrollü ve kontrolsüz olmak üzere 3 grupta sınıflandırıldı. (Astım kontrolüne göre sınıflama Genel Bilgiler kısmında Tablo 2’de verilmiştir).

Astım şiddeti, çocuk allerji uzmanı tarafından GINA kriterlerinde belirtilen semptom ve bulgulara göre; intermittan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan olmak üzere sınıflandırıldı. (Astım şiddeti ile ilgili sınıflama Genel Bilgiler kısmında Tablo 1’ de verilmiştir.)

Buna ek olarak bütün hastalardan periferik venöz kan örneği alınarak 25(OH)2 vitamin D3, tam kan sayımı (eozinofil yüzdesi), total IgE ve vitamin D düzeyini etkileyebilecek serum parametrelerinden kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz düzeylerine bakıldı. Hastalardan alınan venöz kan örnekleri EDTA’lı tüplere 2 ml konularak hemogram çalışıldı. Kapalı sistem tüp yöntemi ile Beckman LH 780 marka cihazda fotometrik yöntem ile çalışılan tam kan sayımında belirlenen eozinofil yüzdesi, beyaz küre sayısı ile çarpılarak mm^3 deki eozinofil sayısı hesaplandı. Eozinofil sayısının 400 hücre/ mm^3 üzerinde olması eozinofili olarak değerlendirildi. Serum Ca, P, ALP, IgE için biyokimya tüpüne 2 ml kan alındı. Biyokimya tüpüne konulan kan örnekleri, oda ısısında 10 dakika bekletildi. Tamamen pıhtılaştıktan sonra 4500 rpm’de 5 dakika santrifüj edildi. 3 ml’lik serum örneği 25(OH)D, Ca, P, IgE ölçümü için plastik tüplere konuldu. Bütün serum örnekleri analiz edilinceye kadar, - 80 °C’de donduruldu. Analiz öncesi tüm örnekler bir gece -20°C’de bekletildikten sonra + 4 °C’ye konularak çözülmeleri sağlandı.

Çözünen örneklerden Ca, P ve ALP Beckman AU 680 markalı cihazda fotometrik yöntem ile, Total Ig E Beckman Coulter Immage 800 marka cihazda nefelometrik yöntem ile aynı gün merkez laboratuvarında ölçüldü. Serum seviyesi 180 (internasyonal ünite) IU/ml üzeri IgE değerleri yüksek değer olarak kabul edildi.

Vitamin D ölçümü için alınan venöz kan örnekleri EDTA'lı tüplere 2 ml konularak 25(OH)D3 düzeyi Diasonin Liaison marka cihazda kemilüminesans immünometrik assay yöntemi ile çalışıldı. Serum 25(OH)D değeri 20 ng/mL'nin üstünde olan vakalar normal sınırlarda, 20 ng/ml altında olan vakalar ise vitamin D eksikliği olarak kabul edildi.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS for Windows 15 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min – maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi.

Grup sayısı iki olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği student testi ile ortalanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney Testi ile araştırıldı. Grup sayısı ikiden fazla olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği ANOVA varyans analizi testi ile ortalanca değerler yönünden farkın önemliliği Kruskal Wallis testi ile araştırıldı. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher exact testi ile değerlendirildi.

Sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken dağılım normal olmadığında Spearman korelasyon testi ile normal olduğunda Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 6-18 yaş arasında değişen 72 astımlı hasta ile benzer demografik özelliklere sahip 66 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak alındı.

4.1. KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmamızda incelenen hasta ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özellikleri Tablo 5'te sunulmuştur. Astımlı hasta grubunun yaş ortalaması $10,28 \pm 2,70$ yıl iken; kontrol grubunun yaş ortalaması $10,81 \pm 2,69$ yıl idi ($p=0,198$). Astımlı grubun 38'i (% 52,8) kız, 34'ü (% 47,2) erkek iken kontrol grubunun 36'sı (% 54,5) kız, 30'u (% 45,5) erkek idi ($p=0,08$). Çalışmaya katılan astımlı hastaların vücut kitle indeksleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında arada anlamlı fark saptanmadı. ($p=0,26$). Astımlı hasta grubunda obez (> 95 persentil) kabul edilen hasta sayısı 8 (% 53,3) iken, kontrol grubunda obez sayısı 7 (% 46,7) idi ($p=0,206$).

Tablo 5. Astımlı hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Astımlı hasta grubu n=72	Kontrol grubu n=66	p
Cinsiyet n, (%)			
Kız	38 (52,8)	36 (54,5)	0,830
Erkek	34 (47,2)	30 (45,5)	
Yaş*	$10,28 \pm 2,70$	$10,81 \pm 2,69$	0,198
BMI (kg/m ²)	18,92	19,07	0,460
BMI n, (%)			
> 95 persentil	8 (53,3)	7 (46,7)	0,200
85-95 persentil	3 (25)	9 (75)	
5-85 persentil	58 (54,2)	49 (45,8)	
< 5 persentil	3 (52,2)	1 (1,5)	

*ort $\pm$ SS

4.2. LABORATUVAR BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Astımlı hasta ve kontrol grubunun ölçülen serum total IgE, Ca, P, ALP, eozinofil, FEV1 ve FEV1/FVC düzeyleri Tablo 6'da gösterilmiştir. Astımlı hasta grubu ve kontrol grubunun serum total IgE düzeyleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptandı (**p=0.000**). Astımlı hastaların serum total IgE düzeyi $178 \pm 269,6$ iken, kontrol grubunun serum total IgE düzeyi $41,1 \pm 76,85$ idi. Astımlı hasta grubu ve kontrol grubunun eozinofil düzeyleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptandı (**p=0.003**). Astımlı hasta grubunun eozinofil düzeyi $224,2 \pm 170,9$ iken; kontrol grubunun eozinofil düzeyi $152,1 \pm 171,3$ idi. Ca, P ve ALP düzeyleri arasında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Astımlı hastaların serum Ca düzeyi $9,81 \pm 0,38$ iken, kontrol grubunun $9,81 \pm 0,38$ idi ($p=0,061$). Astımlı hastaların serum P düzeyi $4,35 \pm 0,544$ iken, kontrol grubunun $4,2 \pm 0,62$ idi ($p=0,551$). Astımlı hastaların serum ALP düzeyi $204 \pm 84,9$ iken, kontrol grubunun $198 \pm 69,8$ idi ($p=0,946$).

Astımlı hasta grubu ve kontrol grubunun FEV1 ve FEV1/FVC düzeyleri karşılaştırıldığında arada anlamlı fark saptandı. Astımlı hastaların ölçülen FEV1 düzeyi $84,84 \pm 12,25$ iken, kontrol grubunun $96,15 \pm 9,82$ idi (**p=0,000**). Astımlı hastaların ölçülen FEV1/FVC düzeyi $110,22 \pm 5,69$ iken, kontrol grubunun $112,77 \pm 5,010$ idi (**p=0,001**).

Tablo 6. Astım ve kontrol grubunun klinik ve laboratuvar parametreleri*

	Astımlı hasta grubu n=72	Kontrol grubu n=66	P
Total IgE	$178 \pm 269,6$	$41,1 \pm 76,85$	0.000
Eozinofil	$224,2 \pm 170,9$	$152,1 \pm 171,3$	0.003
Ca	$9,81 \pm 0,38$	$9,81 \pm 0,38$	0,061
P	$4,35 \pm 0,544$	$4,2 \pm 0,62$	0,551
ALP	$204 \pm 84,9$	$198 \pm 69,8$	0,946
FEV1	$84,84 \pm 12,25$	$96,15 \pm 9,82$	0,000
FEV1/FVC	$110,22 \pm 5,69$	$112,77 \pm 5,010$	0,001

*Veriler ort $\pm$ SS olarak verilmiştir.

4.3. ASTIMLI HASTALARIN DERİ TESTİ, ASTIM ŞİDDETİ VE ASTIM KONTROLÜ

Astım nedeni ile takip edilen 28 (% 20,3) hastada deri testi pozitif iken, 45 (% 32,6) hastada deri testi negatif olarak geldi. Astımlı hastalar kontrol grubuna göre sınıflandırıldığında 26 (% 35,4)'sı kontrollü, 35 (% 47,9)'i kısmi kontrollü, 12 (% 16,4)'si kontrolsüz astım nedeni ile takipliydi. Çalışma süresi içerisinde Çocuk Allerji Polikliniği'ne başvuran orta ve ağır persistan astımlı hasta sayısı az olduğundan, bu grup hastalar çalışmaya dahil edilmeyerek, astım şiddetine göre hastalar intermittan ve hafif persistan olmak üzere iki grupta değerlendirildi. İntermittan astımlı hasta sayısı 37 (% 50,7), hafif persistan astımlı hasta sayısı 36 (% 49,3) idi. Çalışmamızda incelenen astımlı hastaların atopi durumu, hastalık şiddeti ve kontrol durumuna göre sınıflaması Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Astımlı hastaların deri testi, şiddet ve kontrolüne göre sınıflaması

	Astımlı hasta grubu n=72
Deri testi n, (%)	
Pozitif	27 (37,5)
Negatif	45 (62,5)
Astım Şiddeti n, (%)	
İntermittan astım	36 (50)
Hafif persistan intermittan	36 (50)
Astım Kontrol Durumu n, (%)	
Kontrollü	25 (34,7)
Kısmi kontrollü	35 (34,7)
Kontrolsüz	12 (16,6)

