



T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ



TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUK ALLERJİ VE İMMÜNOLOJİ BİLİM DALI

**KRONİK ASTIMLI ÇOCUKLARDA KLİNİK VE
İMMUNOLOJİK PARAMETRELER ÜZERİNDE SERUM
VİTAMİN D DÜZEYLERİ VE VİTAMİN D GEN
POLİMORFİZMLERİNİN ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI**

DR. SEHRA BİRGÜL BATMAZ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. SEMANUR KUYUCU

MERSİN - 2014



T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ



ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUK ALLERJİ VE İMMÜNOLOJİ BİLİM DALI

**KRONİK ASTIMLI ÇOCUKLARDA KLİNİK VE
İMMUNOLOJİK PARAMETRELER ÜZERİNDE SERUM
VİTAMİN D DÜZEYLERİ VE VİTAMİN D GEN
POLİMORFİZMLERİNİN ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI**

DR. SEHRA BİRGÜL BATMAZ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. SEMANUR KUYUCU

Bu tez, BAP-TF DTB (SBTB) 2012-1 TU kodlu proje olarak Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

MERSİN – 2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tezimin tasarlanması ve yürütülmesinde hoşgörü ve desteğini esirgemeyentez danışmanım, hocam Sayın Prof. Dr. Semanur KUYUCU' ya,

Hem kişiliğiyle, hem de tezimin hazırlanmasında desteğini hissettiğim Doç. Dr. İ. Ömer BARLAS'a ve Nisa UYAR'a

Tezimin hazırlanmasında yardım eden Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Gülçin ESKANDARI ve Prof Dr. Lülüfer Tamer GÜMÜŞ'e, Biyokimya Anabilim Dalı'nda görevli araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Beni bir abla şevkatiyle koruyup kollayan, her an desteğini hissettiğim, arkadaşlığı ile de hayatımda önemli bir yeri olan Dr. Tuğba ARIKOĞLU'na, yeni tanıdığım ama tanımaktan çok mutlu olduğum Dr. Ayşe AYDOĞDU'ya, ailem gibi hissettiğim sınırsız allergi ekibinden hemşiremiz Aysel SARI, teknikerlerimiz Mustafa GÖÇERİ ve İlknur GÜN'e, ve sekreterimiz Evrim ÇELİK'e,

Hayatım boyunca her zaman sevgi dolu kalbiyle bana destek olan canım anneciğime,

Beni koruyan, kollayan, tüm başarılarımda payı olan, bir sözümle dünyaları karşısına alabilen, başarılarımla hala gurur duyduğuna ve beni bir yerlerden izlediğine inandığım özlemim canım babacığım,

Yanımda olmasıyla dünyamı güzelleştiren, nefesim, yaşam kaynağım, şansım, öbür yarım, eşim Sedat BATMAZ'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sehra Birgül BATMAZ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	
İÇİNDEKİLER	
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
1.GİRİŞ VE AMAÇ	7
2.GENEL BİLGİLER	8
2.1 Astım Tanımı	8
2.2 Epidemiyoloji	8
2.3 Sosyal Ve Ekonomik Maliyet	8
2.4 Risk Faktörleri	9
2.4.1 Genetik Faktörler	9
2.4.2 Atopi	10
2.4.3 Cinsiyet	10
2.4.4 Diyet	10
2.4.5 Obezite	11
2.4.6 Enfeksiyonlar	12
2.4.7 Allerjenler	13
2.4.8 Mesleksel duyarlılaştırıcılar	13
2.4.9 Sigara içimi/Pasif sigara maruziyeti	13
2.4.10 Hava Kirliliği	13
2.5 Astım Patogenezi	14
2.5.1 Astım patogenezinde rol alan hücreler	14
2.6 Astımda Tanı	19
2.6.1 Semptomlar	19
2.6.2 Fizik Muayene	19
2.6.3 Astımda tanı ve takip için kullanılan testler	19
2.6.3.1 Allerjinin değerlendirilmesi	19
2.6.3.2 Solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesi	20
2.6.3.3 Bronş aşırıduyarlılığının değerlendirilmesi	21
2.6.3.4 Balgam/Bronkoalveoler lavaj incelemesi/Biyopsi	23
2.6.3.5 Ekspiryum havasında nitrik oksit	23
2.7 Astım Ayırıcı Tanısı	23
2.8 Astım Ağırlık Derecesinin Belirlenmesi	24
2.9 Astım Kontrol Durumunun Belirlenmesi	25
2.10 Kronik Astım Tedavisi Ve Takibi	26
2.10.1 İnhalasyon Kortikosteroidler	28
2.10.2 Antilökotrienler	28
2.10.3 Kromonlar	29
2.10.4 Uzun etkili beta-2agonistler	29
2.10.5 Teofilin	29
2.10.6 Anti IgE tedavisi	29
2.11 Astımda Kontrol Sağlamaya Yönelik Tedavi	30
2.12 Astımda Primer Ve Sekonder Korunma	32
2.13 D Vitamini	32
2.13.1 D Vitamini Metabolizması	33

2.13.1.1 D vitamini taşınması	35
2.13.1.2 D vitamini reseptörü	36
2.13.1.3 D Vitamini Metabolizması Yolağındaki Genler	37
2.14 D Vitamini Düzeyini Belirlemede 25(Oh)D Vitamini	38
2.15 D Vitamini Eksikliği	38
2.16 D Vitamini Fonksiyonları	40
2.17 D Vitamini ve Enfeksiyon Hastalıkları	45
2.18 D Vitamini ve Allerjik Hastalıklar	45
2.19 D Vitamini ve Astım	47
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER	56
4.BULGULAR	76
5.TARTIŞMA	95
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	110
7.KAYNAKLAR	114
8.KISALTMALAR DİZİNİ	139
9.ŞEKİLLER DİZİNİ	141
10.TABLolar DİZİNİ	143

ÖZET

Son yıllarda D vitamininin doğal ve kazanılmış bağışıklık üzerindeki etkilerinin anlaşılması ile astım ve alerjik hastalıklardaki rolünü araştırılmaya başlanmıştır. D vitamini çok yönlü etkileri ile astım kontrolünü ve buna bağlı morbiditeyi etkilemektedir. Bu çalışmanın amacı kronik astımlı çocuklarda D vitamini düzeyleri ve D vitamini ilişkili gen polimorfizmleriyle klinik ve immunolojik parametreler arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji-İmmunoloji Kliniğine başvuran 7-17 yaş grubu, akar duyarlılığı ve son 3 ay boyunca intermittan ve hafif persistan astımı olan 30 çocuk ve genetik analizler için 30 sağlıklı kontrol çalışmaya alınmıştır. Hastalar 1 yıl süreyle izleme alınıp her mevsimde bir örnekleme ve değerlendirme yapmak amacıyla 3 ayda bir kez toplam 4 kez D vitamini düzeyini etkileyen faktörler (dışarıda geçirilen süre, diyetle alınan günlük D vitamini miktarı, cilt rengi) açısından anket, astım kontrol testi değerlendirmesi, solunum fonksiyon testleri ve kan örneklemesine çağırılmıştır. Tüm hastalarda serum 25-OH vitamin D, vitamin D bağlayıcı protein (VDBP), allerji belirteçleri, sitokinler, spirometrik indeksler ve metakolinprovokasyon testi sonuçları araştırılmıştır. D vitamini metabolizması genleri *VDR1*, *VDR2*, *VDR3*, *VDR4*, *GC*, *CYP2R1*, *CYP27B1*, *CYP27A1*, *CYP24A1* gen polimorfizmleri ve bu polimorfizmlerin D vitamini düzeyi ve astım kliniği ile ilişkisi değerlendirilmiştir. İstatistik analizler SPSS Windows 11.5 programı ile yapılmıştır.

Ortalama D vitamini düzeyinin yaz mevsiminde en yüksek ($30,7 \pm 9,89$ µg/L), kış mevsiminde en düşük ($21,36 \pm 8,68$ µg/L) seviyelerde bulunduğu tespit edildi. Yıllık ortalama D vitamini düzeyini etkileyen faktörler vücut kitle indeksi ve günlük güneşe maruziyet süresi olarak belirlendi. Sonbahar mevsimi hariç tüm mevsimlerde D vitamini düzeyi ile astım kontrol testi puanı korelasyon gösteriyordu. Hastalar D vitamini düzeylerine göre gruplara ayrıldığında astım kontrol testi puanı, total IgE ve FEV1% değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı. D vitamini düzeyi astım kontrol testi puanı, FEV1 düzeyi ile pozitif, total IgE düzeyi ile negatif ilişkili bulundu. Vitamin D metabolizma genlerinin D vitamini düzeyi, astım kontrol testi puanı ile ilişkisi saptanmamakla birlikte vaka ve kontrol grupları allel frekansları açısından karşılaştırıldığında *VDR1* geni F allelinin vaka grubunda anlamlı oranda fazla olduğu görüldü.

Kronik astımlı çocuklarda D vitamini eksikliği ve yetersizliği astım kontrolü ve morbiditesi ile yakın ilişkisi vardır. D vitamini desteğinin klinik yanıtına etkisi araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: astım, D vitamini, gen

ABSTRACT

Investigating The Role of Serum Vitamin D and Vitamin D gene Polymorphisms on Clinical and Immunological Parameters in Chronic Asthmatic Children

After it has been shown that vitamin D has an effect on innate and acquired immunology, the role of vitamin D on asthma and allergic disorders has been an area of research interest. Vitamin D has effects on asthma control and morbidity related to this. The aim of this study is to investigate the relationship between vitamin D levels and vitamin D related gene polymorphisms, and clinical and immunological parameters in asthmatic children.

Thirty children aged 7-17 years, diagnosed with intermittent/mild persistent asthma for the last three months who have house dust mite sensitivity presenting to our clinic, and thirty healthy controls for genetic analyses were recruited. Patients were followed-up one year, and these children were reevaluated at three month intervals for a questionnaire, and they were administered the asthma control test, and they performed lung function test and blood samples were drawn. All patients' spirometric indices and results of metacholin provocation tests were noted. The gene polymorphisms for vitamin D metabolism, and the relationship of these polymorphisms with vitamin D levels and asthma symptomatology were investigated.

The mean vitamin D level was highest in summer (30.7 ± 9.89 $\mu\text{g/L}$), and lowest in winter (21.36 ± 8.68 $\mu\text{g/L}$). The factors affecting the mean level of vitamin D were found to be body mass index and daily sun exposure. Except for autumn, in all seasons the level of vitamin D was correlated with the asthma control test scores. When the patients were grouped according to their vitamin D levels, the groups differed from each other on the scores of asthma control test, IgE levels and FEV1% values. The vitamin D levels were found to be positively related to the asthma control test scores and FEV1 values, and negatively related to total IgE levels. Genes were not found to be related to asthma control test, but it was found that the F allele of the VDR1 gene was more prevalent in the case group. In chronic asthmatic children, vitamin D deficiency and insufficiency is closely related to asthma control and morbidity. The effect of supplementation of vitamin D on clinical response should be further investigated.

Key Words: asthma, gene, vitamin D

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Astım, en çok görülen kronik hastalıklardan biridir ve dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir ¹ Astım tedavisi için her yıl milyon dolarları bulan harcamalar yapılmaktadır. Ağır steroide dirençli astım vakalarını tedavi etmek çok daha fazla harcamaya neden olmaktadır. Ayrıca astım hastalığı kişi çalışıyorsa işgücü kaybına, eğitim görüyor ise eğitim yılında devamsızlığa yani enerji ve zaman kaybına yol açmaktadır ²⁻⁴.

Astımın gerçek nedeni bilinmemekle birlikte birçok genetik ve çevresel faktörün etkileşiminden köken aldığı düşünülmektedir ⁵. Astım ve D vitamini arasındaki ilişki de son zamanlarda ilgi odağı olan bir konu olmuştur. Hem astım hem de D vitamini eksikliği için ortak risk faktörleri; yaşam tarzı olarak batılılaşma, ırk, koyu renkli cilt pigmentasyonu ve obesitedir ⁶. Son yıllarda D vitamininin immun sisteme etkilerinin de keşfiyle birlikte, düşük D vitamini düzeyi ve artan astım prevalansı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar artmıştır ⁷.

D vitamini organizma için önemli bir yapı taşı olup kemik metabolizması ve kalsiyum homeostazı üzerindeki etkileri uzun zamandır bilinmektedir ⁸. Vücutta birçok doku ve hücrede Vitamin D reseptörünün (VDR) bulunmasının keşfiyle ve lokal olarak aktif D vitamini sentezinin gerçekleştiğinin anlaşılmasıyla D vitamininin birçok biyolojik fonksiyonu araştırılmaya başlanmıştır ^{7,9}. Son yıllarda D vitamininin hem doğal hem adaptif immunité üzerinde etkileri olduğu keşfedilmiştir. Ayrıca, D vitamini eksikliği ile birçok otoimmun hastalık, kanser ve enfeksiyonlara yatkınlık arasında ilişki tesbit edilmiştir ⁹.

D vitamininin anti-inflamatuar etkiler, astım alevlenme nedeni olan solunum yolu enfeksiyonlarını engelleme, yeniden yapılanma inhibisyonu, akciğer fonksiyonlarını güçlendirme, steroid direncini azaltma etkileriyle astım gelişimi ve/veya ağırlığını etkileyebileceği düşünülmektedir. D vitamininin akciğer gelişimindeki ve immun sistem üzerindeki etkileri ortaya çıkarıldıkça astım ve diğer akciğer hastalıkları için önemi de daha iyi anlaşılacaktır ^{10,11}.

Bu çalışma ile bir yıl boyunca izleme alınan astımlı çocuklarda serum D vitamini düzeyinin ve D vitamini yolağı gen polimorfizmlerinin klinik ve immünolojik parametreler üzerinde etkisini değerlendirilmiştir. Astımın önemli bir sorun oluşturduğu günümüzde bu çalışma sonuçları astım tedavisine ek katkıda bulunabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Astım Tanımı

Astım çocukluk çağının en sık görülen kronik inflamatuvar akciğer hastalığıdır ^{1,12}. Kronik inflamasyon, özellikle gece vesabahın erken saatlerinde meydana gelen tekrarlayan hışıltılı solunum, nefesdarlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük ataklarına neden olan hava yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkilidir. Bu ataklar genellikle akciğerlerde yaygın ama değişken ve çoğunlukla kendiliğinden veya tedavi ile geri dönüşlü bir hava yolu obstrüksiyonu ile ilişkilidir ^{2,13}. Astımlı bir hastada nefes darlığı, öksürük, hırıltı, göğüste tıkanıklık ve solunum güçlüğü gibi semptomların ortaya çıkması ve bu semptomların giderek artmasıyla birlikte solunum fonksiyonlarının bozulması astım atağı olarak tanımlanır ^{1,2}.

2.2 Epidemiyoloji

Astım prevalansı, dünyada ülkeden ülkeye ve aynı ülke içinde değişmekle birlikte dünyanın farklı bölgelerinden %1-18 arasında değişen prevalanslar bildirilmektedir ¹. Astım prevalansının çocuklarda % 2-15 ve erişkinlerde ise % 2-5 arasında dağılım gösterdiği görülmektedir ³. Bazı çocukluk dönemi çalışmalarında elde edilen yüksek prevalans değerleri astım prevalansının yaşla azaldığını düşündürmektedir, ancak aksine bu yüksek değerler çocukluk döneminde bazı hışıltı ile seyreden hastalıkların yanlışlıkla astım olarak tanı aldığı gerçeğine dayalı olabilir ¹⁴. Astım prevalansı ülkemizde şehirler ve bölgeler arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Genelde kıyı kesimleri, şehirler, büyük anakentler ve düşük sosyoekonomik yaşam koşullarında daha sıktır. Çocukluk çağında erkeklerde, erişkin dönemde kadınlarda daha sıktır. Ülkemizde 27 ilden 46.813 çocuk olgu ile yapılan bir çalışmada kümülatif astım prevalansı %14,7, 12 aylık yaş grubunda astım prevalansı % 2,8 olarak saptanmıştır ¹⁵. Öneş ve arkadaşlarının 1995 ve 2004 yılında aynı yaş grubunda ISAAC (International Study for Asthma and Allergies in Childhood) yöntemi ile yapılan iki çalışmada hışıltının yaşam boyu prevalansı %15,1'den %25,3'e, 12 aylık hışıltı prevalansının %8,2'den %11,3'e, astım prevalansının %9,8'den %17,8'e yükseldiği görülmüştür ¹⁶.

2.3 Sosyal ve ekonomik maliyet

Astım hastalığı toplumu sadece ekonomik anlamda değil sosyal anlamda da etkilemektedir. Önemli bir okul ve iş gücü kaybı nedenidir ⁴. Astım kontrolünün hasta ve

topluma maliyeti yüksek olmakla beraber astımın tedaviedilmemesinin maliyeti daha da yüksektir ¹⁷.

2.4 Risk Faktörleri

Çeşitli etkenler astım gelişimi için risk oluştururlar. Astım için risk etkenleri kişiye ait ve çevresel etkenler olarak iki grupta değerlendirilmektedir. Konakçıya ait etkenler, astım gelişimine neden olabilecek yapısal özellikleri içerirken, çevresel etkenler ise genetik olarak duyarlı kişide hastalığın ortaya çıkışını kolaylaştırmaktadır. Risk faktörleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Astım gelişimi için risk faktörleri

Kişiye ait etkenler	Çevresel etkenler
Genetik yatkınlık	Ev içi allerjenler
Atopi	Ev dışı allerjenler
Cinsiyet	Mesleksel allerjenler
İrk/Etnik köken	Sigara
Obezite	İç ve dış ortam hava kirliliği
	Solunum yolu enfeksiyonları
	Beslenme

2.4.1 Genetik faktörler:

Astım genetik ile ilişkisi en çok araştırılan allerjik hastalıktır. Aile ve ikiz çalışmaları astım ve astım patogeneğinde genlerin de etkisinin olduğunu, birden çok genin yer alabildiğini ve farklı etnik gruplarda farklı genlerin sorumlu olabileceğini göstermektedir⁵. Anne babadan birinin astımlı olması durumunda çocukta astım görülme riski % 20-30’a yükselmekte, anne ve babanın her ikisinin de astımlı olması durumunda bu risk % 60-70’e ulaşmaktadır^{18,19}.Yüzlerce genin astım ile ilişkisi ortaya konmuştur.Astım gelişimiyle bağlantılı gen araştırmaları başlıca dört alana odaklanmaktadır; atopiye hassasiyet genleri (TH2 ve IgE switch genleri), astımla ilgili genler (*astıma duyarlılık genleri opsin 3 (OPN3) ve koroideremi benzer (CHML)*), *allerjik inflamasyona cevap olarak remodellinge yatkınlık genleri A*

disintegrin and metalloproteaz 33 (ADAM33), CD14 ve Toll benzeri reseptör4 (TLR4) polimorfizmleri , glutasyon S-transferaz , viral enfeksiyonlara duyarlılığı düzenleyen gen polimorfizmleri), hastalık ağırlığını etkileyen genler (*Tümör nekroz faktör alfa (TNF-α) gen polimorfizmleri*), tedaviye cevabı etkileyen genler (*beta2 adrenerjik reseptör polimorfizmleri, kortikosteroidlere ve lökotrien modifiye edici ilaçlara verilen yanıtları düzenleyen genler*)²⁰⁻²². Genetik faktörlerin yanında epigenetik faktörler de önemlidir. DNA metilasyonunda artışa neden olabilen hava kirliliği gibi çevresel etkenler bu faktörlerin başında gelir²³.