4.4. ASTIMLI HASTA VE KONTROL GRUBUNUN D VİTAMİNİ DÜZEYİNE GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI

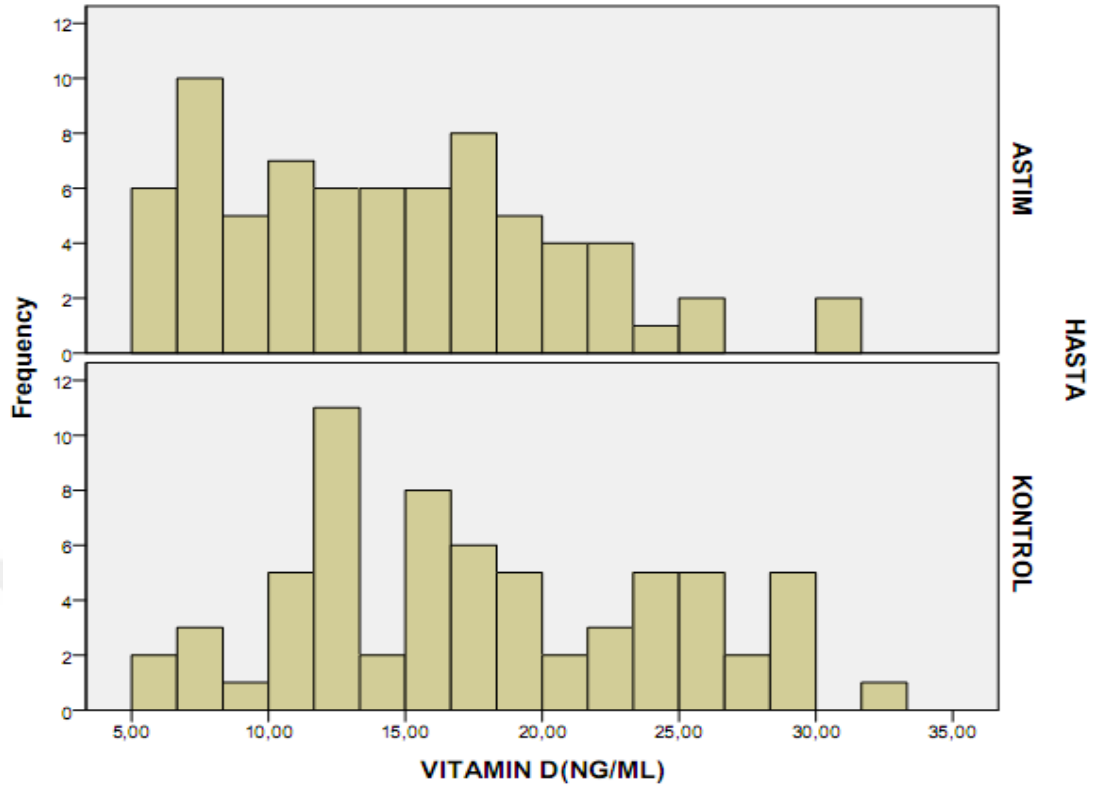
Astımlı hasta grubu ve kontrol grubunun serum vitamin D düzeyleri karşılaştırıldığında arada anlamlı fark saptandı. Astımlı hasta ve kontrol grubunun vitamin D düzeylerine ait veriler Tablo 8’de verilmiştir. Astımlı hasta grubunun serum Vitamin D düzeyi ortalaması $14,44 \pm 6,203$ ng/mL iken kontrol grubunun serum vitamin D düzeyi ortalaması $17,85 \pm 6,67$ ng/mL idi ($p=0,004$). Astımlı hasta grubunda ve kontrol grubunda vitamin D düzeyi histogramı Şekil 6’da verilmiştir.

Çalışma grubumuz değerlendirildiğinde, astımlı hasta grubunun 14’ünün (% 19,4) serum vitamin D düzeyi normal (serum vitamin D düzeyi ≥ 20 ng/ml) iken, kontrol grubun 23’ünün (% 34,8) vitamin D düzeyi normal idi. Astımlı hasta grubunda 58 (% 80,6) kişide vitamin D düzeyi 20 ng/ml’ nin altında, kontrol grubunda ise 43 (% 65,2) kişinin vitamin D düzeyi 20 ng/ml’ nin altında idi ($p=0,041$). Çalışma grubumuz vitamin D eksikliğine göre ayrıntılı değerlendirildiğinde, astımlı hasta grubunda 38 (% 52,8) kişide vitamin D eksikliği (serum vitamin D düzeyi ≤ 15 ng/ml) saptanırken, kontrol grubunda 24 (% 38,4) kişide eksiklik saptandı. Astımlı hastaların 20’sinde (% 27,8) vitamin D yetersizliği (serum vitamin D düzeyi 15-20 ng/ml) saptanırken, kontrol grubunun 19’unda (% 28,8) vitamin D yetersizliği saptandı.

Tablo 8. Astımlı hasta ve kontrol grubunun vitamin D düzeyine göre değerlendirilmesi

	Astımlı hasta grubu n= 72	Kontrol grubu n= 66	p
Vitamin D düzeyi (ng/ml)*	$14,44 \pm 6,203$	$17,85 \pm 6,67$	0,004
Vitamin D düzeyi n, (%)			
Normal vitamin D düzeyi (>20ng/ml)	14 (19,4)	23 (34,8)	0,041
Vitamin D yetersizliği/eksikliği (<20 ng/ml)	58 (80,6)	43 (65,2)	

*ort±SS



Şekil 6. Astım ve kontrol grubunda vitamin D düzeyi

4.5. ASTIMLI HASTA VE KONTROL GRUBUNUN VİTAMİN D DÜZEYİNE GÖRE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Astımlı hasta ve kontrol grubunun vitamin D eksikliğine göre demografik özellikleri Tablo 9’da verilmiştir. Astımlı hasta ve grubunda vitamin D düzeyi cinsiyete göre karşılaştırıldığında arada anlamlı fark bulunmadı. Astımlı hasta grubunda kızların serum ortalama vitamin D düzeyi $14,20 \pm 6,74$ ng/ml, erkeklerin serum ortalama vitamin D düzeyi ise $14,70 \pm 5,63$ ng/ml olarak saptandı ($p=0.062$). Kontrol grubunda ise kızların ($16,10 \pm 6,55$ ng/ml) ve erkeklerin ($19,96 \pm 6,28$ ng/ml) serum ortalama vitamin D düzeyi arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,026$ /bonferroni düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı değil).

Tablo 9. Astımlı hasta ve kontrol grubu vitamin D düzeyine göre demografik özellikleri

	Vitamin D düzeyi (ng/ml)	p
Astımlı hasta grubu*		
Kız	14,20 ± 6,74	0,621
Erkek	14,70 ± 5,63	
Kontrol grubu*		
Kız	16,10 ± 6,55	0,026
Erkek	19,96 ± 6,28	
Toplam*		
Kız	15,12 ± 6,67	
Erkek	17,17 ± 6,46	

*ort±SS

4.6. ASTIMLI HASTA GRUBU VE KONTROL GRUBUNUN VİTAMİN D EKSİKLİĞİNE GÖRE AYRINTILI DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Astımlı hasta grubu ve kontrol grubunun vitamin D eksikliğine göre demografik özellikleri Tablo 10’da verilmiştir. Her iki grup vitamin D eksikliği açısından cinsiyete göre ayrıntılı olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında vitamin D eksikliği açısından arada anlamlı fark saptanmadı ($p= 0.835$). Astımlı hasta grubunda vitamin D eksikliği (Vitamin D < 20 ng/ml) 29 kız ve 29 erkekte görülürken ($p=0.201$), kontrol grubunda vitamin D eksikliği erkeklerden 16 kişide, kızlardan ise 27 kişide saptandı ($p=0.138$). Her iki grup vitamin D eksikliği açısından yaş ortalamasına göre sınıflandırıldığında ise arada anlamlı fark saptanmadı ($p=0,152$).

Tablo 10. Astımlı hasta ve kontrol grubunun vitamin D eksikliğine göre demografik özellikleri

	Astımlı hasta grubu n= 72		Kontrol grubu n=66		Toplam n=138
	Vitamin D eksikliği (<20 ng/ml)		Vitamin D eksikliği (<20 ng/ml)		p
	var	yok	var	yok	
Kız n, (%)	29 (50)	9 (64,3)	27 (62,8)	9 (39,1)	0,835
Erkek n, (%)	29 (50)	5 (35,7)	16 (37,2)	14 (60,9)	
	p=0,201		p=0,138		
Yaş*	10,41 ± 2,80	9,75 ± 2,22	11,15 ± 2,55	10,17 ± 2,88	0,152
	p=0,566		p=0,122		

*ort±SS

4.7. ASTIMLI HASTA VE KONTROL GRUBUNUN VİTAMİN D DÜZEYİ İLE LABORATUVAR BULGULARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Astımlı hasta ve kontrol grubunda Total IgE düzeyi (IU/ml) ve eozinofil sayısı (n/mm³) ile vitamin D (ng/ml) düzeyi arasındaki ilişki Tablo 11’de verilmiştir. Her iki grup arasında vitamin D düzeyi ile Total IgE düzeyi ve eozinofil sayısı arasında korelasyon saptanmadı.

Tablo 11. Astımlı hasta ve kontrol grubunda vitamin D düzeyi (ng/ml) ile Total IgE ve eozinofil sayısı arası ilişki

	Astımlı hasta grubu n = 72	Kontrol grubu n =66
	p	p
Total IgE (IU/ml)	0,429	0,884
Eozinofil (n/mm ³)	0,227	0,403

4.8. ASTIMLI HASTA VE KONTROL GRUBUNUN VİTAMİN D EKSİKLİĞİNE GÖRE SFT ARASINDAKİ İLİŞKİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hasta ve kontrol grubunun kendi içerisinde vitamin D eksikliğini etkileyen solunum fonksiyon testi sonuçlarına göre değerlendirilmesi Tablo 12’de verilmiştir. Astımlı hasta ve kontrol grubunda vitamin D eksikliği ile FEV1 ve FEV1/FVC arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 12. Astımlı hasta grubu ve kontrol grubunun vitamin D eksikliğine göre solunum fonksiyon testi sonuçları

	Astımlı hasta grubu n= 72		Kontrol grubu n=66	
	Vitamin D eksikliği(< 20 ng/ml)		Vitamin D eksikliği(< 20 ng/ml)	
	var	yok	var	yok
FEV1 (%)*	83,6 ± 12,08	90 ± 12,01	94,81 ± 8,24	98,65 ± 12,04
	p=0,111		p=0,112	
FEV1/FVC (%)*	109,65 ± 5,77	112,57 ± 4,89	113,55 ± 4,86	111,30 ± 5,04
	p=0,055		p=0,094	

*ort±SS

4.9. ASTIMLI HASTA GRUBUNUN VİTAMİN D EKSİKLİĞİNE GÖRE ASTIM ŞİDDETİ VE ASTIM KONTROL DURUMUNA GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI

Astımlı hasta grubunun vitamin D eksikliğine göre astım şiddeti ve astım kontrol durumuna göre değerlendirmesi Tablo 13’de gösterilmiştir. İntermittan astım nedeniyle takip edilen 36 hastadan 24’ünde (% 66,7) vitamin D eksikliği saptanırken, hastaların 12’sinde ise (% 33,3) vitamin D düzeyi normal olarak saptandı. Hafif persistan astım grubunda olan hastaların 34’ünde (% 94,4) vitamin D eksikliği varken, 2 (% 5,6) hastada normal sınırlarda vitamin D düzeyi bulundu. Astım şiddeti ile vitamin D eksikliği arasında anlamlı fark bulundu (p =0,003).

Astım nedeniyle takip edilen hastalar kontrol durumuna göre incelendiğinde vitamin D eksikliği ile astım kontrolü arasında anlamlı fark saptandı ($p = 0,004$). Kontrollü olarak kaydedilen 25 hastadan 15' inde (% 60) vitamin D düzeyi 20 ng/ml'nin altında iken, 10 (% 40) hastada normal vitamin D düzeyi saptandı. Kısmi kontrollü grupta yer alan 35 hastadan 3'ünde (% 88,6) vitamin D düzeyi 20 ng/ml'nin altında iken, 4 (% 11,4) hastada normal vitamin D düzeyi saptandı. Kontrolsüz grupta ise takip edilen 12 hastanın hepsinde (% 100) vitamin D düzeyi 20 ng/ml'nin altında saptandı. Çalışmamıza katılan astımlı hastalardan kontrollü grupta olan 25 hastanın ortalama vitamin D düzeyi $17,1 \pm 7.1$ ng/ml, kısmi kontrollü 35 hastanın vitamin D düzeyi $12,87 \pm 5,4$ ng/ml, kontrolsüz grupta yer alan 12 hastanın ise $13,4 \pm 4,26$ olarak geldi ($p=0,055$).