2.4.2 Atopi:

Atopi, bireyin herhangi bir alerjene karşı IgE yanıtı oluşturmaya genetik yatkınlığı olması durumudur. Astım ve atopi yakın ilişki içindedir. Sebep sonuç ilişkisi karışık olsa da parental ya da bireysel atopi astım riskini artırır ve ampirik bir öngörücü olarak kullanılabilir²⁴.

2.4.3 Cinsiyet:

Epidemiyolojik çalışmalarda astımın çocukluk döneminde erkeklerde daha sık iken, adolesan ve erişkinlikte kadınlarda daha sık olduğu gösterilmiştir^{6,25}. Bunun sebebi çocukluk döneminde hava yolu kalibresinin erkeklerde dar olması ve havayolu direncinin fazla olmasıdır^{26,27}. Adolesan dönemde ve erişkinlerde ise havayolu kalibresi kadınlarda daha dardır bu nedenle bu yaş gruplarında astım daha sık görülmektedir²⁸.

2.4.4 Diyet:

Anne sütü ile beslenme, besine karşı aşırı duyarlılık, bazı mikronutrientlerin alımı astım gelişimini değişik yönlerden etkiler. A, C ve E vitaminleri antioksidandır. E vitamini ayrıca membran stabilizasyonu yapar ve IgE üretimini azaltır. Magnezyum düz kas gevşemesi sağlar ve mast hücre stabilizasyonuna neden olur. Selenyum, çinko ve bakır da antioksidan etki gösterirler²⁹. Artmış oranlarda hazır gıda ile beslenme, düşük antioksidan alımı, artmış n-6 çoklu doymamış yağ asidi alımı, yetersiz oranlarda n-3 çoklu doymamış yağ asidi alımının son zamanlarda görülen astım ve atopik hastalıktaki artışa katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir³⁰⁻³².

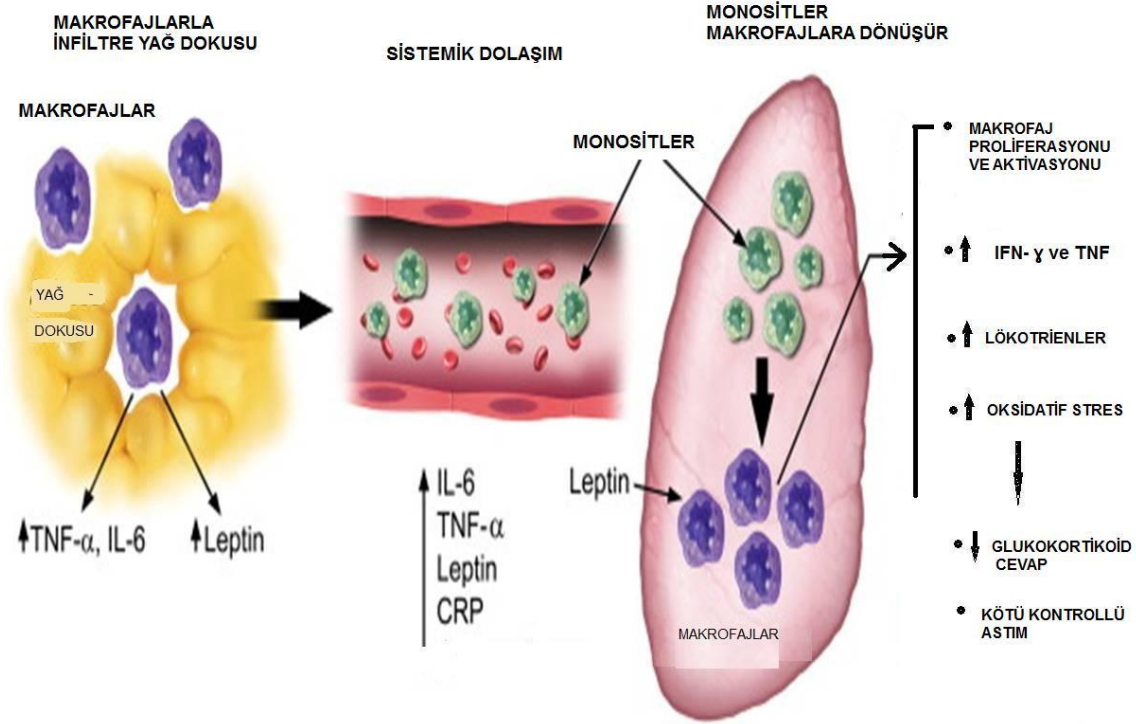
Hamilelikte diyetle yüksek D vitamini almanın 5 yaşında hışıltı riskini azalttığını gösteren çalışmanın yanında geç hamilelik döneminde yüksek serum D vitamini düzeyinin 9 aylık olunca egzema ve 9 yaşında da astım riskini arttırdığının gösterildiği çalışma da mevcuttur^{33,34}. Bir çalışmada bebeklik döneminde artmış D vitamini alımının 6 yaşında atopik dermatit riskini, 31 yaşında allerjik rinit ve atopik duyarlanma riskini arttırdığı gösterilmiştir^{35,36}. Bu çalışmalara göre değerlendirildiğinde D vitamini alımı astım ve allerjik hastalıkların gelişimine olumsuz ve olumlu etkilerde bulunabilir. Anne sütü ile beslenmenin hem inek sütü

ile karşılaşmayı geciktirmesi, hem de anne sütünün immunomodulator etkileri nedeniyle alerjik duyarlanmayı önleyebileceği düşünülmekte ise de ^{37,38} astım gelişimini önlemedeki etkisi tartışmalıdır ve anne sütünün rolü yoğun araştırma konusu olmuştur. İçeriğindeki sigara dumanı, inek sütü antijenleri, yumurta, buğday, anne IgE'si, duyarlanmış lenfositler nedeniyle antijene maruziyet yolu da olabilmektedir. Anne sütü ile beslenmenin hem inek sütü ile karşılaşmayı geciktirmesi, hem de anne sütünün immunomodulator etkileri nedeniyle alerjik duyarlanmayı önleyebileceği düşünülmekte ise debir sistematik yeniden gözden geçirme (metaanaliz) sonuçlarına göre ilk 3 ay ve daha fazla anne sütü ile beslenmenin 5 yaşından sonra astım ve hışıltı gelişimini önlemeye katkısı olmadığı sonucuna varılmıştır ^{33,38,39}.

2.4.5 Obezite:

Çocukluk çağında obezite prevalansı hızla artmaktadır. Bu prevalans artışı astım prevalans artışı ile paraleldir ⁴⁰. Bu nedenle obezitenin astım için risk faktörü olması hipotezi ortaya atılmıştır ⁴¹. Sistemik glukokortikoid kullanımı ve sedanter hayat tarzı ağır astımlı hastalarda obeziteye sebep olabileceği gibi, obezite de astım gelişimini kolaylaştırmaktadır ⁴².

Yedi çalışmadan oluşan metaanaliz sonuçlarına göre aşırı kilolu veya obez olmanın astım insidansını arttırdığı, aynı zamanda astım persistansını ve astım semptomlarının ağırlığını arttırdığı gösterilmiştir ⁴³. Bu ilişki pek çok mekanizma ile açıklanabilir; obezitenin mekanik etkisi, obezite ile birlikte artmış gastroözefagial reflü sıklığı, obezite ile inflamasyonun artması, her iki durumun ortak genetik temelleri olmasıdır ^{42,44}. Obez kişilerde artan yağ dokusu proinflamatuvar olarak görev yapar. Yağ dokusundan leptin, İnterlökin 6(IL-6), IL-10, Tümör nekroz faktör (TNF)- α , TGF- β 1, eotaksin, C-reaktif protein (CRP) gibi sitokin ve mediatörler sentez edilir ve salınır. Aynı zamanda obez kişilerde oksidatif stres ve lökotrien sentezinde artış olur. Leptin makrofaj proliferasyon ve farklılaşmasında önemli bir role sahiptir. TNF- α TH2 sitokinlerinde artışa yol açarken, IL-6 da astım ağırlığı ile ilişkilidir ^{45,46}.



Şekil 1. Astımda obezitenin etkisi ⁴²

2.4.6 Enfeksiyonlar:

Çocukluk çağında hışıltının eşlik ettiği alt solunum yolu enfeksiyonu geçirme ile astım gelişimi arasındaki ilişki bilinmektedir. Viral enfeksiyonlar ve atopinin birlikte bulunmasının astım gelişmesinde sinerjistik etki gösterdiği düşünülmektedir ^{47,48}. Hayatın ilk üç yılında Rinovirüs ve respiratuvar sinsityal virüs (RSV) ile alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmenin 6 yaşında astım riskini arttırdığı gösterilmiştir. Rinovirüs ile hayatın ilk 3 yılında alt solunum yolu enfeksiyonu geçirme astım riski açısından RSV ile alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmeye göre daha güçlü bir etkendir ^{49,50}. Viral enfeksiyonlar astım gelişiminde daha önemli olsa da hayatın erken döneminde havayolu bakteriyel kolonizasyonu da çocukluk çağı hışıltı ve astım gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Yenidoğan döneminde hipofarengal bölgenin Streptokokkus pnömonia, Hemofilus influenza veya Moroksella kataralis ile kolonizasyonu hışıltı ve astım ile ilişkili bulunmuştur ⁵¹.

Hijyen hipotezine göre erken çocukluk döneminde enfeksiyonlara maruziyetin, immün sistemi yardımcı T hücresi 1 (Th1) yönüne kaydıracağını ve astım ile diğer alerjik hastalık riskini azaltabileceğini düşünülmektedir ⁴⁸. Ancak hijyen hipotezi ile ilişkili çeşitli faktörlerin

araştırıldığı epidemiyolojik çalışmalarda, tasarım ve nitelikteki farklılıklar nedeniyle çelişkili sonuçlar mevcuttur⁵².

2.4.7 Allerjenler:

Ev içi ve ev dışı allerjenlerle duyarlanmanın allerjik hastalıkların gelişimi için risk faktörü olduğu bilinmektedir⁵³. Allerjenle karşılaşmanın etkisi allerjen türüne, dozuna, maruziyet süresine, yaş ve genetik faktörlere bağlıdır⁵⁴⁻⁵⁶. Doğum-kohort çalışmaları, ev tozu akarı allerjenlerine, kedi veya köpeklerin derilerinden kaynaklanan kepeklere ve Aspergillus küflerine duyarlılaşmanın üç yaşına kadar çocuklarda astım benzeri semptomlar için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir⁵⁷. Bunun aksine hayatın erken dönemlerinde ev tozu maruziyeti ile hışıltı ve astım arasında ilişki olmadığını gösteren çalışma da mevcuttur⁵⁸.

2.4.8 Mesleki duyarlılaştırıcılar:

İş ortamlarında maruz kalınan etkenler nedeniyle ortaya çıkan astım olarak tanımlanan mesleki astım, 300'den fazla madde ile ilişkilendirilmektedir⁵⁹.

2.4.9 Sigara içimi/pasif sigara maruziyeti:

Aktif olarak sigara içen kişiler astım için risk altındadır⁶⁰. Bunun yanında nikotinin temel metaboliti olan kotinin seviyesi pasif sigara maruziyeti olan çocuklarda, olmayanlara göre yüksektir. Pasif sigara maruziyeti hem astım gelişiminin hem de astım alevlenmesinin sebebidir. Sigara maruziyetinin direkt toksik etkisi ile çocuklarda havayolu aşırı duyarlılığı meydana gelir. İntrauterin maruziyet de fetal havayoluna ve immün sistem gelişimine etki ederek astıma yatkınlık yaratır⁶¹. Sigara dumanına maruziyet, astımlılarda akciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın şiddetlenmesine, astım ağırlığında artışa yol açmaktadır. Sigara dumanı inhaler ve sistemik steroid tedavisine direnç oluşturmakta ve astım kontrolünü güçleştirmektedir⁶².

2.4.10 Hava kirliliği:

Hava kirliliği, hava yolu inflamasyonunu ve astım ağırlığını artırır. Deneysel bazı çalışmalar bu faktörlerin hava yolu geçirgenliğini artırma yolu ile allerjenlerin etkilerini arttırdığını göstermiştir^{63,64}. İç ortamda ise soba, yemek pişirmede kullanılan fırın ve ocaklar, gaz yakan ısıtıcılar, odun sobaları ve şöminelerden, mobilyalardan, evdeki böcek, akar, kemirici ve evcil hayvanlardan kaynaklanan kirlleticiler vardır. Bu etkilerin genetik olarak yatkınlığın olmadığı durumlarda astıma neden olup olmayacağı tartışmalıdır⁶⁵.

2.5 Astım Patogenezi

Astım değişken havayolu obstrüksiyonu, havayolu aşırı duyarlılığı ve hücreyel inflamasyonla karakterize klinik bir sendromdur ⁶⁶.

Mukozada ve lümende toplanan T lenfositler, mast hücreleri, eozinofiller ve makrofajlar bu inflamasyonun karakteristik hücreleridir. Yapılan biopsi çalışmaları asemptomatik olgularda bile kronik inflamatuvar değişikliklerin olduğunu ve inflamasyonun yoğunluğu ile hastalık şiddetinin korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Kronik inflamasyona paralel olarak hasar görmüş epitelden kaynaklanan bir tamir süreci başlamakta ve yeniden yapılanma (remodelling) olarak bilinen bazı yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin oluşmasına yol açmaktadır. Remodelling tanımlaması altında bazal membran kalınlaşması, goblet hücre hiperplazisi, bronş düz kasında kitlesel artış ve damarlanmada artış gibi değişiklikler yer almaktadır. Astımlı bir olguda altta yatan bu kronik değişiklikler zemininde tetikleyici ajanlarla karşılaşma sonucu akut inflamatuvar ataklar yaşanmaktadır. Bu akut dönemlerde hastalarda öksürük, hırıltılı solunum, nefes darlığı gelişmekte ve incelemelerde değişken ve geri dönüşlü havayolu obstrüksiyonu gözlenmektedir ^{66,67}.

2.5.1 Astım patogenezinde rol alan hücreler:

- 1. Mast hücreleri:** Astımda mast hücreleri aktive şekilde bronşial mukozada bulunur ve histamin, prostoglandinler, lökotrienler gibi mediatörlerin salınımından sorumludur. Bu mediatörler bronkokonstrüksiyon, mukus sekresyonu ve mukozal ödeme neden olurlar ⁶⁸.
- 2. Alveoler makrofaj ve dendritik hücreler:** Alveoler makrofajlar hem astımlılarda hem de sağlıklılarda havayolu lümeninde en fazla bulunan hücrelerdir. Pek çok proinflamatuvar, antiinflamatuvar sitokinler ve oksijen radikallerinin oluşumu ve sekresyonundan sorumludurlar böylece inflamasyona katkıda bulunurken aynızamanda baskırlar ⁶⁹. Dendritik hücreler havayolunda profesyonel antijen sunucu hücrelerdir. Antijenle karşılaşma sonrası Th2 yönünde farklılaşmayı sağlayacak şekilde işlev görürler ⁷⁰.
- 3. Lenfositler:** T hücreleri astımda kritik öneme sahiptir. Salgıladıkları sitokinler ile astım patogenezinine pek çok yönden etkileri vardır. Dendritik hücreler MHC sınıf 2 molekülü ile allerjeni doğal T hücre yüzeyindeki T hücre reseptörüne sunar. CD80-

CD86, CD28, OX40 ve OX40 ligand gibi kostimulatuvar moleküller düşük IL-12 ve yüksek IL-4 düzeylerinin varlığında T hücrelerinin Th2 fenotipine doğru farklılaşmasına neden olur. Düzenleyici T hücreler CD4, CD25 ve transkripsiyon faktörü foxp3 eksprese ederler. IL-10 ve Transforming growth faktör–beta (TGF-beta) sentezleyerek dendritik hücre, Th1, Th2, Th17 hücreleri baskılayıp, allerjene özgül IgE'yi azaltırken, IgG4'ü arttırmırlar. Aynı zamanda mast hücreleri, bazofil, eozinofilleri de baskılayarak immün düzeni sağlamış olurlar ⁶⁶.

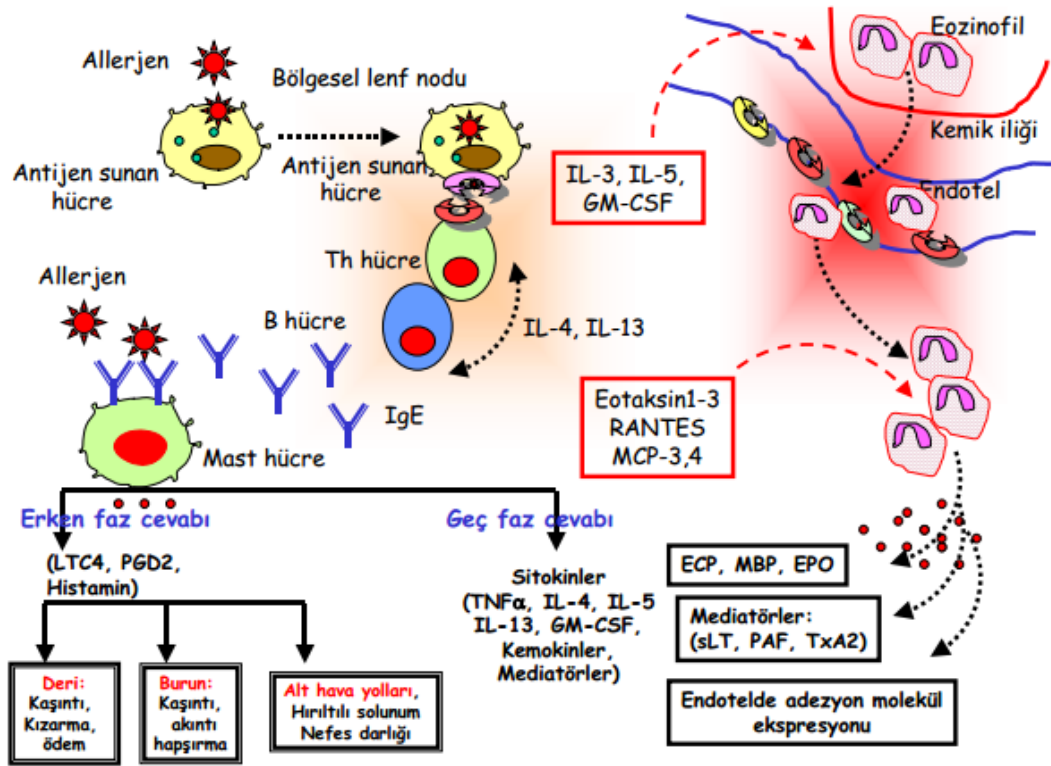
- 4. Eozinofiller:** Astımda kan, bronkoalveoler lavaj, bronşial biyopsilerde artmış miktarda bulunurlar. Doku hasarının başlaması, antijen sunumu, remodelingde rol alırlar. Parasempatik sinirlerden asetilkolin salınımına neden olma yoluyla havayolu aşırı duyarlılığına neden olurlar ⁶⁷.
- 5. Nötrofiller:** Özel astım alttiplerinde rolleri vardır. Ağır astımla, ölümcül astımla ilişkilidirler. TNF-alfa, IL-1, büyüme faktörleri salgılama yolu ile güçlü proinflamatuvar etkileri vardır ⁶⁷.
- 6. Epitel hücreleri:** Havayolu epitelinin bariyer görevinin yanında immün ve inflamatuvar hücrelerin aktivasyon, farklılaşma ve organizasyonunda rol alırlar. Epitel hasar bölgelerinde artmış adezyon molekülleri nedeniyle artmış inflamatuvar hücre göçü mevcuttur. Hasarlanmaları sonucu profibrotik ve fibroproliferatif büyüme faktörleri (TGF-beta, endotelin-1) de salgılayarak remodelinge katkıda bulunurlar ⁶⁷.

Astımda erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonunun rol oynadığı bir inflamasyon söz konusudur. Erken tip hipersensitivite reaksiyonunun temelini oluşturan allerjik inflamasyon, erken fazda mediatör salınımının gerçekleştiği, geç fazında ise başlıca T lenfosit ve eozinofiller olmak üzere ortama hücre göçü ve inflamasyon ile karakterize ikili yanıt gösteren bir patolojidir. Organizmaya alınan allerjenin "Antijen sunan hücre" ile karşılaşmasıyla immün yanıt başlamaktadır. Allerjen antijen sunan hücre içinde lizozomal enzimler ile küçük peptid yapılaraya dönüştürüldükten sonra bölgesel lenf bezlerinde T lenfositlere sunulmaktadır. Antijen sunumu antijen sunan hücre ile CD4+ T helper (Th) hücrelerin karşılıklı olarak bir etkileşime girmeleri ile gerçekleşmektedir. Akciğerde en iyi antijen sunumunu gerçekleştiren hücre dendritik hücredir. T hücre, kendisine MHC Class II molekülü ile birlikte sunulmuş olan allerjeni "T hücre reseptörü" ile tanır ^{70,71}. Bu etkileşim sonrası Th0 hücreler IL-2 sentezleyerek aktifleşir ve Th2 tipi sitokin paternisalgiyalayacak bir yapıya dönüşürler. Th2 dönüşümü geçiren hücreden IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, GM-CSF salınmaktadır. Bu

sitokinler allerjik inflamasyonda önemli rol alacak mast hücre, eozinofil, makrofaj, epitel hücresi gibi bir çok hücreyi aktive ederek inflamatuvar süreci başlatırlar^{71,72}

Th2 lenfositten salgılanan IL-4 ve IL-13 aracılığı ile plazma hücresi B hücresine dönüşerek IgE sentezlemektedir. Sentezlenen IgE bir süre kanda serbest olarak dolaştıktan sonra yüksek afiniteli IgE reseptörü taşıyan dokudaki mast hücreleri ile dolaşımdaki bazofillere ve düşük afiniteli IgE reseptörü taşıyan lenfosit, eozinofil, trombosit ve makrofajlara bağlanmaktadır. IgE'nin mast hücresine bağlanması erken faz reaksiyonun gözlenmesine neden olmaktadır. Tekrar alerjenle karşılaşmada, alerjen mast hücre yüzeyindeki IgE molekülü ile bağlanarak mast hücresi aktifleşir, degranüle olur ve histamin, lökotrien ve prostoglandinler gibi mediatörler salgılanır. Bu mediatörler bronş düz kasında kasılmaya, damar geçirgenliğinde artışa neden olurlar. Bu değişiklikler kliniğe nefes darlığı ve hırıltılı solunum şeklinde yansır⁷³.

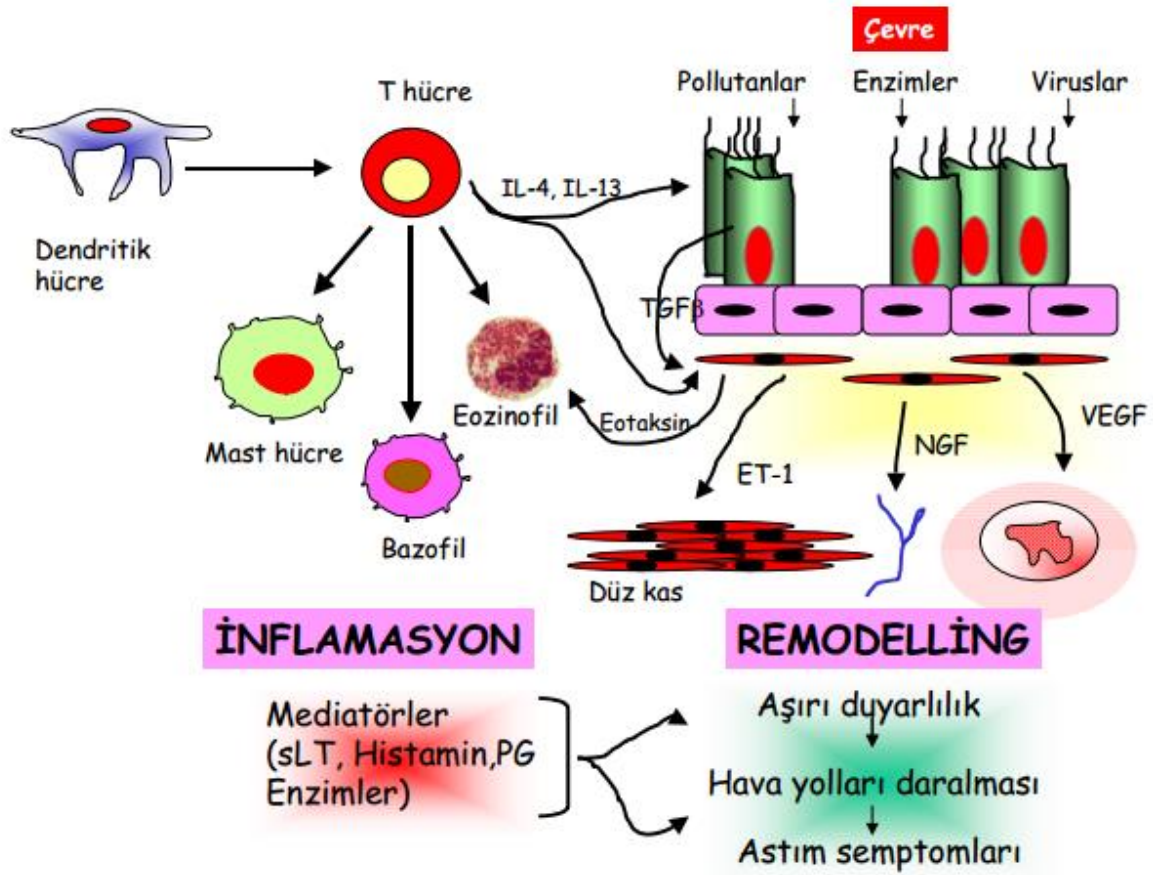
Erken faz cevap asıl olarak mediatörler ile oluşan bir reaksiyon tipi iken genelde 6-8 saat sonra asıl olarak hücresel elemanların rol aldığı geç faz yanıt gözlenmektedir. Mast hücreleri sadece erken faz yanıtında değil geç faz cevabında da önemli rol alan mediatör ve sitokinler sentezleyerek, endotel, eozinofil ve IgE yapımı üzerinde etkili olmaktadır. Geç faz yanıt başlıca eozinofilden zengin olmak üzere lenfosit, nötrofil ve bazofil içeren hücre topluluğunun oluşturduğu bir tablodur. T hücre, mast hücre ve aktif epitel hücresinden salınan IL-3, IL-5 ve GM-CSF kemik iliğinde eozinofil farklılaşmasına, çoğalmasına ve dolaşıma geçmesine neden olurlar. Eozinofillerin hedef dokuda toplanmaları, çeşitli sitokinler, adezyon molekülleri ve kemokinlerin etkileşimleri sonucu gerçekleşmektedir. Eozinofiller hedef dokuda tutunduktan sonra endoteli geçip doku içinde ilerlemesi için RANTES (regulated and normal T cell expressed and secreted), Eotaksin 1,2,3 ve monosit kemotaktik protein 3,4 (MCP-3,4) gibi kemokinlere ihtiyaç duyar, bu kemokinler epitel, T lenfositler, mast ve makrofaj hücrelerinden salınır. Tüm bunların varlığında, eozinofil ömrü uzar ve eozinofil birikimi olur. Eozinofiller içerdikleri toksik ürünler nedeniyle inflamasyonun geç fazının efektör hücreleridir. Sisteinil lökotrienler, eozinofilik katyonik protein (ECP), eozinofilik peroksidaz (EPO), MCP, eozinofil kökenli nörotoksin (EDN) ile solunum yolunu tahrip eder. Ayrıca matriks yıkımına neden olan matriks metalloproteazlarını (MMP) sentezler^{73,74}.



Şekil 2. Astımda alerjik inflamasyon

Astımda inflamasyona paralel seyreden ve hastalık semptomlarında önemli rol oynayan bir diğer özel durum "remodelling"dır. "Ekstrasellüler matriksin yeniden yapılanması" olarak da adlandırılan bu durum patolojik olarak bazal membranda kalınlaşma, düz kas hipertrofisi, yeni vasküler yapılar ve sinir yapılarının oluşması ve goblet hücre hiperplazisi ile karakterizedir. Remodelling hava yollarının yapısal elemanlarının geçirdiği değişiklikler sonucu meydana gelir. Astımda remodelling ve inflamasyonun hangi aşamalarda ortaya çıktığı açık değildir. Birbirine paralel seyredebileceği gibi remodelling'in hastalığın erken aşamalarında hatta asemptomatik bireylerde dahi gözlemlendiği bildirilmiştir⁷⁵. Bu patolojinin gelişiminde rol alan başlıca hücreler epitel hücresi, fibroblast ve hava yolu düz kası iken, mast hücre, eozinofil ve makrofajların da önemli katkıları vardır. Epitel hücresinden salınan TGF- β , submukozada yerleşmiş olan fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümünü sağlar. Miyofibroblastlara dönüşmüş hücreler endotelin-1 (ET-1) salgılayarak düz kas hipertrofisine, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salgılayarak yeni kan damarları oluşumuna ve sinir büyüme faktörü (NGF) salgılayarak sinirlerin yeniden oluşumuna dolayısıyla remodellinge neden olurlar⁷⁶.

Hava yollarında kolinerjik ve duyu sinirlerinden oluşan sinir ağı bulunur. Duyu sinirleri nöropeptitler sentez edip salgırlar ve inflamasyona katkıda bulunurlar. Bu nöropeptitler taşikininler (Substance P, nörokinin A), kalsitonin gen ilişkili peptit, galanin, kolesistokinin, oktapeptit ve enkefalinlerdir. Düz kas kasılmasına, hava yolunda mukus sekresyonunda artış, vazodilatasyona neden olurlar⁷⁷. Hava yolu epiteli yapısında bulunan nötral endopeptidazlar bulunur allerjik inflamasyonun nörojenik komponentinde görev alan taşikininleri yıkar. Astımda epitel bütünlüğü bozulur, nötral endopeptidazlar görevini yapamaz ve taşikininlerin artışına bağlı olarak düz kas kontraksiyonu, vazodilatasyon ve mukus hipersekresyonu gerçekleşir⁷⁸.



Şekil 3. Astımda yeniden yapılanmanın gelişimi ve inflamasyonla etkileşimi⁷⁷

2.6 Astımda Tanı:

2.6.1 Semptomlar:

Öksürük (özellikle geceleri artan), tekrarlayan hışıltı, tekrarlayan solunum sıkıntısı, tekrarlayan nefes darlığı olması; semptomların egzersiz, viral enfeksiyonlar, inhalan allerjenler, iritanlar, hava değişikliği gülme, ağlama, stres, menstrüasyon sırasında, geceleri ve sabah uyanırken kötüleşmesi astım tanısını destekler. Yakınmalar epizodiktir, hastaların semptomsuz olduğu dönemler vardır ².

Astımı öngören en önemli derecelendirme sistemi astım prediktif indeksidir. Üç yaşına kadar en az bir kez hışıltısı olanlarda astım gelişip gelişmeyeceğini tahmin etmek temelinde oluşturulmuştur. Değiştirilmiş şekli ile major kriterleri; anne babada astım öyküsü, doktor tanılı atopik dermatid varlığı, en az bir inhalan alerjen duyarlılığı; minör kriterleri; soğuk algınlığı olmadan hışıltı, eozinofili ve besin alerjen duyarlılığıdır. En az biri doktor tarafından tanı konmuş olmak üzere dört veya daha fazla hışıltı atağı olması ile birlikte bir major veya iki minör kriter varlığında astım prediktif indeksi pozitif kabul edilir. Astım prediktif indeksinin pozitif öngörme değeri düşükken, negatiföngörme değeri yüksektir ⁷⁹.

2.6.2 Fizik Muayene:

Astımda fizik muayene bulguları normal olabilir. Diğer fizik muayene bulguları toraksın genişlemesi, yardımcı solunum kaslarının kullanılması, normal solunumda ya da zorlu ekspiryumda duyulan vizing, kronik rinit bulguları (alerjik shiner, nazal katlantı), atopik dermatit varlığıdır. Astım ataklarındaki hava hapsi ve hava akım kısıtlanması solunum işini belirgin düzeyde arttırır ⁸⁰. Ciddi astım ataklarında ileri derecede azalmış ventilasyon ve hava akımı nedeniyle ronküs ve hışıltı duyulmayabilir. Bu durumdaki hastalarda atağın ciddiyetini gösteren siyanoz, uykuya meyil, konuşma güçlüğü, taşikardi, yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve suprasternal, substernal, interkostal çekilmeler gibi diğer fizik inceleme bulguları gözlenir ^{1,12}.

2.6.3 Astımda Tanı ve Takip için Kullanılan Testler

2.6.3.1 Allerjinin değerlendirilmesi:

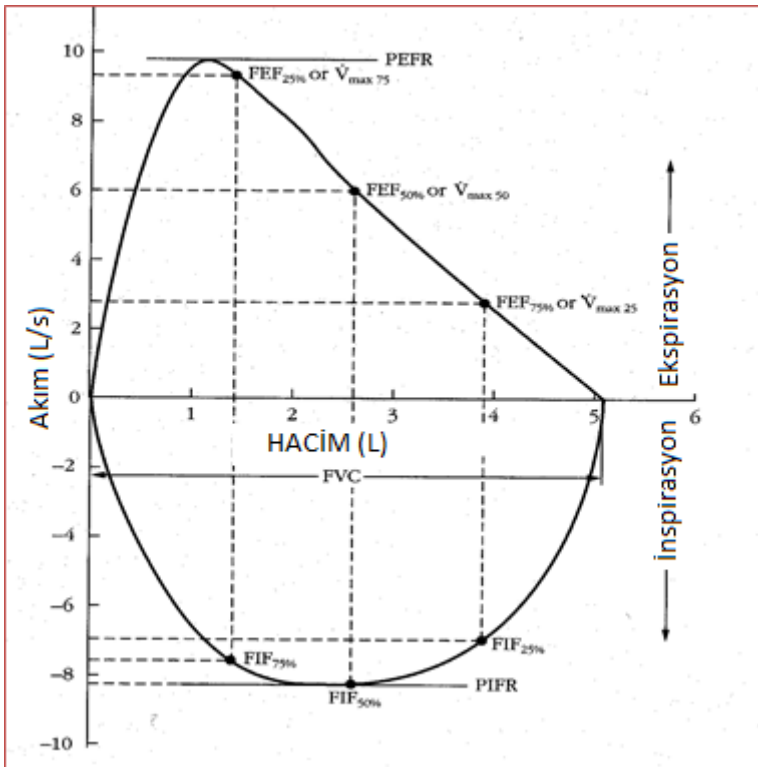
Astım ile başta alerjik rinit olmak üzere diğer alerjik hastalıklar arasında güçlü bir ilişki vardır. Bu nedenle astımlı kişilerde gerektiğinde ayrıntılı alerjik değerlendirme yapılması tanı ve tedavi yönünden yararlı olabilir ¹. Periferik kanda eozinofillerin 450/ μ L veya %4'ün üzerinde olması eozinofili olarak tanımlanır. Eozinofilinin varlığı astım tanısı

için destekleyicidir ama tanısal değildir. Total IgE ölçümü de eozinofili gibi astım tanısı için destekleyicidir ama tanısal değildir. Normal sonuçlar ile astım tanısı dışlanamaz⁶⁷.

Astımlı hastalarda inhalan ya da besin alerjen duyarlılığı geliştiriler. Antijene özgül IgE antikörlerinin varlığı radyo alerjo sorbant (RAST) metodu ile serumda değerlendirilebilir. Sistemik reaksiyon riski taşımaması ve hasta antihistaminik kullanıyorken de uygulanabilmesi avantajlarıdır⁸¹. Cilt prik testi mast hücrelerinden mediatör salınımının gösterilmesi esasına dayanan RAST yönteminden daha ucuz ve daha hızlı sonuç veren yöntemdir⁸².

2.6.3.2 Solunum Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Solunum fonksiyonları astımlı hastaların tanı ve takibinde önemlidir. Özellikle uzun süredir astımı olan hastalar sıklıkla semptomlarını iyi tanımlayamaz ve bunların şiddetini iyi algılayamaz⁸³. Hastalığın tanısı, başlangıçta şiddetinin belirlenmesi, kontrolün değerlendirilmesi ve bozulmanın erken saptanması açısından önemlidir. Spirometre akım-hacim eğrisi ile ifade edilir (Şekil 4).



Şekil 4. Akım-hacim eğrisi⁶⁴

Spirometri parametreleri: FVC; derin inspirasyondan sonra zorlu, hızlı ve derin ekspirasyonla atılan maksimum hava volümüdür, FEV1; zorlu ekspirasyonun 1. saniyesinde

atılan hava hacmidir. Normalde volümlerin % 80'i ilk saniyede atılır. Bu parametre havayollarını yansıtır, FEV1/FVC;Astım dışında diğer birçok akciğer hastalığı FEV1 değerinde azalmaya yol açtığından hava akımı kısıtlılığının değerlendirilmesinde FEV1/FVC oranı daha yararlı olmaktadır. FEV1/FVC oranı normal olarak % 80'den büyüktür, bu değerlerin altındaki değerler hava akımı kısıtlılığına işaret eder,MMEF (FEF_{25-75%}); zorlu ekspirasyon sırasında volümlerin % 25-75'inin atıldığıperioddaki ortalama akım hızıdır. Orta ve küçük havayollarından gelen akımı yansıtır, PEF;Derin inspirasyondan sonra zorlu ekspirasyon sırasında elde edilen maksimal akım hızıdır, ekspiryumun en başlarında elde edilir bu nedenle geniş, santral havayollarını yansıtır. FEV1 değeri ekspiryumda PEF değerinden sonra elde edilir bu nedenle daha distal havayolları hakkında bilgi verir ⁸⁴⁻⁸⁶

Astımda solunum fonksiyonlarının temel özellikleri obstrüksiyon, reversibilite, değişkenlik ve bronşial hiperreaktivite'dir ⁸⁷. Reversibilite ve değişkenlik terimleri kendiliğinden ya da tedavi ile hava akımı kısıtlılığının değişmesi durumudur. Değişkenlik bir gün içinde veya günler, haftalar ya da aylar içindeki değişimi araştırmak amacıyla PEF kayıtlarının tutulması ile araştırılır. Hastalarda kısa etkili beta-2 agonist inhalasyonundan sonra FEV1'de bazal değere göre >%12 veya>200 ml artış olması erken reversibilite olarak tanımlanır⁸⁷. Bazı astım hastalarında özellikle tedavi uygulananlarda erken reverzibilite görülmeyebilir. Bu hastalarda 2-3 hafta oral kortikosteroid veya 6-8 hafta uygun doz inhaler steroid tedavisi ile FEV1 değerlerinde başlangıca göre en az % 15 artış görülmesi geç reverzibilite olarak değerlendirilir ⁸⁷.