Tablo 13. Astımlı hasta grubunun vitamin D eksikliğine göre astım şiddeti ve astım kontrol durumu

	Vitamin D eksikliği (<20 ng/ml)	Normal Vitamin D düzeyi (>20 ng/ml)	p
Astım Şiddeti n, (%)			
İntermittan astım	24 (66,7)	12 (33,3)	0,003
Hafif persistan astım	34 (94,4)	2 (5,6)	
Astım Kontrolü n, (%)			
Kontrollü	15 (60)	10 (40)	0,004
Kısmi kontrollü	31 (88,6)	4 (11,4)	
Kontrolsüz	12 (100)	0 (0)	

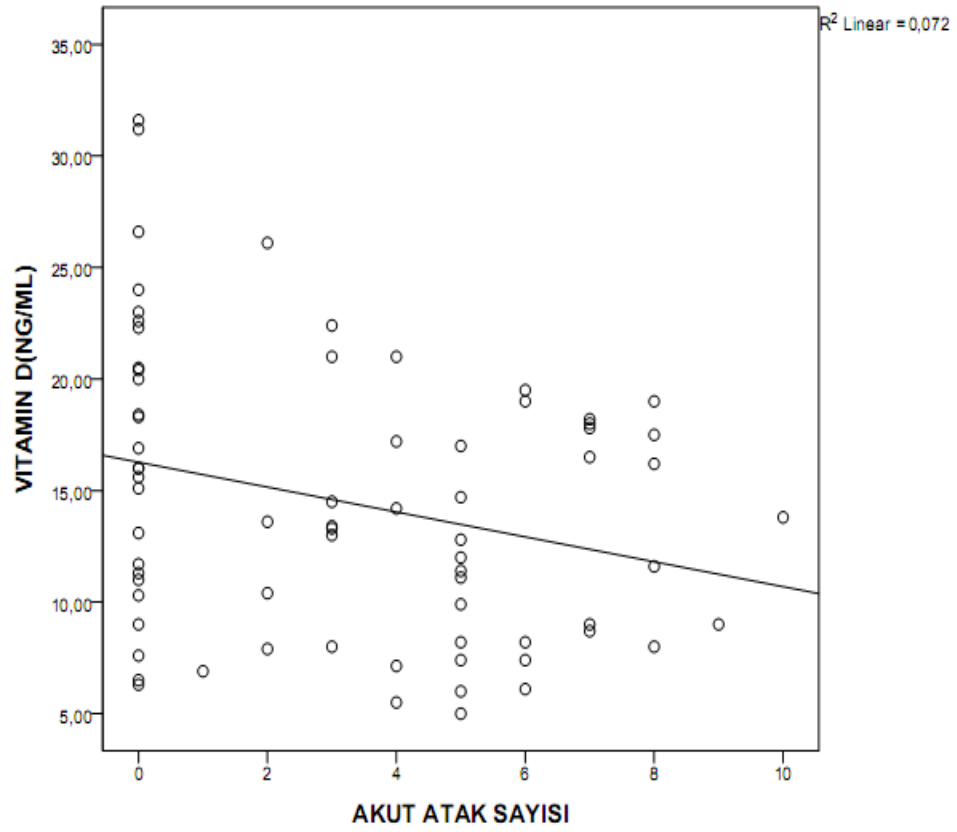
Astımlı hasta grubunun astım şiddeti ve kontrol durumuna göre vitamin D eksikliği açısından ayrıntılı olarak değerlendirildiğinde de arada anlamlı fark saptandı (Tablo 14). İntermittan astım nedeniyle takip edilen hastalardan 16 (% 44,4) hastanın, hafif persistan astım nedeniyle takip edilen hastalardan 22 (% 61,1) hastanın bakılan vitamin D düzeyi 15 ng/ml'nin altında saptanmıştır ($p=0,012$). Astım kontrol durumuna göre değerlendirildiğinde kontrollü grupta 9 (% 36)

hastanın, kısmi kontrol grubunda 23 (% 65,7) hastanın, kontrolsüz grupta ise 6 (% 50) hastanın vitamin D düzeyi 15 ng/ml'nin altında olarak gelmiştir (**p=0,007**).

Tablo 14. Astımlı hasta grubunun vitamin D eksikliğine göre astım şiddeti ve astım kontrol durumuna göre ayrıntılı değerlendirilmesi

	Vitamin D Eksikliği (<15ng/ml)	Vitamin D Yetersizliği (15-20 ng/ml)	Normal Vitamin D Düzeyi (>20 ng/ml)	P
Astım şiddeti n, (%)				
İntermittan	16 (44,4)	8 (22,2)	12 (33,3)	0,012
Hafif persistan	22 (61,1)	12 (33,3)	2 (5,6)	
Astım kontrolü n, (%)				
Kontrollü	9 (36)	6 (24)	10 (40)	0,007
Kısmi kontrollü	23 (65,7)	8 (22,9)	4 (11,4)	
Kontrolsüz	6 (50)	6 (50)	0 (0)	

Çalışmamızda yer alan astımlı hastaların son bir yıldaki ortalama atak sayısı 3 (0-10) olarak saptandı. Son bir yıl içinde atak geçirmeyen hasta sayısı 25 (% 34,7), 1-4 atak geçiren hasta sayısı 18 (% 25,1), 5 atak ve daha fazla atak geçiren hasta sayısı 29 (% 40,2) olarak bulundu. Akut atak sayısı ile vitamin D düzeyi arası ilişki Şekil 7'de verilmiştir. Akut atak sayısı ile vitamin D düzeyi (ng/ml) arasındaki ilişki incelendiğinde arada anlamlı fark saptandı (**p=0,048, r= -0,234**).



Şekil 7. Akut atak sayısı ile vitamin D düzeyi arası ilişki

4.10. ASTIMLI HASTA GRUBUNDA VİTAMİN D DÜZEYİ İLE DERİ TESTİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Astımlı hasta grubu vitamin D eksikliği ile deri testi sonuçlarına göre karşılaştırılmış, sonuçlar Tablo 15’de verilmiştir. Bakılan çalışma grubunda vitamin D eksikliği ile deri testi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,360$).

Tablo 15. Deri testi ile vitamin D düzeyi arası ilişki

Deri testi	Vitamin D eksikliği (<20 ng/ml)	Normal Vitamin D düzeyi (>20 ng/ml)	p
Pozitif n, (%)	20 (74,1)	7 (25,9)	0,360
Negatif n, (%)	38 (84,4)	7 (15,6)	

4.11. ASTIMLI HASTA GRUBUNDA OBEZİTE İLE D VİTAMİNİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Astımlı hasta grubunun obezite durumuna göre serum vitamin D düzeyleri ve vitamin D eksikliği (serum vitamin D düzeyi ≤ 20 ng/ml) arasındaki ilişki incelendi ve veriler Tablo 16’da sunulmuştur. Obez olmayan 64 astımlı hasta grubunun serum ortalama vitamin D düzeyi $14,48 \pm 6,22$ ng/ml iken, obez olan 8 astımlı hasta grubunun serum ortalama vitamin D düzeyi $14,08 \pm 6,47$ ng/ml olarak saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,802$). Obez olmayan astımlı hasta grubunun 52’sinde (% 81,2) vitamin D eksikliği (serum vitamin D düzeyi ≤ 20 ng/ml) mevcut iken obez astımlı hasta grubunun 6’sında (% 75) vitamin D eksikliği mevcuttu, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,674$).

Tablo 16. Astımlı hasta grubunun obezite durumuna göre serum vitamin D düzeyi ve vitamin D eksikliği durumu

	Obez astımlı hasta grubu (>95 persentil) n = 8	Obez olmayan astımlı hasta grubu (<95 persentil) n= 64	p
Vitamin D düzeyi*	$14,08 \pm 6,47$	$14,48 \pm 6,22$	0,802
Vitamin D eksikliği n, (%)			
Var(<20 ng/ml)	6 (75)	52 (81,2)	0,674
Yok(>20 ng/ml)	2 (25)	12 (18,8)	

*ort $\pm$ SS

4.12. KONTROL GRUBUNDA OBEZİTE İLE D VİTAMİNİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Sağlıklı kontrol grubunun obezite durumuna göre vitamin D düzeyleri ve vitamin D eksikliği (serum vitamin D düzeyi ≤ 20 ng/ml) durumları incelenmiş ve veriler Tablo 17’de sunulmuştur. Sağlıklı kontrol grubunda, obez olan ve olmayan grup arasında serum ortalama vitamin D düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,243$). Sağlıklı kontrol grubunda da vitamin D eksikliği durumuna göre obez olan ve olmayan grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,190$).

Tablo 17. Sağlıklı kontrol grubunun obezite durumuna göre vitamin D düzeyi ve vitamin D eksikliği durumu

	Obez sağlıklı kontrol grubu (>95 persentil) $n = 7$	Obez olmayan sağlıklı kontrol grubu (<95 persentil) $n= 59$	p
Vitamin D düzeyi*	$20,64 \pm 4,91$	$17,52 \pm 6,80$	0,243
Vitamin D eksikliği n, (%)			
Var(<20 ng/ml)	3 (42,9)	40 (67,8)	0,190
Yok(>20 ng/ml)	4 (57,1)	19 (32,2)	

*ort $\pm$ SS

4.13. ASTIMLI HASTA VE KONTROL GRUBUNDA Ca, P, ALP DÜZEYİ İLE D VİTAMİNİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmamızda yer alan hastaların Ca, P ve ALP düzeyleri ile vitamin D eksikliği arasındaki ilişki Tablo 18’de verilmiştir. Astımlı hasta grubunda ve kontrol grubunda vitamin D eksikliği ile serum Ca, P ve ALP değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 18. Astımlı hasta ve kontrol grubunda vitamin D eksikliği ile serum Ca, P, ALP düzeyinin değerlendirilmesi

	Vitamin D eksikliği (<20 ng/ml)	Normal Vitamin D düzeyi (>20 ng/ml)	p
Astımlı hasta grubu			
Ca	9,76 ± 0,37	10,02 ± 0,34	0,555
P	4,34 ± 0,55	4,39 ± 0,50	0,786
ALP	199,92 ± 86,49	22,71 ± 78,60	0,552
Kontrol grubu			
Ca	9,96 ± 0,31	9,81 ± 0,35	0,379
P	4,29 ± 0,65	4,29 ± 0,56	0,420
ALP	203,49 ± 74,40	190,22 ± 60,94	0,144

*ort±SS

5. TARTIŞMA

Astım dünyada yaklaşık 300 milyon bireyi etkileyen, çocukluk çağının en sık kronik hastalığıdır (3). Genetik yatkınlık, erken allerjen maruziyeti, erkek cinsiyet, enfeksiyonlar, diyet, sigara, hava kirliliği astım gelişimine katkıda bulunan risk faktörlerindendir (9,10,11,12). Astım prevalansının son iki dekatta özellikle sanayileşen batı ülkelerinde artış göstermesi çalışmacıları astım gelişiminde beslenme gibi diğer risk faktörlerinin de araştırılması gerektiğine yöneltmiştir.