Zirve akım hızı değerleri, spirometre dışında PEF ölçer (PEF metre) ile de ölçülebilir. PEF metre ile elde edilen PEF ölçümü astım tanısının doğrulanması ve takibinde önemlidir. Genellikle PEF değerleri sabah bronkodilatör ilaç kullanmadan önce yani PEF değerinin en düşük olmasının beklendiği zamanda; akşam ise bronkodilatatör kullandıktan sonra yani değerler en yüksek durumdayken ölçülür. Günlük PEF değişkenliği, o gün içerisindeki en yüksek ve en düşük PEF (Zirve akım hızı) değerleri arasındaki farkın yüzde olarak ifade edilmesidir. 1-2 haftalık ortalama alınır. Bu farkın % 20'nin üzerinde olması astım lehine kabul edilir. Ayrıca, bir hafta içerisinde ölçülen en düşük PEF değerinin hastanın en iyi PEF değerine bölünmesi ile elde edilen değer % 80'in altında ise hava yolu değişkenliği mevcuttur ^{88,89}.

2.6.3.3 Bronş Aşırı Duyarlılığının Değerlendirilmesi

Astım patogenezinin temelinde havayolu inflamasyonu yatar. Bu inflamasyon, havayollarını çeşitli uyaranlara karşı çok kolay ve çok fazla yanıt vermeye hassas hale getirir. Bu durum

bronş aşırı duyarlılığı olarak adlandırılır^{90,91}. Astım dışında kronik obstrüktif akciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kistik fibrozis, bronşit ve alerjik rinitte de saptanmakla beraber bu hastalıklarda tanı metodu olarak kullanılmazlar.

Bronş aşırı duyarlılığının değerlendirilmesi bulguların astımı düşündüğü fakat solunum fonksiyonlarının normal olduğu hastalarda astım tanısının konmasına yardımcıdır ayrıca negatif olduğu durumda astım tanısının dışlanmasına da katkıda bulunur. Bronş provokasyon testleri kullanılan yöntemlere göre direkt (metakolin, asetilkolin, histamin, prostoglandin, lökotrienler) ve indirekt (adenozin, hipertonic salin, egzersiz, soğuk hava, mannitol) olarak sınıflandırılır⁶⁷. Direkt testlerde kullanılan uyarılar hava yolu düz kasına direkt etki ederek bronş daralmasına neden olurlar. İndirekt uyarılar ise mast hücre aktivasyonuna ikincil olarak hava yolu obstrüksiyonuna neden olur. Direkt testlerin sensitivitesi, indirekt testlerin spesifitesi yüksektir⁹²⁻⁹⁴.

Metakolin ile bronş provokasyonu için iki farklı metod tanımlanmıştır. Birincisi iki dakika tidal solunum metodu, ikincisi dozimetre ile 5 nefes metodudur⁹⁴. İki dakika tidal solunum metodunda bazal FEV1 değeri alınır, ardından nebulizasyon ile metakolin verilirken hastanın iki dakika rahat ve sakin tidal soluk alıp vermesi sağlanır. 30-90 saniye sonra FEV1 ölçülür. Bazal FEV1 değerine göre %20 veya üzerinde düşme varsa test sonlandırılır, düşme yoksa ya da %20'nin altında düşme var ise bir üst konsantrasyonda metakolin ile aynı işlem tekrarlanır. Dozimetre ile 5 nefes metodunda hastanın nebulizatörden yavaş ve derin nefes alması sağlanır. Dozimetre nefes almaya başlayınca tetiklenir. Hastadan 5 sn kadar nefesini tutması istenir. Bu şekilde beş inhalasyon manevrası yaptırılır. 5. inhalasyondan 30-90 saniye sonra FEV1 ölçümü yapılır. Bazal FEV1 değerine göre %20 veya üzerinde düşme varsa test sonlandırılır, düşme yoksa ya da %20'nin altında düşme var ise bir üst konsantrasyonda metakolin ile aynı işlem tekrarlanır. Düşme hangi dozda ya da hangi konsantrasyonda oluyorsa buna provokatif doz (PD20) ya da provokatif konsantrasyon (PC20) denir⁹⁵.

Metakolin provokasyon testi sonuçlarına göre:

PC20(mg/mL);

>16 Normal bronş cevabı

4-16 Sınırdaki bronş aşırı cevaplılığı

1-4 Hafif bronş aşırı cevaplılığı

<1 Orta-ağır bronş aşırı cevaplılığı olarak sınıflandırılır⁹⁶.

Bazı çalışmalarda tedavi altındaki astımlı hastalarda metakolin provokasyon testi sonuç kesme değerlerinin değişebileceği vurgulanmıştır. Bu hastalarda 8mg/mL ve üzerindeki PC20 değerlerinin normal bronş cevabı olarak değerlendirilmesi gerektiği öne sürülmüştür ⁹⁷.

2.6.3.4 Balgam / bronkoalveoler lavaj incelemesi / biyopsi

Bronkoalveoler lavaj incelemesi, bronkoskopi, bronşial biyopsi gibi dokuya özgül tanısal metodlar hava yolu inflamasyonu ve remodeling'i göstermede güvenilir metodlardır. Astımlı hastaların bronkoalveoler lavaj sıvısında Th2 tip sitokinlerin sağlıklılara göre artmış olduğu gösterilmiştir. Bu yöntemler güvenilir olsa da invazivdir ve araştırma çalışmaları dışında rutinde kullanılmaz ⁹⁸. Nebulize salinin inhale ettirilmesi sonrası elde edilen uyarılmış balgam da özellikle çocuklarda uygulaması zor, invaziv bir tekniktir. Balgam örneklerinde eozinofil oranının % 2,5 ve üzerinde olması eozinofilik inflamasyon olarak kabul edilmektedir ⁹⁹. Yüksek balgam eozinofil sayısının kortikosteroide daha iyi yanıtla ilişkili olduğu gösterilmiştir ¹⁰⁰.

2.6.3.5 Ekspiryum havasında nitrik oksit (eNO):

Nitrik oksit endojen olarak, sitolojik bir enzim olan Nitrik Oksit Sintetaz (NOS) enzimi tarafından sentezlenir. Solunum yolu epitelinde IFN- γ , IL-1- β , endotoksin ve ekzotoksinler bu enzim grubunu indükler. NOS'un katalize ettiği bir dizi reaksiyon ile L-arjinin aminonasidinin L-sitrüline dönüşümü sırasında NO oluşur¹⁰¹. Astım hastalarında havayolu inflamasyonunun bir belirteci olarak, ekshalasyon havasında fraksiyone NO (FeNO) düzeyleri artar. Bu artış solunum yolundaki epitel hücreleri ve makrofajlardaki iNOS'ların sentezinden ve aktivitesinden kaynaklanır ¹⁰². Artmış FeNO oranları astım tanısının desteklemekte faydalıdır. >50 ppb'nin üzerindeki değerleri yüksek olasılıkla eozinofilik inflamasyon ve steroide cevaplılıkla ilişkilidir ¹⁰³.

2.7 Astım Ayırıcı Tanısı

Pek çok hastalık astıma benzer ya da astımla birlikteliği vardır. Astım ayırıcı tanısında kronik rinosinüzit, gastroözefagial reflü, tekrarlayan viral alt solunum yolu enfeksiyonları, kistik fibrozis, bronkopulmoner displazi, tüberküloz, intratorasik havayollarında daralmaya neden olan konjenital malformasyonlar, yabancı cisim aspirasyonu, primer siliyer diskinezi, immün yetmezlikler, konjenital kalp hastalıkları düşünülmelidir ^{1,13}.

2.8 Astım Ağırlık Derecesinin Belirlenmesi

Uluslararası astım tanı ve tedavi rehberlerinde astım ağırlığının belirlenmesi ve buna göre takip ve tedavi yapılması gerekliliği vurgulanmaktadır. Astım ağırlığı semptomlar ve solunum fonksiyon parametreleri kullanılarak intermittan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan olarak sınıflanmıştır ¹⁰⁴.

İntermittan

Semptomlar: Haftada bir kezden az

Kısa alevlenmeler

Gece semptomları ayda iki kezden fazla değil

- FEV1 ya da PEF değerleri beklenenin \geq %80'i
- FEV1 ya da PEF değişkenliği $<$ %20

Hafif persistan

Semptomlar: haftada bir kezden fazla ama günde bir kezden az

Alevlenmeler aktiviteyi ve uykuyu etkileyebilir

Gece semptomları ayda iki kezden fazla

- FEV1 ya da PEF değerleri beklenenin \geq %80'i
- FEV1 ya da PEF değişkenliği $<$ %20-30

Orta persistan

Semptomlar: her gün var

Alevlenmeler aktiviteyi ve uykuyu etkileyebilir

Gece semptomları haftada bir kezden fazla

Her gün kısa etkili β 2-agonisti kullanımı

- FEV1 ya da PEF değerleri beklenenin %60-80'i
- FEV1 ya da PEF değişkenliği $>$ %30

Ağır persistan

Semptomlar: her gün var

Sık alevlenmeler

Sık gece astım semptomları

Fiziksel aktivitelerin kısıtlanması

- FEV1 ya da PEF değerleri beklenenin \leq %60
- FEV1 ya da PEF değişkenliği $>$ %30

2.9 Astım Kontrol Durumunun Belirlenmesi

Astımda tedavinin asıl amacı kontrolü sağlamaktır. Astım kontrolünde amaç sadece gündüz ve gece semptomlarını, kurtarıcı ilaç kullanımını, fiziksel aktivite kısıtlamasını, solunum fonksiyonlarını düzeltmek değil astımla ilişkili atak geçirme, solunum fonksiyonlarında hızlı düşme, instabilite, ilaç yan etkileri gibi gelecekteki riskleri azaltmaktır. Yenilenen astım rehberlerinde hasta takibinin hastalığın kontrol düzeyine göre yapılması önerilmektedir^{1,2}.

Özellik	Kontrol Altında (Aşağıdakilerin tümü)	Kısmen Kontrol Altında (Herhangi bir hafta içinde aşağıdakilerden herhangi birinin bulunması)	Kontrol Altında Değil
Gündüz semptomları	Yok (haftada 2 kez ya da daha az)	Haftada 2 kezden fazla	Herhangi bir hafta içinde kısmen kontrol altında olan astımın 3 ya da daha fazla özelliğinin bulunması
Aktivitelerin kısıtlanması	Yok	Varsa	
Gece semptomları/uyanmaları	Yok	Varsa	
Rahatlatıcı/kurtarıcı ilaç gereksinimi	Yok (haftada 2 kez ya da daha az)	Haftada iki kezden fazla	
Akciğer fonksiyonu (PEF ya da FEV ₁) [†]	Normal	Beklenen ya da en iyi kişisel değer (biliniyorsa) <%80'i	
Alevlenmeler	Yok	Yılda bir kez ya da daha fazla*	Herhangi bir hafta içerisinde 1 kez [†]

* Alevlenme meydana gelmesi, yeterli olmasını sağlamak amacıyla idame tedavisini yeniden gözden geçirmeye yöneltilmelidir.

[†] Herhangi bir hafta içinde alevlenme meydana gelmesi durumunda, o hafta, kontrol sağlanamamış olan bir astım haftası olarak değerlendirilir.

[‡] Beş yaş ve altındaki çocuklarda akciğer fonksiyon testi güvenilir değildir.

Şekil 5. Astım kontrol düzeyleri¹⁰⁴

Astımda klinik kontrolü değerlendirmek için onaylanmış test ve anketlerde mevcuttur. Bunlar farklı astım kontrolü düzeylerini ayırt etmeye yarayan sayısal değerler sağlamaktadırlar. Onaylanmış testler; Astım Kontrol Testi (AKT), Astım Kontrolü Anketi (Asthma Control Questionnaire: ACQ), Astım Tedavi Değerlendirmesi Anketi (Asthma Therapy Assessment Questionnaire: ATAQ), Astım Kontrol Skorum Sistemi (ACSS)'dir^{105,106}.

Çocuklar için AKT, Türkiye için de geçerlilik güvenilirlik çalışmaları yapılmış bir testtir. Astım kontrolü açısından çok yönlü değerlendirme imkanı sağlar. Herkes tarafından kolay uygulanabilirliği olması ile tüm hekimler tarafından kullanılabilir. Toplam puan 0-27 arasında değişmekle birlikte puanın artışı astım kontrolünde artış ile ilişkilidir. Puanın ≤ 19 olması, GINA kılavuzuna göre tanımlanan kontrolsüz astım hastalarını %70 PPV ve % 88 NPV ile saptamaktadır. Astım kontrol testinde hem çocuklara hem de ailelerine yönelik soruların olması her ikisinin de tedaviye aktif katılımını sağlamak yoluyla takip ve tedavi

uyumunu arttırabilir ^{107,108}. Astım kontrol testine FEV1 değerlendirilmesinin eklenmesi ile astım kontrolünü belirleyici etkisi artar ¹⁰⁵.

ATAQ, 5-17 yaş arasındaki astımlı çocukların aileleri tarafından cevaplanan bir ankettir. Astım kontrolünün yanında hasta doktor ilişkileri, hastanın davranışları, hasta tarafından etkinliğin algılanma şekli gibi pek çok yönden hastayı değerlendirme imkanı sağlayarak hastalık takip problemlerini de ayırt eder ¹⁰⁹.

ACQ ilk 6 sorusu gündüz ve gece semptomları, kurtarıcı ilaç kullanımı, 7. Soru klinisyen tarafından doldurulan spirometri parametreleri olan bir ankettir. Astım kontrolünü güvenli şekilde tahmin ettiği gösterilmiştir ¹¹⁰.

ACSS, semptomlar, spirometrik değerlendirmeler ve eozinofil yüzdeleri üzerinden değerlendirme yapılıır. Yüzde şeklinde puanlandırılır. Total, yeterli, zayıf, çok zayıf astım kontrolü ve hayatı tehdit eden astım şeklinde gruplama imkanı verir ¹⁰⁶.

2.10 KRONİK ASTIM TEDAVİSİ VE TAKİBİ

Astım tedavisi dört bileşenden oluşmaktadır ²:

1. Değerlendirme ve izlem
2. Hasta ve aile eğitimi
3. Çevresel faktörlerin ve komorbid durumların kontrol altına alınması
4. İlaç tedavisi

A- **Değerlendirme ve izlem:** Hastaların düzenli aralıklarla kontrollere çağırılması hem tedaviye uyumun hem de astım kontrolünün değerlendirilmesi açısından önemlidir ^{1,2}.

B- **Hasta Eğitimi:** Atakların erken tanınması, evde PEF izlemi, tedaviler, kullanma şekilleri ve yan etkilerin anlatılmasını içerir. Hasta eğitimi ile astım atak nedeni ile hastaneye başvuru ve yatış oranında azalma olduğu gösterilmiştir. Hastalara tedavi arttırıp azaltması gereken, acile başvurmasını gerektiren durumları da içeren yazılı astım faaliyet planı verilmelidir ¹¹¹.

C- **Çevresel faktörlerin ve komorbid durumların kontrol altına alınması:** Allerjen maruziyeti, çevresel sigara dumanı maruziyeti, viral enfeksiyonlar, hava kirliliği gibi çevresel maruziyetler astımın kontrolünde bozulmaya neden olabilir. Kontrol altına alınması astım tedavisinin önemli bir parçasıdır ¹¹². Gastroözefajial reflü, obezite, obstrüktif uyku apnesi, rinit/rinosinuzit, kronik stres ve depresyon astıma komorbidite oluşturan durumlardır. Astım uygun tedavi yaklaşımlarına rağmen kontrol altına

alınamiyorsa komorbid durumlar akıla gelmeli ve bu yönde yaklaşımlarda bulunulmalıdır^{2,113}.

D- **İlaç tedavisi:** Kılavuzlarda başlangıç ilaç tedavisinin astım ağırlığı sınıflamasına göre basamaklı olarak, takipteki tedavi düzenlemesinin astım kontrolü sınıflamasına göre yapılmasını önerilmektedir^{1,4}. Beş yaş altı ve üstündeki çocuklarda basamaklı astım tedavisi Tablo 2 ve 3'te gösterilmiştir. Yeni tedavi başlanan astımlılar 1-3 ay aralarla değerlendirilerek tedavinin yeterli astım kontrolü sağlayıp sağlamadığına bakılmalı, kontrol sağlanana kadar tedavi her vizitte basamak yükseltilerek tekrar düzenlenmelidir. Hedef astımın tam kontrolünün devam ettirilmesidir^{2,114}.

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar semptomları kontrol eden ilaçlar (koruyucu) ve semptom giderici (rahatlatıcı) ilaçlar olmak üzere iki grupta toplanır. Kontrol edici ilaçlar hergün düzenli olarak kullanıldıklarında astımda klinik kontrolü sağlayan ilaçlardır. Bu grupta inhale ve sistemik steroidler, lökotrien reseptör ve sentez antagonistleri, uzun etkili β_2 agonistler, yavaş salınımlı teofilin, kromonlar, anti-IgE ve oral steroidler bulunmaktadır. En etkili koruyucu ilaçlar inhale kortikosteroidlerdir^{1,2}.

Rahatlatıcı ilaçlar ise gereksinim olduğunda kullanılan, bronkokonstriksiyonu ve semptomlarını gideren ilaçlardır. Kısa etkili inhale β_2 agonistler, inhale antikolinerjik ilaçlar, kısa etkili teofilin ve oral steroidlerbu gruptadır^{1,2}.

Tablo 2. 5 yaş altındaki çocuklarda astım tedavi basamakları¹⁴

1. Basamak	2. Basamak	3. Basamak	4. Basamak**	5. Basamak
Hasta eğitimi Çevresel Kontrol				
Gerektiğinde hızlı etkili β_2 -agonist				
Kontrol edici tedaviye gerek yok	İlk seçenek kontrol edici tedavi			
	Düşük doz İKS*	Düşük doz İKS + LTRA	Orta/yüksek doz İKS + LTRA	Yüksek doz İKS + LTRA ve/veya LABA
	Alternatif tedavi	veya	Alternatif tedavi	Veya
	Lökotrien reseptör antagonisti (LTRA)	Orta doz İKS**	Orta - yüksek doz İKS + uzun etkili β_2 -agonist (LABA)	+ Oral steroid (en düşük doz)

Tablo 3. 5 yaş üzerindeki çocuklarda astım tedavi basamakları¹⁴

1. Basamak	2. Basamak	3. Basamak	4. Basamak	5. Basamak**
Hasta eğitimi Çevresel Kontrol				
Gerektiğinde hızlı etkili β_2 -agonist				
Kontrol edici tedaviye gerek yok	İlk seçenek kontrol edici tedavi			
	Düşük doz İKS*	Düşük doz İKS+ uzun etkili β_2 -agonist	Orta - yüksek doz İKS+ uzun etkili β_2 -agonist	4. basamak tedavisine
	Alternatif tedavi	Alternatif tedavi	Yetersiz kalırsa eklenebilecekler	eklenebilecekler
	Lökotrien reseptör antagonisti	Orta doz İKS	Lökotrien reseptör antagonisti	Oral kortikosteroid (en düşük doz)
		veya	ve/veya	ve/veya
		Düşük doz İKS+ Lökotrien reseptör antagonisti	Yavaş salımlı oral teofilin	Anti Ig-E tedavisi***
	veya			
	Düşük doz İKS+ yavaş salımlı oral teofilin			

2.10.1 İnhalasyon Kortikosteroidler: İnhalasyon kortikosteroidler tüm yaş grupları için astım tedavisinde 1. basamak tedavi seçenekleridir^{1,2,115}. Kortikosteroidler havayolu aşırı duyarlılığını azaltır, havayolu inflamasyonunu baskılar, alerjeye geç faz yanıtı bloke eder, semptomları ve atak sıklığını azaltır. Buna karşın inhaled steroidler altta yatan hastalık ağırlığı ve progresyonunu etkilemezler¹¹⁶⁻¹¹⁸.

Çocuklarda güvenli olduğunu gösteren çalışmalar olsa da doz, kullanılan ilacın gücü, yaş, cinsiyet, kişisel olarak büyüme geriliğine duyarlılık gibi nedenlerle büyümeyi etkileyebilir. Kar-zarar oranı düşünülüp buna uygun yaklaşımda bulunulmalıdır¹¹⁹. İnhalasyon yoluyla alındığında oral kandidiasis, disfoni ve üst solunum yolu tahrişine bağlı öksürük gibi yan etkiler görülür. Bu etkiler ağız yıkama ve aracı cihaz kullanımı ile giderilebilir². Sistemik yan etkiler boy kısalığı, ciltte incelme, osteoporoz, adrenal supresyon, kilo alımı, hipertansiyon, miyopati, katarakt ve aknedir¹²⁰.

2.10.2 Antilökotrienler: Hedefleri astım patogeneğinde önemli rolü olan lökotrienlerdir. Lökotrienler astımda bronkokonstriksiyon, mukus sekresyonu, havayoluna inflamatuvar hücre infiltrasyonuna neden olurlar. Zileuton gibi lökotrien oluşumunu inhibe edenler (5

lipooksijenaz inhibitörleri) ve montelukast ve zafirlukast gibi lökotrien reseptör antagonistleri olarak iki gruba ayrılırlar. Yan etkiler; baş ağrısı, dispepsi, makuler raş, geri dönüşlü transaminaz yüksekliği olarak bildirilmiştir ¹²¹. Kılavuzlarda astımda birinci basamak tedavi değil alternatif tedavi olarak yer almaktadır ^{1,2}

2.10.3 Kromonlar:Sodyum kromoglikat ve nedokromili içerir. Mast hücrelerini stabilize ederek, klor iyon kanalları ile etkileşerek, eozinofil ve epitel hücrelerinin aktivasyonu ve mediator salınımını etkileyerek etkilerini gerçekleştirir. Hem erken hem de geç astmatik cevabı ve egzersizin neden olduğu bronkospazmı engeller. Yan etkileri kuru öksürük, başağrısı, bulantı ve ağızda hoş olmayan tattır ¹²².

2.10.4 Uzun etkili beta-2 agonistler: Bronkodilatasyon etkilidirler. Salmeterol ve formoterol çocuklarda kullanılabilen iki uzun etkili beta-2 agonisttir. Beş yaşın üzerindeki çocuklarda kullanılabilirler. Çocuklarda uzun dönem kullanımları güvenilir olsa da zamanla bronkodilatasyon etkileri azalabilir. Kronik astım tedavisinde tek başına kullanımları kontrendikedir. Tremor, anksiyete, hipokalemi ve taşikardi en sık görülen yan etkilerdir. Bu ilaçların astım atağının tedavisinde yeri yoktur ^{1,2,123}.

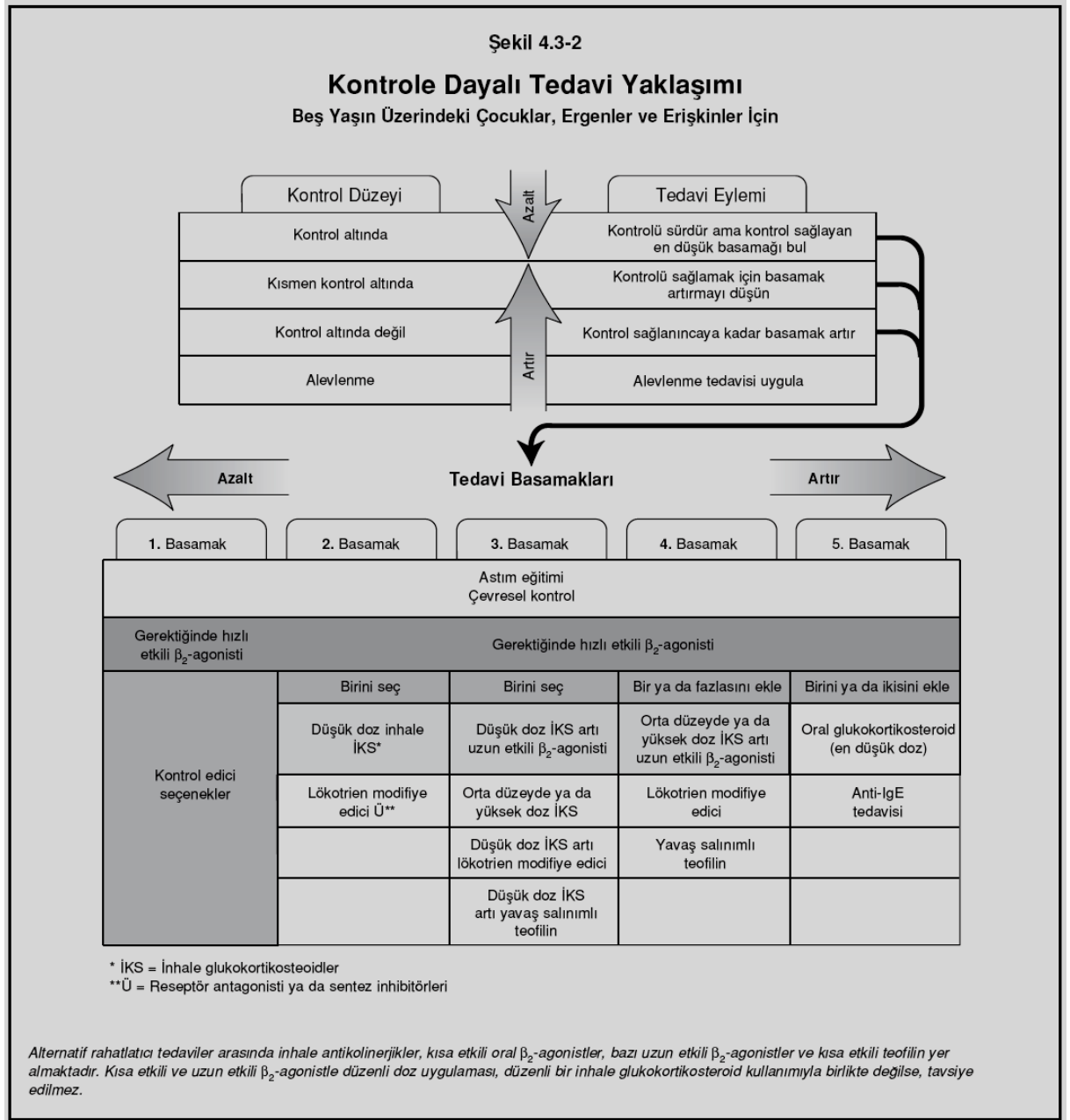
2.10.5 Teofilin: Metilksantindir. Teofilinin fosfodiesteraz 4 izoenzimini inhibe etmesine ve cAMP'deki artışa bağlı olarak bronkodilatör etkilidir. Etkili olduğu kan seviyesi 5-15 mikrogram/ml olduğundan tedavi esnasında serum konsantrasyonunun yakın takibi gerekir. Uykusuzluk, gastrointestinal rahatsızlık, reflü ve peptik ülserle ait yakınmalarda artma gibi yan etkileri vardır. Doza bağlı toksik etkiler ise, bulantı, kusma, anksiyete, başağrısı, konvülsiyon, taşikardi, aritmi, hiperglisemi ve hipokalemidir ¹²⁴.

2.10.6 Anti-Ig E Tedavisi (Omalizumab): Subkutan olarak uygulanır.Dolaşımdaki IgE'yi bağlayarak serbest IgE düzeyini düşürme yoluyla etki eder. Serbest IgE düzeyinde düşme olması ile bazofil, monosit, dendritik hücre, epitelyum hücresi ve mast hücrelerinde bulunan FcRI ekspresyonu azalır. Bu sayede mast hücre ve bazofil yanıtı oluşturup allerjik inflamasyonda azalmaya neden olur ¹²⁵. Uygun dozda ilaç tedavisi ile kontrol altına alınamayan ağır astımlı hastalarda tedaviye eklenmesi önerilmektedir ^{1,2}. Etkin ve güvenilirdir. En sık yan etki; enjeksiyon yerinde bölgesel reaksiyonlardır ¹²⁶.

2.11 Astımda kontrol sağlamaya y6nelik tedavi:

Tedavi başlanması astım ağırlık sınıflamasına g6re yapıldıktan sonra takipteki tedavi d6zenlenmesinin astım kontrol sınıflamasına g6re yapılması 6nerilmektedir(1).Tedavi yaklaşımı, kontrol sağlanabilmesi i6in tedavi yoğunluğunun (dozlarve/veya ila6 sayısı) arttırılabildiğini yansıtan beş basamak şeklinde d6zenlenmiştir. T6mbasamaklarda gerektiğinde kullanılmak 6zere rahatlatıcı (kurtarıcı) bir ila6 verilmelidir. Ancak bu semptom giderici ilacın g6nde ikiden fazla kullanım gereksinimi, kontrol edici tedavinin arttırılması gerektiğine işaret etmektedir 2. basamaktan 5. basamağa kadar, kontrol edici 6eşitli ila6lar kullanılmaktadır. Mevcut tedavi ile kontrol sağlanmazsa, kontrol sağlanana kadar tedavi basamaklı olarak arttırılır. Kontrol en az 3 ay s6re ile sağlanırsa, bunu s6rd6r6ld6đ6 en alt tedavi basamağını ve tedavi dozunu saptamak 6zere, tedavi basamaklı olarak azaltılabilir (şekil 6) ¹.

Şekil 6. Beş yaş ve üzeri çocuklarda, adolesan ve erişkinlerde Astım kontrol düzeyine göre tedavi şekli¹.



2.12 Astımda Primer ve Sekonder Korunma

Astımdan korunma en önemli hedeftir. Astımdan korunma primer ve sekonder korunma olarak ayrılır. Primer korunma; astım gelişmesini önlemeye yönelik önlemleri kapsar. Duyarlanmanın önlenmesi veya duyarlanmış kişide astım gelişiminin engellenmesini kapsar. Sekonder Korunma; astım gelişmiş bir kişide semptomların ve atak gelişiminin önlenmesidir⁶⁷.

Primer korunmada astım gelişimini engelleme ile ilgili en ilişkili bulunan faktörler olan annenin gebelikte sigara içiminin önlenmesi, annenin bebeği en az 6 ay anne sütü ile beslemesi, annenin genetik ve laktasyon döneminde alerjik olmayan gıdalar tüketmesi, bebeği alerjen gıdaların geç başlanması, allerjenlere maruziyetin azaltılması, ilaç tedavisi başlanması bile yeterli etkinlikte bulunmamıştır^{117,127-129}.

Sekonder korunma kapsamında astım ataklarına “tetikleyiciler” olarak tanımlanan viral enfeksiyonlar, alerjenler, hava kirliliğinden kaçınma ele alınmaktadır. Çevresel tetikleyiciler ile temasın azaltılması hem astım gelişiminin önlenmesi hem de hastalık gelişmiş kişilerde semptomların kontrol altına alınabilmesi açısından önem taşımaktadır¹³⁰.

2.13 D Vitamini

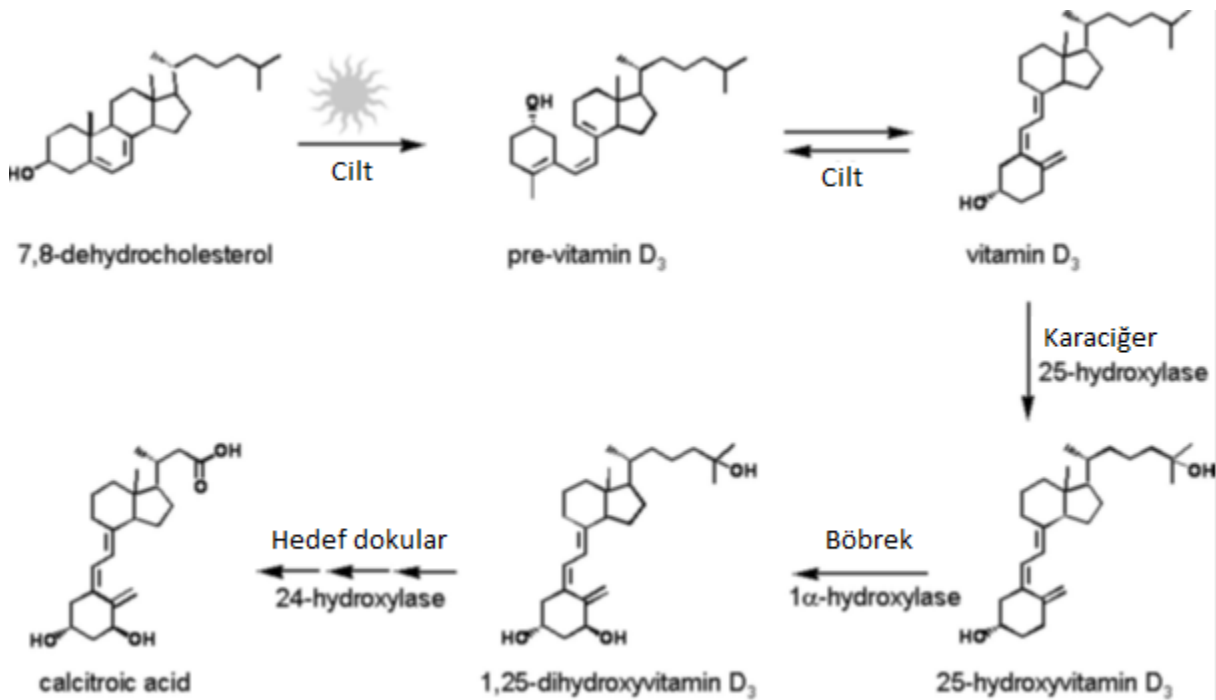
D vitamininin esas olarak kalsiyum homeostazisindeki rolü bilinmekle birlikte insan vücudunda pek çok patolojik ve fizyolojik olayda görev aldığı da ortaya konmuştur¹³¹. Vücuttaki pek çok doku ve hücrede D vitamini reseptörü (VDR) varlığı ve 25-hidroksi D vitamininin (kalsidiol) inaktif şeklinden aktif şekli olan 1.25-(OH)₂D’ye(kalsitriol) dönüşümünün görülmesi ile bu vitaminin değişik fonksiyonlarına ilgi artmıştır^{132,133}. D vitamini kemik metabolizması ve kalsiyum homeostazisi ile bağlantılı olarak rikets ile ilişkili olsa da alerjik hastalıklar, kanser, otoimmün hastalıklar, enfeksiyöz hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklarla da ilişkilidir¹³⁴.

D vitamini eksikliği çocuk ve erişkinlerde sıktır.Dünyada 1 milyar kişide D vitamini eksikliği ve yetersizliği olduğu düşünülmektedir. Bu da D vitamini eksikliğini veya yetersizliğinin önemini ortaya koymaktadır¹³⁵. Kronik hastalığı olan çocuklar D vitamini eksikliği için en fazla risk altında olan gruptur. Azalmış güneş ışığı maruziyeti, diyetle azalmış D vitamini alımı, bozulmuş mukozal emilim gibi faktörlerin etkisi ile bu risk artmaktadır²⁰.

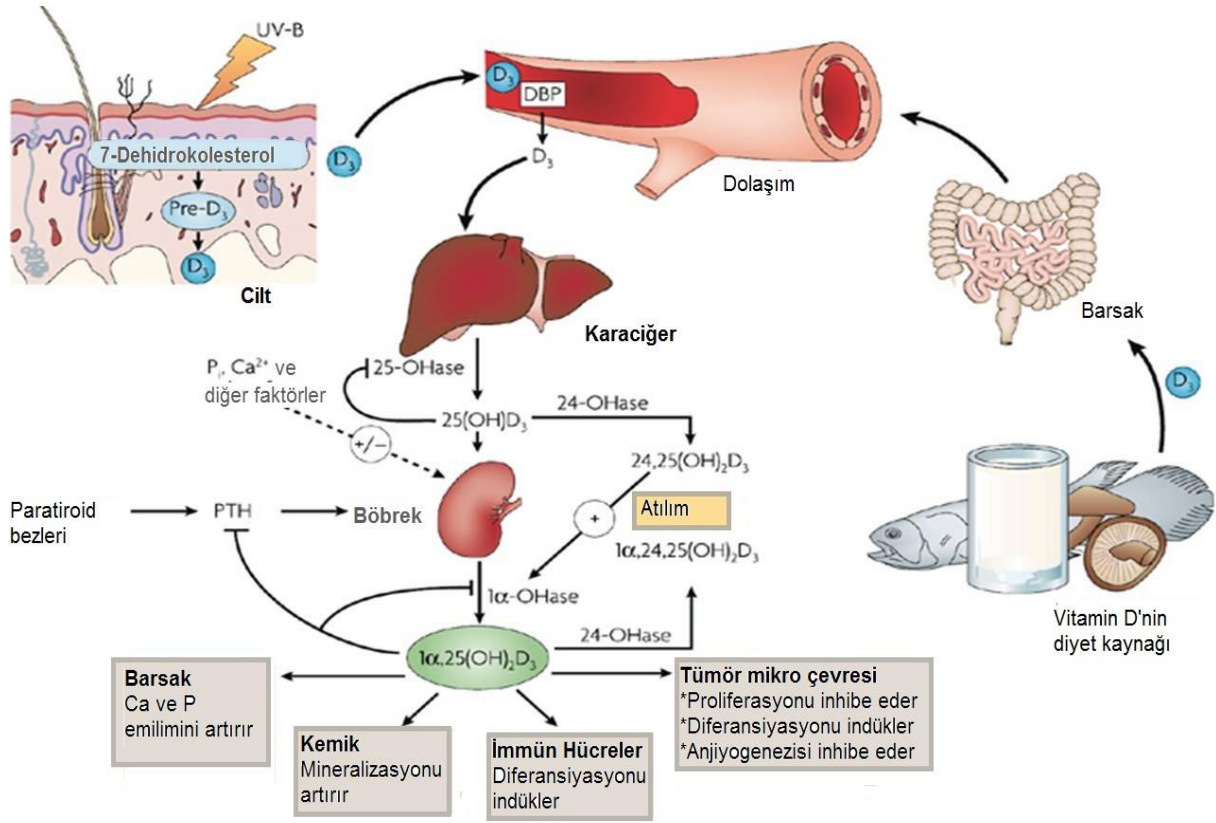
2.13.1 D vitamini metabolizması

D vitamini diyetten ve güneş ışığı etkisi ile ciltten elde edilir. Deride sentezlenen ve bazı hayvansal diyet kaynağından elde edilen kolekalsiferol (D3) ve diyetdeki bitkisel kaynaklardan alınan ergokalsiferol (D2) olmak üzere ikiye ayrılır. D vitamininin %90'ı güneş ışınlarının etkisi ile ciltte sentezlenir. D vitamini diyetten D3 veya D2 şeklinde alınabilir. Diyetdeki D vitamini kaynakları ise yağlı balıklar, yumurta sarısı ve bazı D vitamini açısından desteklenmiş besinlerdir (margarin, süt, vb). Hayvansal yağ, karaciğer, böbrekte de D vitamini mevcuttur ^{136,137}.

290-315 nm dalga boyunda ultraviyole B (UVB) ışınları cilde etki ederek 7 dehidrokolesterolün previtamin D3'e fotolitik dönüşümüne neden olur ve ardından termal izomerizasyon ile vitamin D3 oluşur. Bir sonraki aşamada karaciğerde 25 hidroksilaz enzimi aracılığıyla 25 hidroksi D vitamini oluşur. Sitokrom P-450 enzimleri 25 hidroksilasyonda görev alsa da özellikle sitokrom P450 2R1(CYP2R1) kritik öneme sahiptir ³. Vitamin D biyoaktivasyonunda ikinci basamak 25 OH vitamin D'den 1 alfa hidroksilaz enzimi aracılığıyla 1.25-(OH)₂D oluşmasıdır (Şekil 7) ¹³⁸. Bu aktif form esas olarak böbrekte oluşsa da 1 alfa hidroksilaz enzimi prostat, meme, kolon, akciğer, pankreatik β hücreleri, monositler ve paratiroid hücrelerde mevcuttur (Şekil 8) ¹³⁹.