Vitamin D eksikliğinin kemik metabolizması üzerine olan klasik etkileri dışında, son yıllarda patogeneğinde inflamatuvar mekanizmaların rol oynadığı bazı ciddi kronik hastalıkların gelişiminde de risk faktörü olduğu gösterilmiştir (133). Çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalık olan astım ve vitamin D arasındaki ilişki ile ilgili dünyada birçok epidemiyolojik çalışma yapılmış, çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (103-118). Bu nedenle biz de çalışmamızda serum vitamin D düzeyinin ve eksikliğinin astım gelişimine ve astım şiddetine ve kontrolüne olan etkisini araştırmayı planladık. Çalışmamız literatür incelendiğinde Türkiye’de çocuk yaş grubunda D vitamini düzeyi ile astım gelişimi, kontrolü ve şiddeti arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir. Bu çalışmadan elde edilecek sonuç ile çocuklarda D vitamini destek tedavisi ile hastalığın önlenmesi ve astım atak sıklığının azaltılması sağlanabilir

Çalışmamıza Çocuk Allerji Polikliniği’nde astım tanısı ile izlenen 72 hasta grubu ile benzer demografik özelliklere sahip 66 sağlıklı kontrol grubu alındı. Her iki grup arasında cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda serum vitamin D düzeyine bakmak için 25(OH)D₃ düzeyi kullanılmıştır. 25(OH)D₃, hem eksojen vitamin D alımını, hem de endojen yapımı gösteren yarı ömrü 2-3 hafta olan majör sirkülatuar formudur (134). Biyolojik aktif form 1,25(OH)₂D’nin sirkülatuar düzeyinin 25(OH)D’den 1000 kat düşük olması ve yarı ömrünün kısa olması (4-6 saat) sebebi ile ideal ölçüm için uygun değildir.

Vitamin D yetersizliği ve eksikliğinin tanımlanmasında 25(OH)D₃'nin normal aralığının belirlenmesi için birçok çalışma yapılmıştır. Bizim alışmamızda 25(OH)D₃ düzeyi; 15 ng/ml'den düşük ise D vitamini eksikliği, 15 ile 20 ng/ml arasında ise D vitamini yetersizliği, 20 ng/ml'den yüksek ise normal D vitamini düzeyi, 150 ng/ml'den yüksek ise D vitamini intoksikasyonu olarak belirlenmiştir.(89-91).

Vitamin D düzeyleri özellikle mevsimsel değişimlerden etkilenmektedir. Freishtat ve arkadaşlarının çalışmasında da Afrika-Amerikan astımlı hastalarda kış aylarında yaz aylarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde vitamin D düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (135). Bu nedenle çalışmamız 1 Ekim 2012 - 30 Aralık 2012 tarihleri arasında yapılmıştır.

Çalışmamıza katılan astımlı hasta grubunda serum ortalama vitamin D düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulundu. Astımlı hasta grubu ve kontrol grubu vitamin D eksikliği ve normal vitamin D düzeyine göre karşılaştırıldığında; astımlı hasta grubunda vitamin D düzeyi düşük olguların kontrol grubundakilere göre istatistiksel olarak fazla olduğu saptandı.

Günümüzde astım etyolojisine yönelik çalışmalar yapılmıştır (136,137). Annenin hamilelik dönemindeki diyeti ve astım gelişimi arasındaki ilişki de araştırılmış, 1995-2005 yılları arasında yapılan yayınlarda hamilelik sresindeki vitamin D düzeyi dşkğnn astım gelişiminde potansiyel bir risk faktörü olduğuna dair yayın yapılmamıştır (138-141). Camargo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada vitamin D eksikliği ve astım epidemisi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (110). Adolesan ve yetişkinlerde yapılan daha büyük kesitsel çalışmalarda, vitamin D eksikliği ile düşük pulmoner fonksiyon, düşük FEV1 ve FVC arasında ilişki olduğu bulunmuştur (107, 142).

Wjst ise yaptığı çalışmalarla vitamin D eksikliğinin astıma neden olabileceği, vitamin D desteği ile astımdan korunabileceği hipotezini reddetmiştir (143-145). Kuzey Finlandiya'da yenidoğanlarda yapılan büyük bir kohort çalışması da Wjst'in hipotezini desteklemiştir (146). 2004 yılında yapılan bu çalışmada ilk bir yaşta yapılan vitamin D desteğinin (>2000 IU/D) atopi, allerjik rinit ve astım riskini

arttırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar verilen vitamin D dozunun çok yüksek olması (doz bağımlı etki) ve annenin hamilelik süresince aldığı vitamin D dozunun belirtilmemesi nedeniyle tartışmaya açıktır. Avrupa’da yapılan diğer iki çalışmada da vitamin D desteğinin atopi ve astım riskini arttırdığı gösterilmiştir (147,148). Gale ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada yüksek maternal vitamin D seviyesinin (ortalama 33. gestasyonel haftada ölçülmüş) atopi riskini (ortalama postnatal 9. ayda bakılan) ve astım riskini (9 yaşta bakılan) arttırdığı göstermişlerdir (147), fakat bu çalışmanın da hasta sayısının az olması, takip süresinin çok uzun olması ve hastaların sadece % 40’ının çalışmayı tamamlaması gibi metodolojik eksiklikleri vardır.

Back ve arkadaşlarının İsveç’te 123 hastada yaptığı başka bir kohort çalışmasında infant döneminde alınan vitamin D destek tedavisinin hastalar 6 yaşına geldiğinde atopi riskini arttırdığı gösterilmiştir (148). Bu çalışmada da verilen vitamin D düzeyinin yüksekliği ve annenin hamilelik döneminde vitamin D düzeyinin belirtilmemesi tartışma konusudur.

Vitamin D ve respiratuvar enfeksiyonlar konulu Boston ve İskoçya’da yapılan çalışmalarda ise diğer çalışmaların aksine, annenin hamilelikteki vitamin D düzeyi ile çocukluk çağı tekrarlayan wheezingi arasında negatif korelasyon saptanmıştır (110-149). Camargo ve arkadaşlarının Boston’da yaptığı 1194 anne-bebek çiftinin değerlendirildiği epidemiyolojik çalışmada, annenin gebelik boyunca aldığı vitamin D miktarının artışı, üç yaşında tekrarlayan hışiltı atak riskinde azalma ile ilişkili bulunmuştur. İskoç çalışmacılar, hamilelik döneminde düşük vitamin D alımının bronkodilatöre cevabı anlamlı derecede azalttığını belirtmiştir ($p=0,04$), fakat çalışmalarında doktor tanıli astım ve spirometri sonuçları ve inhale nitrik oksid konsantrasyonu ile arada ilişki bulamamışlardır (109). Bu çalışmaların kısıtlayıcı yönü besinle ve destekleyici olarak alınan vitamin D düzeyinin tam olarak saptanamamasıdır.

Yeni Zelanda’da yapılan çalışmada, kord kanındaki düşük serum 25(OH)D₃ düzeyinin solunum yolu enfeksiyonu ve çocukluk çağı wheezingini arttırdığı gösterilmesine karşın 5 yaşındaki çocuklarda astım gelişme riskini arttırdığı

kanıtlanamamıştır (149). Finlandiya’da Erkkola ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, annenin besinlerle aldığı vitamin D düzeyi ile çocukluk çağı astımı ve allerjik riniti arasında negatif korelasyon bulunmuştur (111). Japonya’da yapılan çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (150).

Vitamin D düzeyi ve astım gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen başka epidemiyolojik kesitsel çalışmalar da vardır. Freishtat ve arkadaşlarının Washington’da African-Amerikan kökenli adolesanlarda, astımlılarla astım olmayan kontrol grubunu karşılaştırarak yaptığı çalışmada astımlı hastalarda çok düşük düzeyde serum vitamin D düzeyi saptanmıştır (151). Bu çalışmada, 85 astımlı hasta ile 21 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış ve hasta grubunun % 54’ünde vitamin D eksikliği ve % 86’sında vitamin D yetersizliği saptanmıştır. Devereux ve arkadaşlarının ise, İngiltere’de 18-50 yaş arası 80 astım ve 80 kontrol grubundan oluşan yetişkinler arasında yaptığı bir çalışmada serum 25(OH)D₃ ve astım arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (152).

Vitamin D ile astım arasındaki ilişki genetik çalışmalar yapılarak da aydınlatılmaya çalışılmıştır. Yapılan bir çalışmada VDR gen polimorfizmi ile Kuzey Amerikalı çocuk ve yetişkinlerdeki astım arasında ilişki bulunmuştur (153,154). Bu çalışma ile uyumlu olmayan kohort çalışmaları da vardır (155,156). Losse ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, vitamin D yolağında önemli genlerin (IL10, CYP24A1, VDR) rol aldığını, bu genlerle astım ve atopi gelişimi arasında ılımlı ilişki olduğunu, bu ilişkinin düzeyinin çeşitli çalışmalarda farklılık göstermesinin allellerin popülasyonlar arası farklı olmasından kaynaklandığını belirtmiştir (157). Sonuç olarak astım ve vitamin D arasındaki ilişkide genetik faktörlerin etkisi de açık değildir.

Tüm bu sonuçlara göre, global astım epidemileri ile vitamin D eksikliği arasında ilişki olabilir. Childhood Origins of Asthma (COAST)’ın yaptığı bir kohort çalışmada, infant döneminde rinovirus enfeksiyonuna bağlı wheezingin 6 yaşında astım gelişimine etki edebileceği gösterilmiştir (116). Bu veriler vitamin D eksikliğinin, infant döneminde mevsimsel enfeksiyöz bronşiolit ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (158).

Vitamin D eksikliği ve astım prevalansı bazı etnik toplumlarda, obez bireylerde ve batılı yaşam tarzına sahip toplumlarda artmıştır. Vitamin D eksikliğinin astıma neden olabileceği gibi, bazı çalışmalarda astımlı bireylerin dışarıda daha az zaman geçiriyor olması gibi basit bir yaşam tarzı değişikliğinin de vitamin D eksikliğine neden olabileceği belirtilmiştir (159, 160).

Brehm ve arkadaşlarının 2001-2006 yılları arasında, yaşları 6-14 arasında değişen Kosta Rikalı 616 astım hastasında yaptığı çalışmada, astımlı grubun sadece % 28'inde vitamin D yetersizliği saptanmış, vitamin D eksikliği prevalansı ise sadece % 3,4 bulunmuştur (103). Bu çalışmada vitamin D düzeyi < 20 ng/ml ise eksiklik, 20 - 30 ng/ml ise yetersizlik, 30 ng/ml'nin üzeri değerler normal olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmada ekvatorda yaşayan astımlı çocuklarda vitamin D'nin düşük düzeylerinin hastaneye yatış oranını ve bronkodilatör ihtiyacını arttırdığı görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada düşük vitamin D düzeyinin artmış serum eozinofil ve IgE seviyeleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ülkenin 10. enlemde bulunması ve ortalama günlük vitamin D alımının önerilen değere yakın olması bu çalışmanın sonuçlarının geçerliliği açısından önemlidir.

Bizim çalışmamızdaki astımlı hastalarda kontrol grubu vitamin D düzeyine göre Kosta Rika'da yapılan çalışmayla benzer sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda astımlı hasta grubunda daha düşük vitamin D düzeyi saptanmasına rağmen ($p=0,004$), serum 25(OH)D₃ düzeyi ile, bakılan serum eozinofil ve total IgE arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,429$, $p=0,227$).

Bener ve arkadaşlarının Katar'da yaptığı çalışmada Ekim 2009 - Haziran 2010 tarihleri arasında 671 astımlı ve 603 sağlıklı kontrol grubu radioimmunoassay ile belirlenen vitamin D düzeyi ve eksikliği açısından karşılaştırılmıştır. Astımlı grubun %68'inde vitamin D eksikliği saptanırken, serum ortalama vitamin D düzeyi $17,2 \pm 11,0$ bulunmuştur. Astımlı grupta vitamin D eksikliği kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek ve vitamin D ortalaması anlamlı derecede düşük bulunmuştur (161).

Vitamin D'nin cinsiyet ile ilişkisini araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde Black ve arkadaşları tarafından

14.091 kişi üzerinde yapılan NHANES III çalışmasının verileri incelendiğinde, serum ortalama vitamin D düzeyi kadınlarda (28,72 ng/ml) erkeklere (31,37 ng/ml) oranla anlamlı düşük bulunmuştur (162).

Bizim alışmamızda kızların ortalama serum vitamin D düzeyi $15,12 \pm 6,67$, erkeklerin ise $17,17 \pm 6,46$ olarak geldi. Astım ve kontrol grubu kendi içlerinde cinsiyete göre karşılaştırıldığında arada anlamlı fark bulunmadı (astımlı grupta $p=0,621$; kontrol grubunda $p=0,026$ /bonferroni düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı değil).

Daha önce yapılan çalışmalarda vitamin D düzeyinin pulmoner fonksiyonlar üzerine etkisi araştırılmış, adolesan ve erişkinler üzerinde yapılan kesitsel çalışmalarda vitamin D eksikliğinin düşük pulmoner fonksiyonla ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (107, 161, 162). Brehm ve arkadaşlarının Kuzey Amerika’da 1024 astımlı ocuk ile yaptığı bir çalışmada, vitamin D eksikliği ile FEV1 düşüklüğü arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (116). Searing ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, düşük vitamin D düzeyi ile FEV1 ve FEV1/FVC oranı arasında pozitif korelasyon bulmuştur (104). Amerika Birleşik Devletleri’nde Black ve arkadaşları tarafından NHANES III çalışmasının verileri incelendiğinde, yaş, cinsiyet, ırk, VKİ ve sigara öyküsüne göre standardizasyon yapıldıktan sonra, serum vitamin D düzeyi ile FEV1 ve FVC arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (162). İtalya’da astımlı hastalarda yapılan kesitsel bir çalışmada, vitamin D düzeyi düşüklüğü ile FVC düzeyi düşüklüğü arasında anlamlı ilişki saptanırken, FEV1 ve FEV1/FVC arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (163).

Bizim alışmamızda astımlı hasta ve kontrol grubunda vitamin D eksikliği ile FEV1 ve FEV1/FVC arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Vitamin D düzeyi düşük olan hastaların solunum fonksiyon testleri daha düşük olmasına karşın arada istatistiksel olarak fark yoktu.

Vitamin D’nin astım gelişmesinde etkili bir risk faktörü olduğuna dair çelişkili sonuçlara rağmen, astım kontrolünde vitamin D’nin etkin rolü vardır. Bazı alışmacılar verilen vitamin D tedavisinin astım gelişimini arttırdığını savunurken, bazıları da astım kontrolüne pozitif yönde etkili olduğunu savunmuştur (143-150).

Vitamin D'nin astım kontrol ve şiddetine olan etkisi; kortikosteroide cevabın artması ve astım alevlenme riskini azaltması şeklinde olmaktadır.

İnhale kortikosteroidler astımtedavisinde iyi cevap alınan, semptomları ve ciddi astım alevlenmesini azaltan, solunum fonksiyonlarını kuvvetlendiren ve astımlı hastalarda hayat kalitesini arttıran ilaçlardır (165). Astımlı hastaların küçük bir bölümünde glukokortikoidlere direnç vardır (166). Xystrakis ve arkadaşlarının 2006 yılında Londra'da yaptıkları bir çalışmada, bu grup hastalarda kalsitriolün etkili olduğu gösterilmiştir (113). Çalışmada hastalara 7 gün 0,5µg/gün dozunda 25(OH)D₃ verilmiş, sonuç olarak artmış IL-10 düzeyi ile beraber, steroide yanıtta artış olduğu saptanmıştır. Buradan yola çıkarak çalışmacılar, tedaviye dirençli astımlı hastalarda vitamin D verilmesinin teröpatik cevabı potansiyel olarak arttırdığını saptamışlardır.

Searing ve arkadaşları 100 astımlı çocukta yaptıkları çalışmada, düşük serum vitamin D düzeylerinin yüksek dozlarda kortikosteroid kullanımı ve düşük solunum fonksiyon testi sonuçları ile ilişkili olduğunu saptamıştır (104). Bu çalışmada ayrıca dexametazon ve vitamin D hastalara birlikte verildiğinde MPK-1 ve IL10 mRNA düzeyinin sadece dexametazon verilen olgulara göre çok daha fazla arttığı saptanmıştır. Dexametazonun tek başına kullanımı T hücre proliferasyonunu inhibe etmediği, vitamin D ile beraber kullanımında belirgin doz bağımlı T hücre baskılanması olduğu görülmüştür. Daha sonra Sutherland ve arkadaşları tarafından yapılan in vivo bir çalışmada, in vitro çalışmaların aksi sonuçlar elde edilerek, glukokortikoid maruziyetinde periferik kan mononükleer hücrelerinden IL-10 salınımının artmadığı gösterilmiştir (106).

Astım alevlenmeleri dikkate alındığında, rinovirus gibi viral solunum yolu enfeksiyonlarının astım ataklarının % 56 - % 85'inden sorumlu olduğu görülmüştür (167,168). Yetişkin hastalar senede 2-4 üst solunum yolu enfeksiyonu geçirirken, çocukluk çağında bu oran yılda 6-10 arasındadır (169). Vitamin D, katelisidinin antimikrobiyal etkisi ile viral solunum yolu enfeksiyonuna karşı koruyucu özelliktedir. 2009 yılında yapılan NHANES III verilerine göre üst solunum yolu enfeksiyonlarının düşük vitamin D düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu

çalışmada astımlı hasta grubunda düşük vitamin D düzeyleri ile solunum yolu enfeksiyonu sıklığında artışın daha belirgin olduğu ve astım şiddetinin arttığı gösterilmiştir (170). Yapılan başka bir randomize çift kör çalışmada, çocuklara vitamin D desteği verilmesinin influenza enfeksiyonunu plasebo gruba göre anlamlı oranda azalttığı görülmüştür (171). Brehm ve arkadaşlarının Kosta Rika’da yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir.(103). Kosta Rika’da yapılan çalışmada vitamin D düzeyi düşük olan hastaların hastaneye yatış oranlarının ve antiinflamatuvar tedavi ihtiyaçlarının daha fazla olduğu da bulunmuştur.

Brehm ve arkadaşları, önceki çalışmanın kesitsel ve retrospektif olması ile tek bir coğrafik bölgeye ait bilgiler içermesi gibi kısıtlılıkları olması nedeniyle yeni bir çalışma planlamıştır. Vitamin D düzeyi ile şiddetli astım alevlenmeleri arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla pediatrik acil servise başvuran ve hastaneye yatan hastalarda prospektif 4 yıllık çok merkezli Childhood Asthma Management Program çalışması yapmışlardır. 1024 astımlı çocuk hastanın katıldığı bu çalışmanın verileri de Kosta Rika’daki çalışmayı desteklemiştir. Düşük vitamin D düzeylerinin astım ilişkili acil başvuruları ve hastane yatışlarındaki artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca vitamin D yetersizliği olan grupta ortalama FEV1 değerinin vitamin D düzeyi normal olanlar göre daha düşük olduğu da bulunmuştur. Ancak Kosta Rika çalışmasından farklı olarak allerji belirteçleri (total IgE, eozinofil sayısı ve cilt testi) ile vitamin D arasında ilişki gösterilememiştir (116). Bizim çalışmamızda vitamin D eksikliği ile astım şiddeti ve kontrolü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Bu sonuçlarla çalışmamız Kosta Rika çalışması ve Childhood Asthma Management Program çalışmasının sonuçları ile uyumludur.

Çalışmamızda 36 intermitan ve 36 hafif persistan astımlı hasta yer almaktadır. Çocuk Allerji Polikliniği’ne başvuran orta ve ağır persistan astımlı hasta sayısı çok az olduğundan çalışmaya dahil edilmemişlerdir. Çalışmamıza alınan intermittan astımlı 36 hastadan 24’ünde (% 66,7), hafif persistan astımlı 36 hastadan 34’ünde (% 94,4) vitamin D eksikliği (<20 ng/ml) bulunmuştur ($p=0.003$). Çalışmamızda hastalar vitamin D düzeyi ve atak sayısına göre karşılaştırıldığında vitamin D düzeyi düşük olan hastaların son bir yıl içerisinde daha fazla atak geçirdikleri görülmüştür ($p=0,048$, $r= -0,234$).