Şekil 7. D vitamini metabolizması



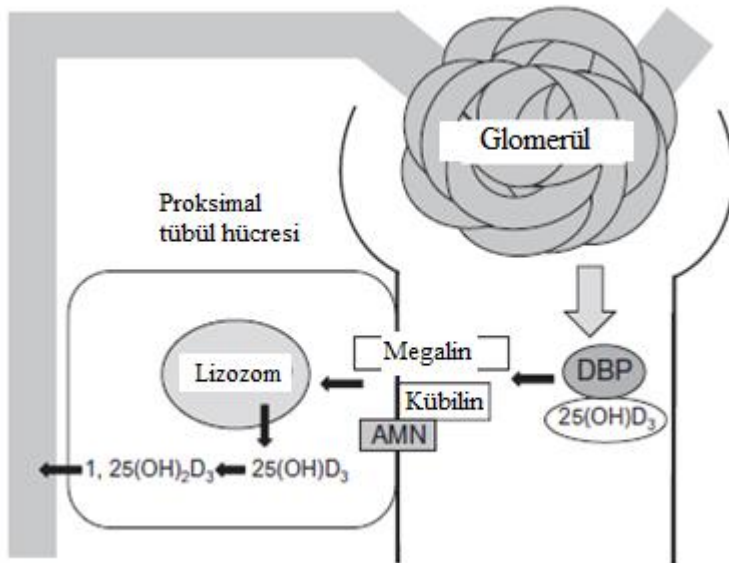
Şekil 8. Değişik dokularda 1.25-(OH)₂D vitamini oluşumu ve etkileri

Renal 1 alfa hidroksilaz aktivitesi hipokalsemi ile ve serum parathormon düzeyindeki artışla stimule edilir. Serumda fosfor düzeyinin azalması da renal 1 alfa hidroksilaz aktivitesini arttırır. 1 alfa hidroksilaz enziminin ekstrarenal bölgelerdeki regülasyonu farklıdır. 1,25 (OH)₂D (kalsitriol) sentezi ve yıkımı bölgesel faktörlerin kontrolü altındadır¹⁴⁶. 1,25 (OH)₂D₃'ün yarıömrü 25(OH)D'ye göre çok kısadır (4-6 saat)¹⁴⁰.

25(OH)D vitamini hidroksilasyonunun böbrek ve böbrek dışı dokulardaki diğer ürünü 24,25(OH)₂D'dir. 1,25 (OH)₂D yeterli ise 25(OH)D'nin bir kısmı 24,25(OH)₂D'ye dönüştürülür. Bu daha az aktiftir ve katabolize edilir. Oluşumu 25(OH)D inaktivasyon ve degradasyonunda ilk basamaktır. Böylece D vitamini entoksikasyonu önlenmiş olur bununla beraber fonksiyonel rolü de vardır^{141,142}.

2.13.1.2 D vitamini taşınması

D vitamini metabolitleri yüksek hidrofilik moleküllerdir. Bu nedenle dolaşımında plazma proteinlerine bağlanarak taşınırlar. Bu taşıyıcı proteinlerden en önemlisi vitamin D bağlayıcı proteindir (VDBP). Metabolitlere $25(\text{OH})\text{D}_3 > 24,25(\text{OH})_2\text{D}_3 > 1,25(\text{OH})_2\text{D}_3 > \text{vitamin D}$ afinite sıralamasıyla bağlanır¹⁴³. D vitamininin %99'u proteine özellikle de VDBP'e bağlıdır. Böylece yarı ömrü 2-3 haftaya çıkar. VDBP dışında daha az oranda albumin ve lipoproteinlere bağlıdır. Eskiden serbest D vitamini hedef hücrelerdeki aktivitede tek sorumlu olarak bilinirken artık VDBP'e bağlı vitamin D'nin de aktiviteden sorumlu olduğu tespit edilmiştir¹⁴⁴. Serbest D vitamini hücreye difüzyonla alınırken, VDBP ile bağlı D vitamininin alımı megalin ve kübilin proteinleri aracılığı ile olur. Megalin proteini D vitamini-VDBP kompleksinin endositozunu arttırarak etki eder (Şekil 9)^{145,146}. Ardından VDBP lizozomlarda parçalanır ve ortaya çıkan $25(\text{OH})\text{D}_3$ (kalsidiol) hücre içi D vitamini bağlayıcı proteinler (IDBP-1 ve IDBP-3) ile ilişkiye girer, ardından mitokondrilerde hidroksilasyona uğrar ve dolaşıma $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (kalsitriol) olarak tekrar sekrete edilir³.

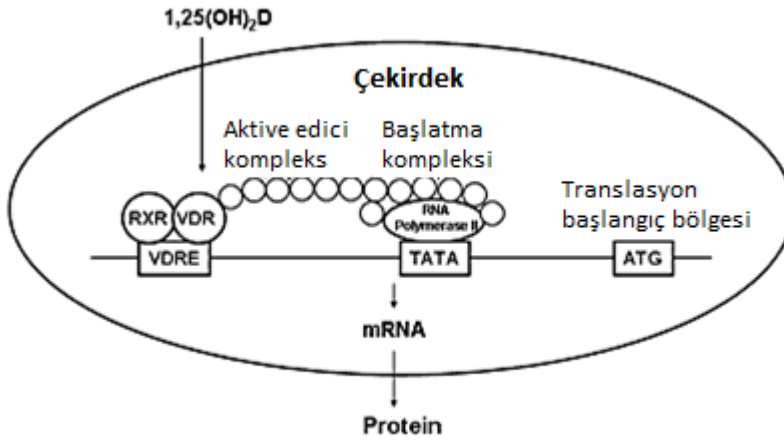


Şekil 9. D vitamini metabolizmasında megalin ve kübilinin rolü

2.13.1.3 D vitamini reseptörü (VDR)

D vitamini biyolojik aktivitesi için yüksek afiniteli D vitamini reseptörüne ihtiyaç vardır(VDR). VDR steroid hormon nükleer reseptör süperailisindedir. Ligandla aktive edilen transkripsiyon faktörü olarak görev yapar ¹⁴⁷. Gen transkripsiyonu için 5 basamak vardır.

1. Ligand bağlanması
2. Retinoid X reseptörü (RXR) ile heterodimerizasyon
3. Heterodimerin D vitamini cevap elementlerine (VDRE) bağlanması
4. Düzenleyicilerin aktivasyonu
5. Protein sentezi



Şekil 10. D vitamininin nukleusa etkisi

1,25 (OH)₂D₃'ün hızlı nongenomik etkileri de vardır. Bu etkiler hücre yüzey reseptörleri ile olur. En iyi tanımlanmış hücre yüzey reseptörü membran ilişkili hızlı cevap steroid bağlayıcı proteindir. Diğer bir hücre yüzey reseptörü de Annexin 2'dir ^{148,149}. D vitamininin bu hızlı etkileri için de hücrede VDR olması gereklidir ¹⁵⁰.

2.13.1.4 D vitamini metabolizması yolağındaki genler

D vitamini yolağındaki çeşitli genler bu yolakta bulunan enzim ve reseptörlerinin ifade edilmesinden sorumludur. Bu genler;

25 hidroksilasyonu kodlayan genler: CYP27A1 ve CYP2R1 lokusları

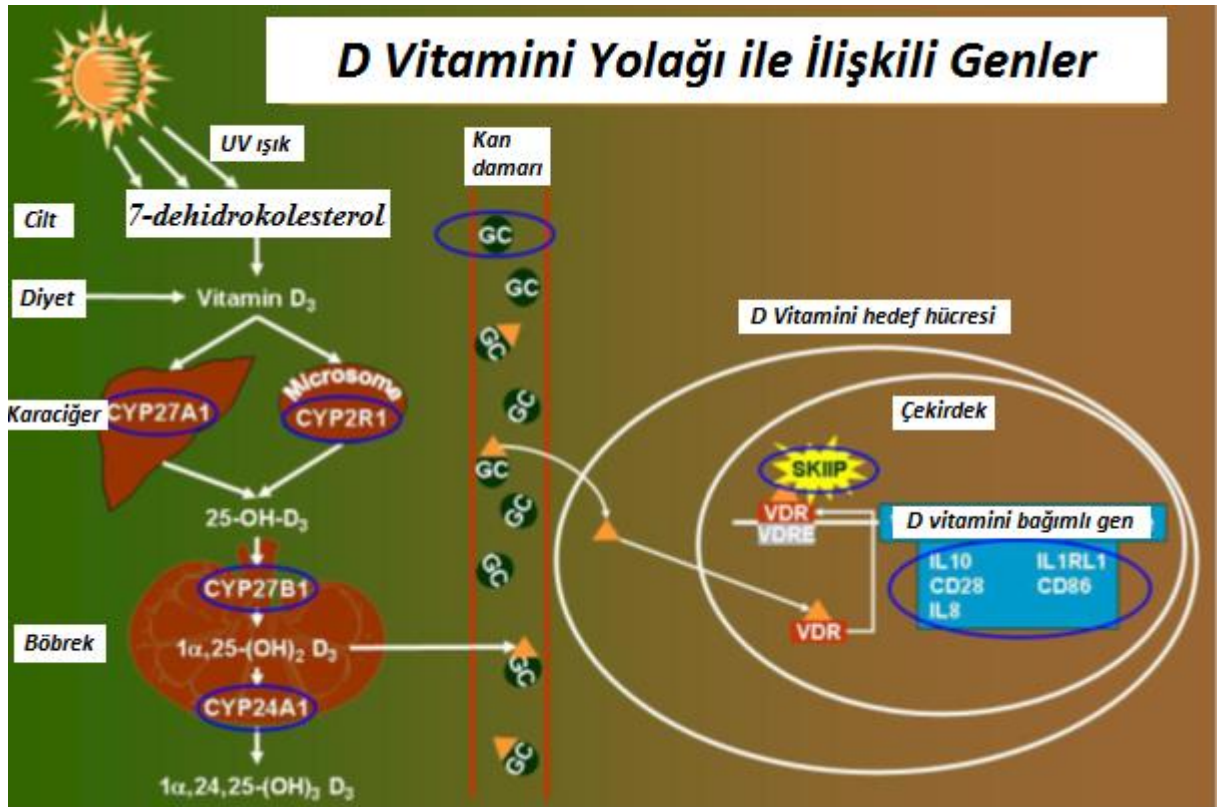
1 alfa hidroksilasyonu kodlayan gen: CYP27B1 lokusu

24 hidroksilasyonu kodlayan gen:CYP24A1 lokusu

VDBP'ı kodlayan gen: GC lokusu

VDR'ü kodlayan genler: VDR lokusu

Transkripsiyonu D vitamini tarafından düzenlenen genler: IL10, CD28, IL8, IL1RL1, CD86 gen lokuslarıdır. D vitamini metabolizmasındaki genler Şekil 11'de gösterilmiştir.



Şekil 11. D vitamini metabolizması yolağındaki genler (272). CYP27A1:Sitokrom P45027A1, CYP2R1:Sitokrom P4502R1, CYP27B1:Sitokrom P45027B1, CYP24A1:Sitokrom P45024A1, GC:Gruba özel komponent, VDR:D vitamini reseptörü, VDRE: D vitaminine cevap veren eleman, IL:İnterlökin, CD: Farklılaşma kümesi,

2.14 D vitamini düzeyini belirlemede 25 (OH)D vitamini

D vitamininin aktif formu 1,25 (OH)₂D₃(kalsitriol) olduğu için bu metabolitin serum düzeyinin D vitamini durumunu değerlendirmede en uygun metabolit olduğu düşünülse de bu doğru değildir. 1,25(OH)₂D₃ 'nin (kalsitriol) yarı ömrü 4-6 saattir, dolaşımdaki 1,25 (OH)₂D₃(kalsitriol) düzeyi, 25(OH)D₃ düzeyinden binlerce kat azdır, ayrıca serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri PTH düzeyini değiştirir bu da 1,25 (OH)₂D₃(kalsitriol) düzeyine etki eder, D vitamini eksikliği olsa da düzeyi normal bulunabilir. Plazma 25(OH)D (kalsidiol) vitamini düzeyi hem ciltte sentezlenen hem de barsaktan emilen D vitamini düzeyinin total göstergesidir. Bu metabolit vitamin D durumunun değerlendirilmesi için en iyi parametredir çünkü karaciğerde serum D vitamininden sınırsız olarak sentezlenir aynı zamanda yarı ömrü ortalama 2-3 haftadır ¹⁵¹.

25(OH)D vitamini ölçümünde en sık kullanılan metodlar radyoimmunoassey ve HPLC metodlarıdır. Bu metodlar da uygulanırken doğru sonuçlar elde edilebilmesi için çapraz kalibrasyon ve standardizasyona dikkat edilmelidir ¹⁵². İkinci bir sorun yapılan tek ölçümün bireyin önceki ve gelecekteki D vitamini durumunu yansıtmamasıdır. Çünkü D vitamini mevsim, ev içi ev dışı aktiviteler, güneşli bölgede geçirilen tatil durumuna göre değişiklikler gösterir. Bu nedenle ölçülen spot 25(OH)D düzeyleri D vitamini ilişkili hastalıkları yansıtmada yetersizdir¹⁴⁰.

Literatüre göre D vitamini eksikliği ≤ 20 µg/L, D vitamini yetersizliği 21-29 µg/L, D vitamini yeterliliği ≥ 30 µg/L olarak kabul edilmektedir ^{153,154}. D vitamini düzeyi için üst sınır tartışmalı olsa da D vitamini entoksikasyonu için >150 µg/L D vitamini düzeyine eşlik eden hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve hiperfosfatemi kabul edilmektedir ¹⁴⁰.

2.15 D vitamini eksikliği

D vitamini düzeyini etkileyen faktörler

D vitamini düzeyini etkileyen faktörler; D vitaminin yetersiz sentezi ya da yetersiz alımı ve D vitamini metabolizması bozuklukları ve yetersiz emilimidir ¹⁵⁵. Bu faktörler çeşitli nedenlerle eksikliğe neden olurlar.

Etnik ve genetik nedenler; D vitamini metabolizmasındaki ve fizyolojisindeki farklılıklar, değişik popülasyonların D vitamini ihtiyaçlarını farklı kılmaktadır ¹⁵⁵.

Yaş: Yaş arttıkça ciltteki D vitamini prekürsörü olan 7-dehidrokolesterolün konsantrasyonu azalır. Bu da cildin D vitamini sentezleme kapasitesini azaltır ¹⁵⁵.

Cilt pigmentasyonu; Melanin, 290 nm ve üzerindeki dalga boyuna sahip güneş ışınlarını absorbe ederek epidermal provitamin D3 ile UVB fotonları için yarıdır. UVB fotonlarını etkin olarak emer, prokolekalsiferolün fotosentezini azaltır. Zenciler gibi koyu renk cilde sahip, melanin pigmentasyonu fazla olan insanlarda cildin D vitamini sentezleme yeteneği azdır ¹⁵⁶.

Güneş koruyucular: cilt kanseri, cilt yanıkları gibi güneşin istenmeyen etkilerini önlemekle birlikte ciltteki D vitamini sentezini de etkilemektedir. Cilt koruyucu faktör 8 içeren güneş koruyucular D vitamininin ciltteki sentezini % 95 oranında azaltırken, cilt koruyucu faktör 15 içerenler % 99 azaltır ¹⁵⁷.

Mevsimler, enlem ve günün bazı saatleri: Mevsim ve enlem farklılıkları ciltteki D vitamini sentezini etkiler. Oblik açıyla daha az fotonlar dünyaya ulaşır. Günün bazı saatleri, mevsim ve enlem oblik açığı etkileyen faktörlerdir. 37° üzeri enlemde, kış aylarında dünyaya ulaşan UVB fotonları sayısında belirgin düşme vardır. 37° altında ve ekvatora yakın bölgelerde yıl boyunca ciltte daha fazla D vitamini sentezi vardır. Aynı şekilde sabah erken saatlerde ve öğleden sonra oblik açı nedeniyle yazın bile D vitamini üretimi azdır. Saat 10.00-15.00 arası ciltte D vitamini sentezi için yeterli UVB fotonlarının ulaştığı saatlerdir ¹⁵⁶.

Dışarıda geçirilen süre; D vitamini düzeyini belirleyen temel faktör cildin UVB ışınlarına maruz kalma sıklığı ve süresidir. Yeterli D vitamini sentezi için saat 10.00 ile 15.00 arasında 5-30 dakika (mevsim, enlem, günün belli saatleri ve cilt pigmentasyonuna bağlı olarak) güneş maruziyeti önerilmektedir ¹⁵⁷.

Giyim: Kapalı giyim tarzı UVB ışınlarının cilde ulaşmasını engelleyerek ciltteki D vitamini sentezini azaltır ¹⁶⁵.

Obesite: Artan yağ dokusu D vitamini deposu olarak görev yapacağından D vitamini eksikliği gelişebilir ya da sedanter yaşam şekli evde geçirilen sürenin artmasına bağlı olarak daha az güneş ışığına maruz kalmaya neden olur ¹⁵⁸.

Besinlerle yetersiz D vitamini alınması: Bazı besinlerde doğal olarak D vitamini bulunmakla beraber (somon, uskumru, ringa balığı, balık yağı, sakatat, yumurta sarısı) bazı besinler de D vitamini ile desteklenmiştir. Amerika'da süt, bazı meyve suları, ekmek, yoğurt ve peynir D vitamini açısından zenginleştirilmiştir ¹⁵¹.

Avrupa Birliğinde UVB güneş ışığına maruz kalma düzeyine göre önerilen D vitamini miktarı 0-10 µg/gün'dür. İngiltere'de diyetle önerilen D vitamini miktarı 4-65 yaş için 10 µg/gün olup bu doz özellikle D vitamini eksikliği için risk grubu olanlara örneğin sınırlı güneş maruziyeti olanlara önerilmektedir ¹⁵⁹.

Hava kirliliği: Hava kirliliği de emilebilen UVB fotonu miktarını azalttığı için ciltteki D vitamini sentezini azaltarak D vitamini eksikliğine yol açabilir ¹⁵⁵.

Metabolik hastalıklar: Karaciğer, böbrek, pankreas hastalıkları gibi D vitamini metabolizmasını ve emilimini bozan hastalıklar, sitokrom P-450 indüksiyonu yapan ilaçların kullanımı (fenitoin, fenobarbital) ¹⁵⁵

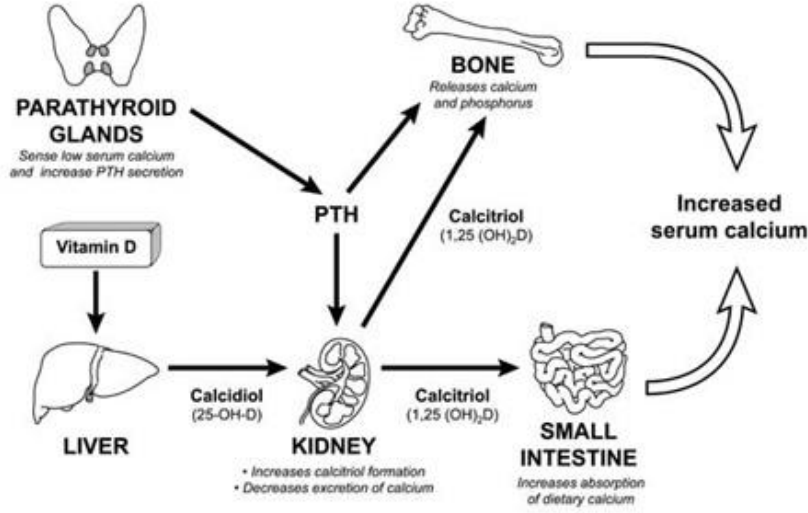
2.16 D vitamini fonksiyonları

1. Kemik metabolizmasına etkileri

Kemik mineralizasyonu için plazma kalsiyum ve fosfor düzeyinin normal sınırlarda olması gerekmektedir. Yetersiz mineralizasyon durumunda çocuklarda rikets, erişkinlerde osteomalazi meydana gelir. D vitamini plazma kalsiyum ve fosfor konsantrasyonunu normal sınırlarda tutmada önemlidir ¹⁴².

Plazma kalsiyum düzeyi düşüklüğü paratiroid bezinde bulunan kalsiyuma duyarlı proteinlerce algılanır. Parathormon salgılanır, parathormon proksimal tübül hücrelerinde 1 alfa hidroksilaz düzeyini artırır ve 1.25 (OH)₂D üretimi artar. D vitamini intestinal kalsiyum emilimini arttıran tek hormondur. İntestinal fosfor emilimini de artırır. İntestinal yolla kalsiyum alınmazsa bile D vitamini kemikte osteoblastları uyarır ve onların reseptör aktive edici nükleer faktör-kbligand üretimini artırır (RANKL). RANKL osteoklastogenezisi uyarır ve osteoklastların kemik rezorpsiyonu etkilerini aktive eder. D vitamini, parathormon ile birlikte böbrek distal renal tübül hücrelerinde kalsiyum emilimini artırır. Parathormon renal proksimal ve distal tübül hücrelerinde fosfor atılımını artırırken, D vitamini fosfor emilimini artırır ¹⁶⁰.

Plazma kalsiyum konsantrasyonu artarsa tiroid bezindeki C hücreleri kalsitonin üretirler. Kalsitonin kemik kalsiyum mobilizasyonunu durdurur. Plazma kalsiyum konsantrasyonu normal sınırlarda ise kalsitonin renal 1 alfa hidroksilazı uyarır ve D vitamininin kalsiyum dışı etkilerinin devamı sağlanmış olur ¹⁶¹.



Şekil 12. D vitamininin kemik metabolizmasına etkisi

2. Kemik metabolizması dışı etkileri

VDR'nün enterositler, osteoblastlar, ve distal renal tübül hücreleri dışında paratiroid bezi, keratinositler, promyelositler, lenfositler, kolon hücreleri, pituitar bez ve over hücrelerinde de saptanması D vitamini fonksiyonlarına yeni bir bakış açısı getirmiştir¹³³.

D vitamini paratiroid bezindeki reseptörleri ile preparatiroid genini kontrol altında tutar ve paratiroid bezi hücrelerinin proliferasyonunu önler. Böbrek yetmezliğinde D vitamini aktif formuna dönüşümü azalır. D vitamininin paratiroid bezindeki supresyon etkisi kalkar ve paratiroid bezi hiperprolifere olur aşırı parathormon sekrete edilmeye başlanır ve sekonder hiperparatiroidizm olur¹⁶².

D vitamini keratinositlerde farklılaşmayı başlatıcı ve proliferasyonu durdurucu etkiler yapar. Bu etkiler epidermal bariyerde önemli olan kornifiye tabakanın oluşumu için önemlidir. D vitamini epitel bariyerinin bir parçası olan lipitin oluşumunu da aktive eder¹⁶³.

Bazı gözlemsel çalışmalarda düşük D vitamini obezite, diabetes ve metabolik sendromla ilişkili bulunmuştur(164). Fakat bu ilişkileri kanıtlayan randomize kontrollü çalışmalar yoktur.

D vitamininin meme, kolorektal ve prostat kanserinde karsinogenezi inhibe ederek olumlu etkileri olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiş olsa da daha başka çalışmalarla desteklenmesi gerektiği ileri sürülmektedir^{165,166}.

D vitamini düşüklüğünün kardiyovasküler hastalıklar açısından artmış risk ile ilişkisi de bazı gözlemsel çalışmalarda gösterilmiştir¹⁶⁷.

3. D vitamininin immun sistem üzerine etkileri

D vitamini ve immun sistem etkileşimi yıllarca çözülmemiş bir alan olarak kalmıştır. İmmun hücrelerde bölgesel 1 alfa hidroksilaz aktivitesinin olduğu anlaşıldıktan sonra bu konu ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bu etkileşimle ilgili bazı sorular kısmen de olsa cevaplanmıştır ^{168,169}.

a) D vitamini ve doğal bağışıklık:

1) Makrofajlar, D vitamini ve katelisin:

Hücrel diferansiyasyon sırasında dendritik hücre ve makrofajlarda VDR ekspresyonunu azalırken 1- α hidroksilaz ekspresyonu artmaktadır. Bu da dendritik hücrenin 1,25(OH)₂D₃'e cevabını önleyerek matür hale gelmesini önler. D vitamini monosit/makrofajların MHC class II, CD40, CD80, CD86 ekspresyonunu azaltma yoluyla antijen sunma ve T hücrelerini uyarma kapasitelerini azaltır. Ayrıca monositlerin inflamatuvar sitokinleri IL-1, IL-6, TNF alfa, IL-8, ve IL-12 ekspresyonunu baskılar böylece tolerojenik dendritik hücrelerin gelişimi desteklenir ^{168,170}. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda toll- benzeri reseptör 2/1 (TLR 2/1) uyarılması sonucu VDR ve 1 alfa hidroksilaz gen ekspresyonunda artış olduğu ve ayrıca TLR 2/1 – 25(OH)₂D₃ (kalsitriol) kombinasyonunun antimikrobiyal protein olan katelisin ekspresyonunda artışa neden olduğu gösterilmiştir. Böylece monosit- makrofaj bakteriyel ve viral öldürme fonksiyonu artmış olur ¹⁷¹.Yapılan son çalışmalarda da in vivo D vitamini desteğinin TLR 2/1 ile uyarılan katelisin ekspresyonunda artışa neden olduğu da gösterilebilmiştir ¹⁷².

Bir diğer antimikrobiyal peptid olan defensin beta 2 de D vitamininin hedefidir ve D vitamini tarafından uyarılır. Monositik ve epitelyal orjinli hücrelerde Nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon bölgesi içeren protein 2 (NOD2) ekspresyonu D vitamini ile uyarılır. 2 paten tanıyıcı reseptördür ve Gram pozitif ve gram negatif organizmalarda bulunan muramil dipeptid (MDP) ile uyarılır. Bu uyarılma nükleer faktör kapa B (NF-kB) 'yi aktive eder. Bu da defensin beta2 gen ekspresyonunu artırır ^{174,175}.

D vitamininin makrofajlardan başka keratinositler, akciğer epitelyal hücreleri, myeloid hücreler, ve plasental trofoblastlarda da antimikrobiyal protein yapımını arttırdığı gösterilmiştir. D vitamini keratinositlerde katelisin, beta defensin 2 ve beta defensin 3'ü ayrıca epidermal lipit sentez enzimlerini artırır, involucrin ve filagrinde de artışa neden olarak epitelyal bariyerin kuvvetlenmesini sağlar ¹⁷⁵. Ayrıca 1,25 (OH)₂D₃ arttığında keratinositlerde TLR2 ve 4 ekspresyonu artar ve patojenlere doğal bağışıklık

cevabı başlatılmış olur ¹⁷⁶. Doğal bağışıklık cevabı oluşuktan sonra D vitamini monosit TLR2 ve 4 ekspresyonunu azaltarak aşırı inflamasyon yanıtını önlemiş olur ¹⁷⁷.

Doğal öldürücü (NK) hücreler doğal bağışıklık yanıtta önemli hücrelerdir. D vitamininin arttırdığı katelisin NK hücrelerin sitotoksik aktivitesi için de önemlidir ¹⁷⁸.

2) Dendritik hücreler ve antijen sunumu:

En iyi bilinen antijen sunucu hücreler dendritik hücrelerdir. Dendritik hücrelerde VDR eksprese edildiği ilk defa 1987 de ortaya konmuştur ¹⁷⁹. 2000'de 1.25(OH)₂D₃'ün monositlerden türeyen dendritik hücrelerde olgunlaşmayı baskıladığı, bu sayede T hücrelerine antijen sunumunu azalttığı ortaya konmuştur. D vitamini etkisiyle MHC class II, kostimulatuvar molekül (CD40, CD80, CD 86) seviyelerinde azalma olur. Bu sayede D vitamini oluşacak immun yanıtı baskılayarak tolerans gelişimini sağlamış olur ^{180,181}.

1.25(OH)₂D₃, dendritik hücre sitokin ve kemokin ekspresyonunu düzenler bunu IL-12 ve IL-23 (Th1 farklılaşmasında önemli sitokinler) ekspresyonunu azaltarak ve IL-10(antiinflamatuvar etkili sitokin) salınımını artırarak yapar ¹⁸².

Dendritik hücrelerde VDR mevcut olmasının yanında makrofajlarda olduğu gibi 1 alfa hidroksilaz da eksprese edilir. 1 alfa hidroksilaz ekspresyonu ve aktivitesi dendritik hücre olgun hale geldikçe artar. VDR ekspresyonu ise olgunluk arttıkça azalır. Bu ters organizasyon organizma için avantajdır. Çünkü olgun dendritik hücrelerin 1.25(OH)₂D₃'e relatif olarak duyarsız olması onların başlangıç T hücre yanıtını oluşturmaları için önemlidir. Bununla beraber olgun hücrelerden yüksek oranda sentez edilen 1.25(OH)₂D₃ olgunlaşmamış dendritik hücrelere etki eder ve dendritik hücrelerin artan şekilde olgunlaşması ve T hücrelerinin aşırı uyarılmasını azaltır ¹⁸³.

Dendritik hücre tiplerinden myeloid dendritik hücreler en etkin antijen sunucu hücrelerdir. Plazmasitoid dendritik hücreler ise daha çok immun toleranstan sorumludur. D vitamininin etkisini myeloid dendritik hücrelerde gösterdiği bilinse de plazmasitoid dendritik hücrelere de lokal sentez edilme yoluyla etkili olması ve tolerojenik cevaba katkıda bulunması olasıdır ¹⁸⁴.

b) D vitamini ve kazanılmış bağışıklık

1) D vitamini ve T hücre fonksiyonları:

İstirahat halindeki T hücreleri VDR'ü ölçülemeyecek kadar az düzeyde eksprese ederler. Antijenik aktivasyon sonrası T hücreleri proliferer olur ve reseptör sayısı artar ¹⁸⁵. Lemire ve arkadaşlarının çalışmasında 1,25(OH)₂D₃'ün Th₁ hücreleri, Th1 ilişkili sitokinleri (IFN_γ, IL-2) ve Th17 ilişkili sitokinleri (IL-17, IL-23) baskıladığı gösterilmiş ve bu bulgu

sonraki çalışmalarla desteklenmiştir¹⁸⁶. D vitamininin Th2 hücreler üzerine etkisi daha az netlik kazanmıştır. Bazı çalışmalar sonunda D vitamininin T hücrelerinde Th₁ yönünden Th₂ yönüne kaymaya neden olduğu sonucuna varılmışken diğer bazı çalışmalarında 1,25(OH)₂D₃'ün hem Th₁ (IFN γ ,IL-2) hem de Th₂ (IL-4) ilişkili sitokinleri baskıladığı sonucuna varılmıştır^{187,188}. Mahon ve arkadaşlarının fare modeli çalışmasında ise D vitamininin Th1 hücrelerden IFN, IL-2 sekresyonunu; Th2 hücrelerden de IL-5 sekresyonunu azalttığı ancak Th2 hücrelerden IL-4 sekresyonunu arttırdığı sonucuna varmışlardır¹⁸⁹.

Bir diğer T hücre alt grubu IL-17 salgılayan Th17 hücrelerdir. Th17 hücreler bazı patojenlerle savaşmada önemli olsa da doku hasarı ve inflamasyon ile de ilişkilidirler¹⁹⁰. Hayvan çalışmalarında 1,25(OH)₂D₃'ün IL-17 ekspresyonunda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. D vitamininin inflamasyon ve otoimmün hastalıklardaki etkisinin Th17 aracılığı ile ortaya çıktığı düşünülmektedir¹⁹¹.

Dördüncü grup CD4+CD25+ T hücreler, düzenleyici T hücreleridir (Treg). 1,25(OH)₂D₃ (kalsitriol), IL10 üreten CD4+CD25+ Treg hücrelerinin oluşumunu uyarır. 1,25(OH)₂D₃ direkt olarak da Treg oluşumunu uyarır aynı zamanda Treg hücrelerden IL-10 üretimini ve TLR-9 ekspresyonunu da artırır. D vitamini eksikliğinde otoimmün hastalık riskinin artışı Treg düzeyinde azalma ile ilişkili bulunmuştur¹⁹².

D vitamininin CD8+ T hücrelerine etkisi konusundaki bilgiler sınırlıdır. Bununla beraber CD8+ T hücrelerde VDR ekspresyonunun fazla olması bu hücrelerin D vitamini için potansiyel hedef olduğunu düşündürmektedir¹⁹³.

D vitamini, T hücrelerine etki ettiği gibi T hücrelerinin özel dokulara yönelmesinde de etkilidir. Çalışmalarda D vitamininin T hücrelerinde kemokin reseptör 10 (CCR10) ekspresyonunu artırarak cilde yönelmesini arttırdığı gösterilmiştir. Buna karşın cilt lenfosit ilişkili antijen (CLA) ekspresyonunu azaltarak lenfosit göçünü azaltır. Bu etkiler sayesinde dengeli immün yanıt elde edilmiş olur¹⁹⁴⁻¹⁹⁶.

2) D vitamini ve B Hücre Fonksiyonları:

Aktif B lenfositlerde VDR eksprese edilir¹⁹⁷. Bazı çalışmalarda D vitamininin B hücre proliferasyonu ve immünglobülin sentezini baskıladığı gösterilmiştir¹⁶⁹. Ancak bu konuda çalışmalar çok kısıtlıdır.

2.17 D vitamini ve enfeksiyon hastalıkları

Çocuklarda yetersiz D vitamini düzeyi ile enfeksiyonlar arasında ilişkiyi gösteren çok çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Organizmanın enfeksiyöz ajanlara ve çevresel tehlike sinyallerine efektif olarak cevabında doğal immünite önemli rol oynamaktadır ¹⁹⁸. Antimikrobiyal peptidler doğal immün cevabın vazgeçilmez bir parçasıdır. Katelisidin, α ve β defensin doğal immün sistemde önemli rolü olan antibakteriyel ve antiviral peptitlerdir. D vitamini antimikrobiyal peptitlerin ekspresyonunu arttırarak enfeksiyonlara karşı savunmaya katkıda bulunur ¹⁹⁹. Wayse ve arkadaşları akut alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) ile hastaneye başvuran çocukları araştırmış, D vitamini eksikliğinin ağır ASYE için risk faktörü olduğunu tesbit etmişlerdir ²⁰⁰.

Sık solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda D vitamini suplemantasyonunun etkisini araştıran çalışmada, antikor eksikliği olan veya yılda 4'den fazla bakteriyel solunum yolu enfeksiyonu geçiren hastalara günlük 4000 IU D vitamini veya plasebo 1 yıl boyunca verilmiştir. D vitamini tedavisi alan grupta enfeksiyon skorları (semptom skorları ve antibiyotik kullanımı) plasebo alan gruba göre belirgin olarak azalmıştır ²⁰¹.

D vitamini yetersizliği ve enfeksiyöz hastalıklara yatkınlık arasındaki ilişkinin en çok irdelendiği grup tüberkülozlu (tbc) hastalardır. D vitamininin makrofaj fagositozunu arttırdığı ve antimikrobiyal peptid katelisidinin üretimini arttırarak tbc basilini öldürdüğü gösterilmiştir ²⁰¹.

2.18 D vitamini ve alerjik hastalıklar

Allerjik hastalıklar ve D vitamini ilişkisi pek çok grup tarafından araştırılmaktadır. D vitamininin alerjik inflamasyon patogenezinde yer alan Th2 aracılı immun yanıt ve Treg hücreler üzerindeki etkileri klinik olarak da araştırılmıştır ²⁰².

Hyponnen ve arkadaşları çalışmalarında; D vitamini düzeyi ile serum IgE düzeyi arasında U şekilli bir ilişki olduğunu, çok yüksek ve çok düşük serum D vitamini seviyelerinde IgE düzeyinde artış olduğunu göstermiş ve D vitamini desteği verildiğinde serum IgE düzeylerinin ve alerjik durumun takip edilmesi gerektiğini vurgulamışlardır ²⁰³.

Atopik dermatit cilt bariyerinin bozulması, ciltte inflamasyonda artış, düşük katelisidin üretimi, mikrobiyal kolonizasyona artmış hassasiyet ile ilişkilidir. Bu durumlardan her biri D vitamininden etkilenir. İmmun sistemi düzenleyici etkileri, antimikrobiyal peptitlerin uyarımı ile enfeksiyonladuyarlılığının azalması etkilerinin yanında D Vitamini keratinositlerde cilt

bariyerinde önemli görevi olan iskelet protein ‘filagrin’ sentezini de uyarır ^{176,204,205}. D vitamini düzeyinin atopik dermatit şiddeti ile de ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur ²⁰⁶⁻²⁰⁸. D vitamini ağır atopik dermatitlerde daha düşük düzeyde bulunmuştur (206). Hafif atopik dermatitli çocuklarda 1 ay boyunca verilen 1000 U/gün D vitamininin, plaseboya göre atopik dermatid skorlarında anlamlı iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir ²⁰⁷. Bir çalışmada ise D vitamini eksikliği olanlarda olmayanlara göre sadece besin allerjisi ile ilişkili atopik dermatit ağırlığının fazla olduğu gösterilmiştir ²²¹. Buna karşın bir çalışmada geç hamilelik döneminde annenin D vitamini düzeyindeki artışın 9 aylıkken atopik dermatit riskini arttırdığı gösterilmiştir ³⁴.

Carlos ve arkadaşlarının çalışmasında Amerika kuzey ve güneyi arasında anafilaksi ilişkili olarak epinefrin otoenjektör (EpiPen) reçete etme oranının anlamlı farklı olduğu gösterilmiş, bu da güneş ışığına maruziyet ve serum D vitamini düzeyi ile ilişkilendirilmiştir ²⁰⁹.

Allerjik rinit ve D vitamini arasındaki ilişkinin incelendiği iki ayrı çalışmada D vitamini düzeyi <20 ve <15µg/Lolanlarda allerjik rinit prevalansının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Cinsiyet, coğrafik bölge ve incelenen mevsime göre düzeltmeler yapıldığında da bu ilişkinin değişmediği görülmüştür ^{210,211}.

Doğum sonrası dönemde infantlarda yüksek ve düşük doz D vitamini suplementasyonunun alerji ile ilişkisi ile ilgili çalışmalar da yapılmıştır. Hayatın ilk yılında verilen D vitamini desteğinin artmış atopi ve allerjik rinit riski ile ilişkili olduğunu öne sürülmüştür ^{11,34}. 6 hafta-24 ay arasında günlük 400 ünite D vitamini suplementasyonu yapılan infanlarda, diyetle alınan ve suplementasyonla edinilen D vitamini miktarı yüksek olanların düşük olanlara göre 6 yaşında astım, allerjik rinit ve/veya atopik dermatit riskinde artış olduğu ortaya konmuştur ³⁵.