Çalışmamızda hastalar astım kontrol durumuna göre incelendiğinde kontrollü gruptaki 25 hastadan 10'unda (% 60), kısmi kontrollü 35 hastadan 31'inde (% 88,6), kontrolsüz astım nedeniyle takip edilen hastaların tamamında (% 100) vitamin D eksikliği saptanmıştır (p= 0,004). Hastalar vitamin D düzeyine göre incelendiğinde kontrollü grupta olan 25 hastanın ortalama vitamin D düzeyi $17,1 \pm 7.1$ ng/ml, kısmi kontrollü 35 hastanın vitamin D düzeyi $12,87 \pm 5,4$ ng/ml, kontrolsüz grupta yer alan 12 hastanın ise $13,4 \pm 4,26$ olarak geldi (p=0,055). Bu durum çalışmamızdaki kontrolsüz grupta yer alan hasta sayısının az olması ile açıklanabilir. Literatür taramamızda, çalışmamız çocukluk çağı astımlı hastalarda, GINA kılavuzunda kullanılması önerilen astım kontrol durumu tablosuna göre değerlendirme yapılan Türkiye'de ilk, dünyada ikinci (birinci İtalya'da) çalışmadır.

Çalışmamızda deri testi ile 25(OH)D₃ düzeyi arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,360). Çalışmamız bu sonuçları ile Childhood Asthma Management Program çalışması ve Chinellato ve arkadaşlarının İtalya'da 75 astımlı çocuk hasta üzerinde yaptıkları çalışma sonuçları ile benzerdir (164, 170).

Daha önceki çalışmalarda vitamin D düzeyi ile BMI arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir (172-174). Bunun sebebinin vitamin D'nin yağda çözünerek vücutta depolanması olduğu gösterilmiştir. Fazla sentezlenen vitamin D vücutta yağ dokusunda depolanır ve kışın kullanılır. Holick ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, obez bireylerde abdominal yağ dokusunda 4-400 ng/g vitamin D₂ ve D₃ saptamış, bu nedenle obez bireylerde vitamin D eksikliği riskinin daha fazla olduğunu saptamışlardır (175). Wortsman ve arkadaşları obez ve obez olmayan grupları güneş ışığı maruziyeti sonrası vitamin D düzeyi değişimi açısından karşılaştırmış, obezlerin güneş ışığından vitamin D yararlanımının daha düşük olduğu sonucuna varmışlardır (176). Sutherland ve arkadaşları tarafından, 54 astımlı erişkin hastada yapılan çalışmada VKİ'deki her bir ünite artışa karşılık vitamin D düzeyinin $0,71 \pm 0,17$ ng/ml düştüğü gösterilmiştir (106).

Çalışmamızda obezite ile 25(OH)D₃ seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Obez olan 15 hastanın (> 95 persentil) ortalama serum 25(OH)D₃ düzeyi $17,14 \pm 6,5$ iken obez olmayan hastaların serum ortalama 25(OH)D₃ düzeyi $15,9 \pm$

6,6 olarak geldi ($p=0,802$). Çalışmamızda yer alan 138 kişilik grupta, astımlı hasta grubunda 8, kontrol grubunda ise 7 çocukta obezite (> 95 persentil) saptandı. Astımlı hasta grubundaki obez 8 hastanın 6'sında (% 75) vitamin D eksikliği varken ($p=0,674$) kontrol grubunda takip edilen 7 hastanın 3'ünde (% 42,8) vitamin D eksikliği saptandı ($p=0,190$). Çalışmamızın sonuçları diğer çalışmalarla çelişkili olarak geldi. Bu durumun çalışmaya katılan obez hasta sayısının az olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda vitamin D eksikliği ile serum kalsiyum, fosfor ve alkalin fosfataz düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmış, arada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızın kısıtlayıcı noktaları bulunmaktadır. Bunlar çalışmaya alınan hasta sayısının az olması, çalışmanın sadece tek bir merkezde yürütülmüş olması, vitamin D düzeyini etkileyen faktörlerden beslenmenin, güneş etkilerinin ve giyim tarzının tam olarak değerlendirilememesi, annenin hamilelik süresindeki vitamin D düzeyinin bilinmemesi, yeme sıklığı anketlerinin kullanılmaması, alınan kan örneklerinden VDR genetik varyantlarının incelenmemesi, hastaların takip edilerek mevsimsel değerlendirmelerin yapılmaması ve vitamin D eksikliği olanlara vitamin takviyesi sonrası yeniden değerlendirme yapılmaması olarak sayılabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda astımlı hasta grubunun vitamin D düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük çıkmıştır. Astımlı hasta grubunda vitamin D düzeyi ve eksikliği incelendiğinde, vitamin D düzeyi ile astım kontrolü ve şiddeti arasında ilişki saptanırken; akciğer fonksiyonları, deri testi, BMI, serum eozinofil total IgE düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamıza Çocuk Allerji Polikliniği'nde takip edilen 6-18 yaş arası 72 astımlı hasta ve benzer demografik özellikleri olan 66 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak alınmıştır. Çalışmamızda serum vitamin D düzeyinin ve vitamin D eksikliğinin astım gelişimi ile astım kontrolü ve şiddeti üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

- Astımlı hasta grubunun serum ortalama vitamin D düzeyi $14,44 \pm 6,203$ ng/mL iken kontrol grubunun serum vitamin D düzeyi ortalaması $17,85 \pm 6,67$ ng/mL olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,004$).
- Astımlı hastalardan 58 (% 80,6) inde vitamin D eksikliği (Vitamin D < 20 ng/ml) varken, kontrol grubunda ise 43 (% 65,2) çocukta vitamin D eksikliği bulundu. İki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p= 0,041$).
- Kızların ortalama serum vitamin D düzeyi $15,12 \pm 6,67$, erkeklerin ise $17,17 \pm 6,46$ olarak geldi. Astım ve kontrol grubu kendi içlerinde cinsiyete göre karşılaştırıldığında arada anlamlı fark bulunmadı (astımlı grupta $p=0,621$; kontrol grubunda $p=0,026$ /bonferroni düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı değil).
- Astımlı hasta ve kontrol grubunda vitamin D eksikliği ile FEV1 ve FEV1/FVC arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Astımlı hasta grubunda vitamin D eksikliği olanların (<20 ng/ml) ortalama FEV1 düzeyi $83,6 \pm 12$, vitamin D düzeyi normal (>20 ng/ml) olan hastaların ortalama FEV1 düzeyi 90 ± 12 ($p= 0,111$) olarak bulundu. Vitamin D eksikliği olan astımlı hastaların ortalama FEV1/FVC düzeyi $109,6 \pm 5,7$ olarak saptanırken, vitamin D düzeyi normal olan hastaların FEV1/FVC düzeyi ise $112,5 \pm 4,8$ ($p=0,055$) olarak bulundu.

- Vitamin D eksikliği ile astım şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. İntermittan astımlı 36 hastadan 24'ünde (% 66,7), hafif persistan astımlı 36 hastadan 34'ünde (% 94,4) vitamin D eksikliği (<20 ng/ml) bulunmuştur (p=0.003).
- Çalışmamızda hastalar vitamin D düzeyi ve atak sayısına göre karşılaştırıldığında vitamin D düzeyi düşük olan hastaların son bir yıl içerisinde daha fazla atak geçirdikleri görülmüştür (p=0,048, r= -0,234).
- Vitamin D eksikliği ile astım kontrolü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Kontrollü gruptaki 25 hastadan 10'unda (% 60), kısmi kontrollü 35 hastadan 31'inde (% 88,6), kontrolsüz astım nedeniyle takip edilen hastaların tamamında (% 100) vitamin D eksikliği saptanmıştır (p= 0,004).
- Deri testi ile 25(OH)D₃ düzeyi arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,360).
- Serum 25(OH)D₃ düzeyi ile, bakılan serum eozinofil ve total IgE arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,429, p= 0,227).
- Obezite ile 25(OH)D₃ seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Obez olan hastaların ortalama serum 25(OH)D₃ düzeyi 17,14±6,5 iken obez olmayan hastaların serum ortalama 25(OH)D₃ düzeyi 15,9±6,6 olarak geldi (p=0,802). Astımlı hasta grubundaki obez 8 hastanın 6'sında (% 75) vitamin D eksikliği varken (p=0,674) kontrol grubunda takip edilen 7 hastanın 3'ünde (% 42,8) vitamin D eksikliği saptandı (p=0,190).

7. KAYNAKLAR

1. Tuncer A. Çocukluk Çağında Bronşial Astım. Katkı Pediatri Dergisi 1997; 18:712-723.
2. Mechanism Of Asthma. In Global Strategy For Asthma Managment And Prevention, 2002, NIH Publication, 49-66.
3. Masoli M, Fabian D, Holt S, et al. Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The Global Burden Of Asthma: Executive Summary Of The Gina Dissemination Committee report. Allergy 2004; 59: 469-478.
4. Accordini S, Corsico A, Cerveri I, et al. The Socioeconomic Burden Of Asthma is Substantial in Europe. Allergy 2008; 63: 116-124.
5. Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C, et al. Economic Burden Of Asthma: a systematic review. BMC Pulmonary Medicine, 2009; 9: 24.
6. Önes U, Akçay A, Tamay Z, Güler N, Zincir M. Rising trend of asthma prevalence among Turkish school children (ISAAC phases I and III). Allergy 2006; 61: 1448–1453.
7. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NIH Publication No 02-3659 Issued January, 1995 (updated 2002).
8. Worldwide Variations In The Prevalance Of Asthma Symptoms: In International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Eur Respir J 1998; 12: 315-335.
9. Xepapadaki P, Papadopoulos NG. Childhood asthma and infection: virus-induced exacerbations as determinants and modifiers. Eur Respir J 2010; 36: 438-445.
10. Peden DB. The Epidemiology And Genetics Of Asthma Risk Associated With Air Pollution. J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 213-219.
11. Martinez FD. Genes, environments, development and asthma: are appraisal. Eur Respir J 2007; 29: 179-184.

12. Varraso R, Kauffmann F, Leynaert B, et al. Dietary patterns and asthma in the E3N study. *Eur Respir J* 2009; 33:33-41.
13. Öneş Ü, Sapan N, Somer A, Dişçi R, Salman N, Güler N, Yalçın I. Prevalance of childhood asthma in İstanbul, Turkey. *Allergy* 1997; 52; 570-575.
14. Tanaç R, Kurugöl Z, Demir E, Özdoğru E. Ege bölgesinde 10-17 yaş grubu okul çocuklarında alerjik hastalıkların prevalansı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1996; 39: 77-85.
15. Beyhun NE, Soyer Ö U, Kuyucu S, Sapan N, Altıntaş DU. A multi-center survey of childhood asthma in Turkey –I: The cost and its determinants. *Pediatric Allergy Immunol* 2009; 20: 72-80.
16. Joseph CL, Foxman B, Leickly FE, Peterson E, Ownby D. Prevalence of possible undiagnosed asthma and associated morbidity among urban school children. *J. Pediatr.* 1996 Nov; 129: 5; 735-742.
17. Weis ST: Asthma Epidemiology Risk Factors And Natural History. In: Bierman CW. Peartman DS (eds). *Allergy, asthma and immunology from infancy adulthood*. W. B. Saunders. Company, Philadelphia 1995; 6; 472-484.
18. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A. Temel Pediatri, astım patogenezi. 2009; 1; 1430.
19. Liu AH, Spahn JD, Leung DYM. Childhood Asthma. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th edition. Unites States of America: WB Saunders Company; 2004: 17; 760-774.
20. Akcakaya N, Kulak K, Hassanzade A. Latex allergy the incidence among Turkish children with atopic disease and with neural tube defects. *Allergol Immunopathol* 1999; 27: 141-144.
21. Miller AL, Lukacs NW. Chemokine receptors: understanding their role in asthmatic disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 667-683.
22. Köktürk N, Tathcıoğlu T, Memiş L, Akyürek N, Akyol G. Expression of transforming growth factor β 1 in bronchial biopsies in asthma and COPD. *J Asthma* 2003; 40: 887-893.

23. Arzu B. Hocaoglu, Duygu Ö. Çocukluk çağı astım derleme, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik ABD, Güncel Pediatri 2006; 3: 56-62.
24. Özkan Karaman, Arzu Babayiğit, Duygu Ölmez. Çocukluk Çağında Astım Güncel Pediatri. 2006; 3:56-62.
25. Levy ML, Fletcher M, Price DB, et al. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: Diagnosis Of Respiratory Diseases İn Primary Care. Prim Care Respir J 2006; 15: 20-34.
26. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, et al. Managing Cough As A Defense Mechanism And As A Symptom. A Consensus Panel Report Of The Am College of Chest Physicians. Chest 1998; 114: 133–181.
27. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health. NIH publication no: 02-3659, 2005.
28. Moss MH, Gern JE, Lemanske RF. Asthma in infancy and childhood. In: Adkinson NF, et al. (Eds.) Middleton's Allergy Principles & Practice. Mosby, Philadelphia 2003; 1225-1255.
29. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and American Academy of Pediatrics. Pediatric Asthma. Guide for Managing Asthma in Children 1999: 20-33.
30. Ronina AC, Joseph DS, Richard JM, et al. Safety and application induced sputulum analysis in childhood asthma. J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 575-582.
31. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, et al. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. N Engl J Med 1991; 325: 1067-1071.
32. National Heart, Lung and Blood Institute and World Health Organisation. Global Initiative for Asthma. Bethesda (MD): National Institutes of Health, 2002. Publication No.02-3659.

33. Lung Function Testing: Selection Of Reference Values And Interpretative Strategies. American Thoracic Society. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 1202-1218.
34. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and American Academy of Pediatrics. Pediatric Asthma. Guide for Managing Asthma in Children 1999: 20-33.
35. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA) 2006; 2; 15-22.
36. Jose A. Castro-Rodriguez, Catharine J, et al. Wright, and Fernando D. Martinez. A Clinical Index to Define Risk of Asthma in Young Children with Recurrent Wheezing Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1403-1406.
37. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, et al. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 present. J Allergy Clin Immunol 2003; 111: 661-675.
38. Weinberger M. Clinical patterns and natural history of asthma. J Pediatr 2003; 142: 15-20.
39. Junpei S, Keiichi I, Aya S, et al. Exhaled nitric oxide as a marker of airway inflammation for an epidemiologic study in school children. J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 512-516.
40. Bush A. Chronic cough and/or wheezing in infants and children less than 5 years old: diagnostic approaches. In: Naspitz CK, Szefler SJ, Tinkelman DG, Warner JO (Eds.) Textbook of pediatric Asthma. 2001, London, M. Dunitz Ltd. 99-120.
41. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lesson from an epidemiological approach. Ped Respir Rev 2004; 5: 155-161.
42. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A Clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1403-1406.

43. Geelhoed GC, Landau LI, LeSouef PN. Evaluation of SaO₂ as a predictor of outcome in 280 children presenting with acute asthma. *Ann Emerg Med* 1994; 23: 1236-1241.
44. Fitz Gerald JM, Grunfeld A Status asthmaticus. In: Linchtenstein LM, Fauci AS, editors. *Current Therapy in Allergy, Immunology and Rheumatology*. 5th ed. St. Louis, MO: Mosby; 1996; 63-67.
45. Gershel JC, Goldman HS, Stein RE, et al. The usefulness of chest radiographs in first asthma attack. *N Engl J Med* 1983; 309: 336-339.
46. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH, et al. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD000052.
47. Rachelefsky G. Treating exacerbations of asthma in children. The role of systemic corticosteroids. *Pediatrics* 2003; 112: 382-397.
48. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005; 60: 309-316.
49. Plotnick LH, Ducharme FM. Should inhaled anticholinergics be added to beta 2 agonists for treating acute childhood and adolescent asthma? A systematic review. *BMJ* 1998; 317: 971-977.
50. Kayani S, Shannon DC. Adverse behavioral effects of treatment for acute exacerbation of asthma in children: a comparison of two doses of oral steroids. *Chest* 2002; 122: 624-628.
51. Lipworth BJ. Treatment of acute asthma. *Lancet*. 1997; 350: 18-23.
52. Lemanske RF Jr, Busse WW. Asthma: Factors underlying inception, exacerbation, and disease progression. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 502-519.

53. Parameswaran K, Belda J, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD002742.
54. Ream RS, Loftis LL, Albers GM, et al. Efficacy of IV theophylline in children with severe status asthmaticus. *Chest* 2001; 119: 1480-1488.
55. Bohn D, Kissoon N. Acute asthma. *Pediatr Crit Care Med* 2001; 2: 151-163.
56. Nannini LJ Jr, Pendino JC, Corna RA, et al. Magnesium sulphate as a vehicle for nebulized salbutamol in acute asthma. *Am J Med* 2000; 108: 193-197.
57. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Pollack et al. Use of helium-oxygen mixtures in treatment of acute asthma: a systematic review. *Chest* 2003; 123: 891-896.
58. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2009; 10: 71.
59. Using beta 2-stimulants in asthma. *Drug Ther Bull* 1997; 35: 1-4.
60. Pauwels RA, Pedersen, Busse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003; 361: 1071-1076.
61. Godfrey S, Bar-Yishay E. Exercised-induced asthma revisited. *Respir Med* 1993; 87: 331-44.
62. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 1998; 339: 147-152.
63. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, et al. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD002738.
64. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999; 340: 197-206.
65. Lemanske RF, Jr, Sorkness CA, Mauger EA, et al. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2594-2603.
66. Stoloff SW, Stempel DA, Meyer J, et al. Carranza Rosenzweig JR. Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler

- compared with other controller therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 245-251.
67. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1405-1411.
 68. Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, et al. Haahtela T, et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ* 2003; 327: 891.
 69. Virchow JC, Prasse A, Naya I, et al. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving highdose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 578-585.
 70. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, et al. A comparison of low dose inhaled budesonide plus theophylline and high dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997; 337: 1412-1418
 71. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005; 60: 309-316.
 72. Holick MF. Vitamin D deficiency in 2010: health benefits of Vitamin D and sunlight: a D-bate. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 73–75.
 73. Hypponen E, Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nation wide cohort study of dietary and lifestyle predictors. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 860–868.
 74. Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122: 398–417.
 75. Ozkan B. Nutritional Rickets *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2010; 4: 137-143.

76. Oren Y, Shapira Y, Agmon-Levin N, et al. Vitamin D insufficiency in a sunny environment: a demographic and seasonal analysis; *Isr Med Assoc J* 2010; 12: 751-756.
77. Behzat Özkan, Hakan Döneray. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011; 54: 99-119.
78. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1080-1086.
79. Bikle D. Nonclassic actions of Vitamin D. *JCEM* 2009; 94: 26-34.
80. Ozkan B. Nutritional rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010; 4: 137-143.
81. Lips P. Vitamin D physiology. *Progr Biophy Mol Biol* 2006; 92: 4-8.
82. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 381-400.
83. Dursun A. D vitamininin kemik metabolizması dışındaki etkileri. *Beslenmede Yenilikler I- II, Katkı Pediatri Dergisi* 2007; 28: 225-234.
84. Bringhurst FR, Demoy MB, Kronenberg HM. Vitamin D. *Williams Textbook of Endocrinology* (Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS ed). Tenth edition. Philadelphia, Saunders Elsevier 2003; 10: 1317-1323.
85. HochbergZ, Bereket A, Davenport M. Consensus development for the supplementation of Vitamin D in childhood and adolescence. *Horm Res* 2002; 58: 39-51.
86. Holick MF. Sunlight and Vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1678-1688.
87. Javorsky BR, Maybee N, Padia SH, Dalkin AC. Vitamin D deficiency in gastrointestinal disease. *Pract Gastroenterol* 2006; 36: 52-72.
88. Rane PV, Stewart RW, Rouan GW. A case of Vitamin D deficiency. *Clinical Vignette* 2006; 8: 371-372.
89. Misra M. Pacaud D. Petryk Collett-Solberg PF, et al. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D

deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendation. *Pediatrics* 2008; 122: 398-417.

90. Channel JJ, Hollis BW. Use of Vitamin D in Clinical Practice. *Alternative Medicine* 2008; 13: 6-20.
91. Bikle D. Vitamin D: Newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements. *Trends in Endocrinol and Metabolism* (article in pres) 2010.
92. Tanakol R. Kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizması: kalsiyumu regule eden hormonlar. *Endokrinoloji, Metabolizma Hastalıkları (Kemik ve Mineral Metabolizma Hastalıkları)* Editör: Ergin Sencer. Nobel Kitabevleri. 2000; 1-38.
93. Jameson JL, Weetman AP. Tiroid bezi hastalıkları. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL, editors. *Çeviri editörü: Sağlıker Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri* (15. Edisyon). İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2004; 15: 206-2075.
94. Barnett ED, Klein JO. Bacterial infections of the respiratory tract. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker C.J. eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 6th edition. Philadelphia: W.B. Saunders, 2006; 6: 297-316.
95. Dursun A. D vitamininin kemik metabolizması dışındaki etkileri. *Beslenmede Yenilikler I- II, Katkı Pediatri Dergisi* 2007; 28: 225-234.
96. Van Etten E, Decallone B, Mathieu C. 1,25-dihydroxycholecalciferol: endocrinology meets the immune system *Proc Nutr Soc.* 2002; 61: 375-380.
97. Janssens W, Lehouck A, Carremans C, et al. Vitamin D Beyond Bones in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time to Act. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179 : 630-636.
98. Adorini L, Penna G. Induction of tolerogenic dendritic cells by Vitamin D receptor agonists. *Handb Exp Pharmacol* 2009; 188: 251-73.
99. Penna G, Roncari A, Amuchastegui S, et al. Expression of the inhibitory receptor ILT3 on dendritic cells is dispensable for induction of

- CD4⁺Foxp3⁺regulatory T cells by 1,25 dihydroxyVitamin D3. *Blood* 2005; 106: 3490-3497.
100. Dimeloe S, Nanzer A, Ryanna K, et al. Regulatory T cells, inflammation and the allergic response The role of glucocorticoids and Vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 120: 86-95.
 101. Emma S, Chambers Catherine M. The Impact of Vitamin D on Regulatory T Cells *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; 11: 29–36.
 102. Pichler J, Gerstmayr M, Szeplalusi Z, et al. 1 alpha, 25(OH)2D3 inhibits not only Th1 but also Th2 differentiation in human cord blood T cells. *Pediatr Res* 2002; 52: 12-18.
 103. Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge A, et al. Serum Vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma and Management Program study. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 52-58.
 104. Searing DA, Zhang Y, Murphy J, et al. Decreased serum Vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 995-1000.
 105. Hyppönen E, Berry DJ, Wjst M, et al. Serum 25-hydroxyVitamin D and IgE- a significant but nonlinear relationship. *Allergy* 2009; 63: 613-620.
 106. Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP, et al. Vitamin D levels, lung function and steroid response in adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 699-704.
 107. Burns JS, Dockery DW, Neas LM. Low dietary nutrient intakes and respiratory Health in adolescents. *Chest* 2007; 132: 238–245.
 108. Garbo M, Nicola AH. Vitamin D and asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2011; 17: 1-5.
 109. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW. Maternal Vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 853–859.

110. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA. Maternal intake of Vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 788–795.
111. Erkkola M, Kaila M, Nwaru B. Maternal Vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 875–882.
112. Suna A. Vitamin D and allergic diseases. *Asthma Allergy Immunol* 2011; 9: 1-7.
113. Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, Peek E, Urry Z, Richards DF, et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J Clin Invest* 2006; 116: 146-155.
114. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Vitamin D, respiratory infections and asthma. *Current Allergy and Asthma Reports* 2009; 9: 81-87.
115. Jackson DJ, Gangnon RF, Ewans MD, et al. Wheezing rinovirus illnesses in early life predict asthma development in high risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 667-672.
116. Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, et al. Serum Vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma and Management Program study. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 52-58.
117. Suna A. Vitamin D and allergic diseases. *Asthma Allergy Immunol* 2011; 9: 1-7.
118. Zhang Y, Goleva E, Leung DY. Vitamin D enhances glucocorticoid-induced mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 (MKP-1) expression and their antiproliferative effect in peripheral blood mononuclear cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 121.
119. Gregori S, Casorati M, Amucha S. Regulatory T cells induced by 1 alpha,25-dihydroxyVitamin D₃ and mycophenolate mofetil treatment mediate transplantation tolerance. *J Immu nol* 2001; 167: 1945–1953.

120. Gregori S, Giarratana N, Smioldo S. A 1 alpha, 25-dihydroxyVitamin D₃ analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes* 2002; 51: 1367-1374.
121. Robinson DS. Regulatory T cells and asthma. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1314-1323
122. Hawrylowicz C, Richards D, Loke TK. A defect in corticosteroid-induced IL-10 production in T lymphocytes from corticosteroid-resistant asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 369–370.
123. Urry Z, Xystrakis E, Richards DF. Ligation of TLR9 induced on human IL-10 secreting Tregs by 1alpha, 25-dihydroxyVitamin D₃ abrogates regulatory function. *J Clin Invest* 2009; 119: 387–398.
124. Barrat FJ, Cua DJ, Boonstra A. In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4⁺T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)- and Th2 inducing cytokines. *J Exp Med* 2002; 195: 603–616.
125. Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP. Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 699–704.
126. Banerjee A, Damera G, Bhandare R. Vitamin D and glucocorticoids differentially modulate chemokine expression in human airway smooth muscle cells. *Br J Pharmacol* 2008; 155: 84– 92.
127. Bosse Y, Maghni K, Hudson TJ. 1α,25-dihydroxy-Vitamin D₃ stimulation of bronchial smoothmuscle cells induces autocrine, contractility, and remodeling processes. *Physiol. Genomics* 2007; 29: 161–168. [PubMed: 17213369] [Demonstrated the presence of the Vitamin D receptor in bronchial smooth muscle cells, as well as the upregulation of many different genes that are likely involved in airway remodeling in these cells after stimulation with 1,25 hydroxy Vitamin D]
128. Adcock IM, Barnes PJ. Molecular mechanisms of corticosteroid resistance. *Chest* 2008; 134: 394–401.

129. Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. *Lancet* 2009; 373: 1905–1917.
130. Clark AR. MAP kinase phosphatase 1: a novel mediator of biological effects of glucocorticoids?. *J Endocrinol* 2003; 178: 5–12.
131. Neyzi O, Günöz H, Furman A. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 1-14
132. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Pediatr* 2006; 95: 194-198.
133. Hollick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281.
134. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In= DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology* 2001: 1009-1012.
135. Freishtat R, Iqbal S, Pillai D. High prevalence of Vitamin D deficiency among inner city African American youth with asthma in Washington, DC. *J Pediatr* 2010; 156: 948–952.
136. J.E.Gern, R. F. Lemanske Jr, W. W. Busse. Early life origins of asthma, *J.Clin Invest.* 1999; 104: 837-843.
137. J.A.Warner, C.A. Jones, A.C.Jones, et al. Prenatal origins of allergic disease, *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105: 493-498.
138. S.T.Weiss, Diet as a risk factor for asthma, *Ciba. Found Symp.* 1997; 206: 244-257, discussion 253-247.
139. I.Romieu, C. Trenga, Diet and obstructive lung diseases, *Epidemiol. Rev.* 2001; 23: 268-287.
140. S. L. Spector, M. E. Surette, Diet and asthma: has the role of dietary lipids been overlooked in the management of asthma? *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 90: 371-377, quiz 377-378,421.
141. G. Devereux, A.Seaton, Diet as a risk factor for atopy and asthma ,*J.Allergy Clin.Immunol* .2005; 115: 1109-1117, quiz 1118.

142. P.N. Black, R.Scragg, Relationship between serum 25-hydroxyVitamin D and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey, *Chest* 2005;128: 3792-3798.
143. M.Wjst, The Vitamin D slant on allergy, *Pediatr. Allergy Immunol.* 2006; 17: 477-483.
144. M. Wjst, Introduction of oral Vitamin D supplementation and the rise of the allergy pandemic, *Allergy Asthma Clin. Immunol.*2009; 5: 8.
145. M. Wjst, S. Dold, Genes, factor X, and allergens: what causes allergic diseases?. *Allergy* 1999; 54: 757-759.
146. E. Hypponen, U. Sovio, M. Wjst, et al. Infant Vitamin D supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort 1966, *Ann. NY. Acad. Sci.* 2004; 1037: 84-95.
147. C.R.Gale, S. M. Robinson, N. C. Harvey, et al. Maternal Vitamin D status during pregnancy and child outcomes, *Eur. J. Clin. Nutr.* 2008; 62: 68-77.
148. O. Back, H. K. Blomquist, O. Hernell, et al. Does Vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy? *Acta. Derm. Venereol.* 2009; 89: 28-32.
149. C. A. Camargo, T. Ingham, K. Wickens, et al. Vitamin D status of newborns in New Zealand, *Br. J.Nutr.* 2010; 104: 1051-1057.
150. Y. Miyake, S. Sasaki, K. Tanaka, et al, Dairyfood, calcium and Vitamin D intake in pregnancy, and wheeze and eczema in infants, *Eur. Respir. J* 2010; 35: 1228-1234.
151. R. J. Freishtat, S. F. Iqbal, D. K. Pillai, et al. High prevalence of Vitamin D deficiency among inner-city African American youth with asthma in Washington, DC, *J.Pediatr* 2010; 156: 948-952.
152. G.Devereux, A.Wilson, A.Avenell, et al. Fraser, A case econtrol study of Vitamin D status and asthm ain adults, *Allergy* 2010; 65: 666-667.

153. A. H. Poon, C. Laprise, M. Lemire, et al. Association of Vitamin D receptor genetic variants with susceptibility to asthma and atopy, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 70: 967-973.
154. B. A. Raby, R. Lazarus, E. K. Silverman, et al. Association of Vitamin D receptor gene polymorphisms with childhood and adult asthma, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 1057-1065.
155. C. Vollmert, T. Illig, J. Altmüller, et al. Single nucleotide polymorphism screening and association analysis exclusion of integrin beta 7 and Vitamin D receptor (chromosome 12q) as candidate genes for asthma, *Clin. Exp. Allergy* 2004; 34: 1841-1850.
156. M. Wjst, Variants in the Vitamin D receptor gene and asthma, *BMC Genet.* 2005; 6: 2.
157. P. T. Liu, S. Stenger, H. Li, et al. Toll-like receptor triggering of a Vitamin D-mediated human antimicrobial response, *Science* 2006; 311:1770-1773.
158. J. M. Mansbach, C. A. Camargo Jr. Bronchiolitis: lingering questions about its definition and the potential role of Vitamin D, *Pediatrics* 2008;122: 177-179.
159. Bener A, Ehlayel M, Tulic M, Hamid Q. Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 157: 168-175.
160. Searing DA, Leung DYM. Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. *Immunol Allergy Clin N Am* 2010; 30: 397-409.
161. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology* 2001: 1009-1012.
162. Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxy Vitamin D and pulmonary function in The Third national Health and nutrition examination survey. *Chest* 2005; 128: 3792–3798.
163. Burns JSDD SF. Low levels of dietary Vitamin D intake and respiratory health in adolescents (abstract). *Proc Am Thoracic Soc* 2007; 132: 238-245.

164. Chinellato I, Piazza M, Sandri M, et al. Vitamin D serum levels and markers of asthma control in Italian Children the journal of Pediatrics 2011; 158: 437-441
165. National Asthma Education and Prevention Program, Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma: Full Report 2007, US Government Printing Office, Washington DC, 2007. (417pp NIH Publication No.407-4051.)
166. E. D. Bateman, H. A. Boushey, J. Bousquet, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 170: 836-844.
167. K.G. Nicholson, J. Kent, D. C. Ireland, Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults, BMJ 1993; 307: 982-986.
168. S. L. Johnston, P. K. Pattemore, G. Sanderson, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children, BMJ 1995; 310: 1225-1229.
169. J. E. Moorman, R. A. Rudd, C. A. Johnson, et al. National surveillance for asthma in the United States, 1980-2004, MMWR. Surveill. Summ. 2007; 56: 1-54.
170. Ginde AA, Mansbach J, Camargo C Jr. Association between serum 25-hydroxy Vitamin D level and upper respiratory tract infection in The Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Intern Med 2009; 169: 384–390.
171. Urashima M, Segawa T, Okazaki M et al. Randomized trial of Vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in school children. Am J Clin Nutr. 2010; 8; 32-39
172. Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. Body fat content and 25-hydroxy Vitamin D levels in Healthy women. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 157–161.
173. Bell NH, Epstein S, Greene A, et al. Evidence for alteration of the Vitamin D–endocrine system in obese subjects. J Clin Invest 1985; 76: 370–373.

174. Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, et al. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy Vitamin D concentrations in Healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1196–1199.
175. Holick MF. Sunlight and Vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1678-1688.
176. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, et al. Decreased bioavailability of Vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 690-693.