Bir diğer çalışmada hayatın ilk yılında D vitamini suplementasyonu yer fıstığı bazlı preparatla yapılanlarda, suda çözünen preparatla yapılanlara göre; 4 yaşında astım, besin aşırı duyarlılığı ve besin ve inhalan alerjenlere duyarlanma riskinde artış olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç yer fıstığı bazlı preparatların içeriğindeki omega 3’e bağlı alerjiden koruyucu etkiye ya da emilimindeki değişikliklerin etkide neden olduğu değişikliğe bağlanmıştır ²¹². Annenin gebelikte diyetle aldığı D vitamininin de 5 yaşında besin alerjenlerine (yumurta, inek sütü, buğday, balık) duyarlılığı azalttığı bir çalışmada gösterilmiştir ²¹³.

2.19 D vitamini ve astım

2.19.1 D vitamininin astım patogenezindeki rolü

Vitamin D'nin astım gibi birçok kronik hastalıkta rol oynadığına dair yeni verilerin elde edilmesi ile birlikte astım ile ilişkisini araştıran yayınlar hız kazanmıştır. D vitamini ve astım patogenezindeki rolü için ileri sürülen olası mekanizmalar şunlardır;

- 1)Antiviral etkiler
- 2)Steroide cevabın arttırılması
- 3)Atopik yanıtın inhibisyonu
- 4)Diğer mekanizmalar

a) Antiviral etkiler:

Viral solunum yolu enfeksiyonları ile hem astım gelişimi, hem de astım atak gelişimi arasında ilişki çalışmalarla gösterilmiştir ^{47,49-51}. Çocuklarda yetersiz D vitamini düzeyi ile solunum yolu enfeksiyonları arasında ilişkiyi gösteren çok çeşitli çalışmalar yapılmıştır ^{200,214}.

Wayse ve arkadaşları akut alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) ile hastaneye başvuran çocukları araştırmış, D vitamini eksikliğinin ağır ASYE için risk faktörü olduğunu tesbit etmişlerdir ²⁰⁰. Bir diğer çalışmada ASYE ile hastaneye başvuran çocuklarda, D vitamini eksikliğinin ağır ASYE için risk faktörü olduğu tesbit edilmiştir ²⁰⁰. Bir kohort çalışmasında, 12 yaş ve üzerindeki 18.883 katılımcıda D vitamini ve solunum yolu enfeksiyonları arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışma verilerine göre, düşük serum 25(OH)D düzeylerinin üst solunum yolu enfeksiyonu riskini arttırdığı bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada serum 25(OH)D düzeylerinin <25 nmol/L olması ile üst solunum yolu enfeksiyonu arasındaki ilişki astımlılarda (OR: 5,67) astımı olmayanlara (OR: 1,24) göre daha güçlü bulunmuştur ³⁴. Kış mevsiminde yapılan 1200 ünite/gün D vitamini supplementasyonu ile nazofarengeal sürüntüde bakılan influenza A insidansında azalma olduğu da bir diğer çalışmada ortaya konmuştur ²¹⁵. Bir diğer çalışmada 284 infant vizing ile hastaneye başvurduğunda değerlendirilmiş ve D vitamini düzeyi düşük olan infantlarda artmış RSV ve rinovirus koenfeksiyonu saptanmıştır ²¹⁶.

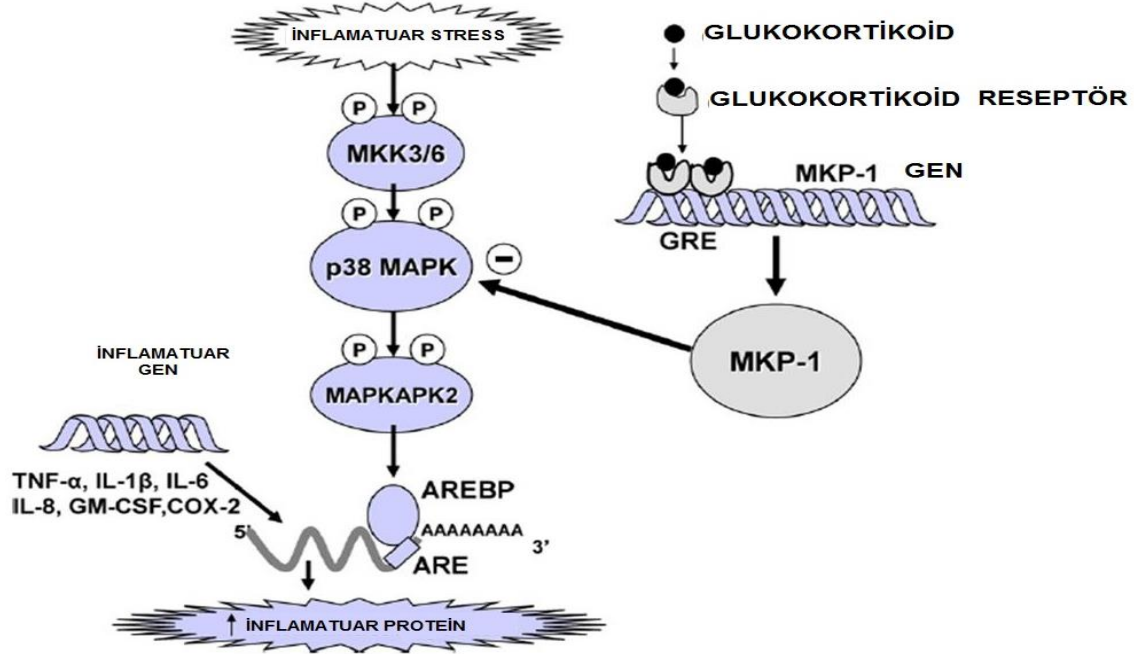
Bu çalışma sonuçları D vitamininin eksikliğinin solunum yolu enfeksiyonlarına eğilimi arttırarak astım gelişimi ve morbiditesine etki edebileceğini düşündürmektedir.

b) Steroide cevabın arttırılması:

Astım patogeneğinde temel mekanizma hava yolu inflamasyonudur ve inhale glukokortikoidlerin de temel tedavi şekli olduğu bilinmektedir. Kesitsel çalışmalarda D vitamini eksikliği steroid kullanımında artma ile ilişkili bulunmuş ve bunun sonucunda steroide cevabın arttırılmasında D vitamininin rolü olabileceği ileri sürülmüştür²¹⁷. Prospektif bir çalışmada astımlı çocuklarda 1 yıl inhale kortikosteroid tedavisi sonrası FEV1 değişiminin D vitamini düzeyi düşük olan grupta normal olan gruba göre anlamlı düşük olduğu gösterilmiştir. Metakolin provokasyon ve bronkodilatör yanıtta gruplar arasında fark görülmemiştir. Bu sonuca göre D vitamininin astımlı hastalarda kortikosteroidlerin antiinflamatuvar fonksiyonunu ve etkinliğini arttırdığı sonucuna varılmıştır²¹⁸.

Glukokortikoid direncinde öne sürülen mekanizmalardan biri Treg hücrelerinin azalmasıdır. D vitamini Treg hücre oluşumunu artırma yoluyla steroid direncinin azalmasına neden olabilir²¹⁹. Ayrıca hücre kültürlerine D vitamini eklenmesinin Treg hücrelerinden glukokortikoidle indüklenen IL-10 salınımını arttırdığı gösterilmiştir²²⁰.

İnflamatuvar stres, mitojen aktive protein kinazı (MAPK), ardından mitojen aktive protein kinaz aktive protein kinaz-2'yi (MAPKAPK2) aktive eder. Sonuçta inflamatuvar proteinleri kodlayan çeşitli mRNA'lar stabilize olur ve inflamatuvar yanıt oluşur (Şekil 13). Glukokortikoidler MAPK fosfatazı aktive etme yoluyla MAPK'ı fosforiller ve aktivitesini azaltır ve böylece inflamasyon baskılanmış olur. D vitamini, MKP-1 aktivitesini artırma yoluyla glukokortikoid etkisini güçlendirir^{219,221}.



Şekil 13. p38 mitojenle aktive protein kinazın steroidlerle inhibisyonu. TNF- α : Tümör nekroz faktör- α , GM-CSF; granülosit makrofaj koloni stimulan faktör, COX-2; siklo-oksijenaz-2, ARE: AU zengin element, AREBP, ARE bağlayıcı protein, p38 MAPK: p38 mitojen aktive protein kinaz, MKP-1: mitojen aktive protein kinaz fosfataz, GRE: glukokortikoid cevaplı element, MAPKAPK2: MAP kinaz aktive protein kinaz-2, MKK3/6: MAP kinaz kinaz 3 ve 6.

239

c) Atopik yanıtın inhibisyonu:

D vitamininin doğal ve kazanılmış bağışıklık üzerine etkileri ile atopik yanıtıninhibisyonu gelişir. Makrofaj, dendritik hücre, T ve B hücrelerinde tolerans gelişimi yönünde etkiler ile Th2 tipi atopik immun yanıt baskılanır²²¹.

d) Diğer mekanizmalar:

-Obezite: D vitamini hem yağ dokusundan etkilenir hem de yağ dokusunu etkiler. D vitamini düzeyi total vücut yağı ile ters koreledir. Yani BMI ile D vitamini düzeyi arasında negatif bir ilişki vardır. Bu durum D vitamininin artmış vücut yağında depolanması ile kısmen açıklanabilir. Buna karşılık, aktif D vitamini yağ dokusundan serbest yağ asitleri mobilizasyonunu artırır ve lipogenez inhibisyonu etkisi ile obezite karşıtı etki de gösterir²²².

D vitamini intrauterin hayatta lipofibroblast farklılaşmasını ve adipogenezini de etkiler. Obezitenin astım morbiditesini kötü yönde etkilemesinin bir nedeni de D vitamini ile ilişkilendirilebilir²²³.

- **Akciğer gelişimine etki:** D vitamini düzeyindeki artış solunum fonksiyonlarında iyileşme ile ilişkili bulunmuştur. Neden sonuç ilişkisinin net kurulması için yapılan bir çalışmada D vitamini eksikliği olan farelerden doğan yavru farelerde somatik büyümede ve histolojik yapıda değişiklik olmaksızın akciğer hacminde azalma olduğu gösterilmiştir ²⁴⁴. Perinatal pulmoner gelişimde tip 2 pnömositlerden salınan surfaktan çok önemlidir. Akciğer hasarına cevapta da tip 2 pnömositlerin proliferasyonu önemli yer tutar. İntraperitoneal olarak verilen D vitamininin perinatal fare modelinde alveoler tip 2 hücre proliferasyonunu uyardığı ve apoptozisini inhibe ettiği gösterilmiştir. D vitamininin alveoler tip 2 hücre DNA sentezini ve surfaktan üretiminde uyardığı da gösterilmiştir ²²⁵. Bu çalışmalarda da gösterildiği gibi D vitamini akciğer gelişimi açısından kritik öneme sahiptir.

- **Astma hassasiyet genlerine etki:** D vitamini hastalığa duyarlılık genlerinin ekspresyonunu düzenleyerek astımı etkileyebilir. Kalsitriol uyarımı sonucu 2500-3000 genin ekspresyonunun etkilendiği gösterilmiştir ²²⁶. Bu genlerden IL17RB (IL-17E'nin reseptörüdür ve Th2 tip yanıtın oluşmasında etkilidir) astımlı çocuklarda total IgE ile ilişkili bulunmuştur. Timik stromal lenfopoetin (TSLP) uyarımı sonucu dendritik hücrelerden salınan ve Th2 yönünde yanıtı neden olan OX40L kostimulatuvarının gen ekspresyonunda da D vitamini etkisi ile azalma olduğu gösterilmiştir ²²⁷.

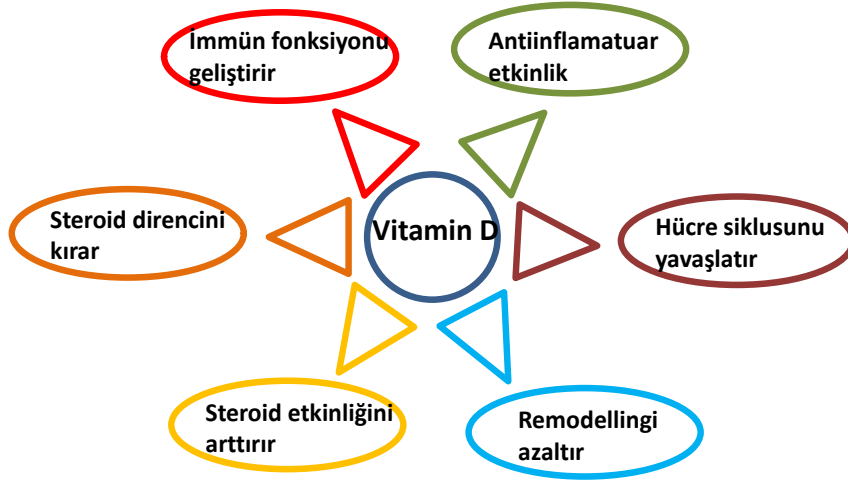
2.19.2 D vitamininin havayolu yeniden yapılanması (remodelling) üzerindeki etkileri:

Astım patogenezinin temeli inflamasyon olsa da hava yolunda olan yapısal değişiklikler (remodelling) hastalık şiddet, morbidite ve mortalitesi üzerinde çok önemli etkilere sahiptir. Remodelling; bazal membranda kalınlaşma, subepitelyal fibrozis, düz kas kitlesinde artış, yeni vasküler yapılar ve sinir yapılarının oluşması ve goblet hücre hiperplazisi ile karakterizedir ¹.

Astımlı hava yollarında düz kasların kitlesinde artış bu hücrelerin bölünme sayısında artma ve apoptozunda azalma ile olur. Kalsitriolün havayolu remodelling sürecinin bir parçası olan düz kas hücrelerinde proliferasyonu, hücre döngüsü ilerleyişini baskılama yoluyla azalttığı ve kas ilişkili remodellingi baskıladığı gösterilmiştir ²²⁸.

Matrix metalloproteinazları (MMP) hava yollarında kollajen yıkımından sorumludur. Astımlı hava yollarında MMP sentezi artar, ekstrasellüler matrix proteinlerinin üretim ve degradasyonunda dengesizlik olur ve bu da profibrotik süreç yaratır. Bu durum remodellingin bir parçası olan subepitelyal fibrozise neden olur ²²⁹. MMP'ları anjiogenezis oluşumunda da

etkilidirler. Bir çalışmada VDR'ü çıkarılmış farelerde MMP2, MMP9, MMP12 düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir. Bu da D vitamini eksikliğinin remodelling sürecindeki fibrozisi arttırabileceğine işaret etmektedir²³⁰.



Şekil 14. D vitamininin astım patogenezindeki rolü²³¹

2.20 D vitamininin astımda rolü- Klinik yansımalar

Hamilelik dönemi, genlerin aktive edildiği veya sessiz hale getirildiği bir dönem olarak bilinmektedir²³². Bu erken yaşamda maruz kalınan durumlar klinik şekillenme üzerinde etkilidir. Çocukluk çağında astım gelişme riskini enfeksiyonlar, annenin sigara içimi gibi intrauterin olaylar etkileyebilir. Bunlar fetusta epigenetik değişikliklere neden olurlar²³³.

Prenatal dönemdeki D vitamini durumunun etkilerini araştıran bazı prospektif çalışmalarda hamilelikte yüksek D vitamini alımı ve anne kanında yüksek D vitamini düzeyinin çocukluk çağında astım, vizing ve alerji riskinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir^{234,235}. Bu çalışmaların kısıtlılığı takip süresinin kısa olması ve çocukların önemli miktarının takipten çıkmasıdır. Bunun yanında diğer bazı çalışmalarda da hamilelikte yüksek D vitamini alımı astım riskinde artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir^{226,227}. Maternal D vitamini düzeyinin çocukluk çağındaki vizingle ilişkisinin olmadığını söyleyen çalışmalar da mevcuttur²³⁶. Finlandiyada 1669 annede ve çocuğu ile yapılan çalışmada hamilelikte diyetle ve supplementlerle alınan D vitamini arttıkça 5 yaşında astım ve alerjik rinit riskinde azalma

olduğu gösterilmiştir²³⁷. Buna karşın bir çalışmada geç hamilelik döneminde annenin D vitamini düzeyindeki artışın 9 yaşında astım riskinde artış ile ilişkisi olduğunu gösteren çalışma da mevcuttur ama bu çalışmada astım gelişimini etkileyebilecek diğer faktörlerin etkisi dışlanmamıştır³⁴. 14541 gebe ile yapılan çalışmada gebeliğin herhangi bir döneminde bakılan D vitamini düzeyinin 7.5 yaşında vizing, astım, atopi ile ve 7 yaşında IgE düzeyi, solunum fonksiyonları ve bronş aşırı duyarlılığı ile ilişkisi bulunmamıştır²³⁸.

922 yenidoğan ile yapılan kohort çalışmasında alınan kord kanındaki D vitamini seviyesindeki artış ile hayatın ilk 3 ayında solunum yolu enfeksiyonu, 15 ay, 3 yaş ve 5 yaşında vizing gelişimi riskinin azaldığı gösterilmiştir. Buna karşın 5 yaşında doktor tanıli astım riskinde değişikliğe yol açmadığı da vurgulanmıştır²³⁹. Hyponnen ve arkadaşlarının çalışmasında da hayatın ilk yılında günde 2000 ünite D vitamini suplementasyonunun 31 yaşında atopi, alerjik rinit ve veya astım riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Erken dönemde suplementasyonun hayatın geç dönemlerindeki immün dengeyi etkilediği sonucuna varılmıştır¹¹. İnfant dönemindeki suplementasyon çalışmalarında, prenatal dönemde annenin D vitamini düzeyinin değerlendirilmemiş olması, bu çalışmaların kısıtlılığı olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Tüm bu çalışma sonuçlarında farklılıklar mevcuttur. Bu farklı sonuçlar D vitaminine maruz kalınma veya eksiklik zamanının klinik sonuçlarda değişiklik yaratabileceği sonucunu düşündürmektedir²⁴⁰.

2.21 D vitamini ve astım morbiditesi ilişkisi

Astım kontrolü, astımla ilişkili morbidite ve D vitamini ilişkisi ile ilgili pek çok çalışma mevcuttur. Brehm ve arkadaşlarının 6-14 yaş arasında astımlı çocuklarla yaptığı çalışmada serum D vitamini düzeyi total IgE düzeyi, mutlak eozinofil sayısı, ev tozu spesifik Ig E, ev tozu prik test reaktivite boyutu, hava yolu aşırı duyarlılığı ile ters ilişkili olarak bulunmuştur. Ayrıca D vitamini düzeyindeki artış önceki yıl içinde hastaneye yatış riskinde azalma ile ilişkili bulunmuştur²⁴¹. Aynı çalışma grubunun 1024 hafif-orta persistan astımlı çocukta yaptıkları longitudinal çalışmada serum D vitamini düzeyi <30 ng/ml olanlarda 4 yıl takip boyunca ağır astım atağı riskinin arttığı gösterilmiştir²⁴².

Kesitsel bir çalışmada D vitamini düzeyi astım kontrol parametreleri (Astım kontrol test, total IgE düzeyi, eozinofil düzeyi) ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Aynı zamanda GINA kriterlerine göre kontrollü ve kısmi kontrollü astımlılarda ortalama serum D vitamini düzeyleri anlamlı olarak farklı bulunmuştur²⁴³. Serum D vitamini düzeyi arttıkça alınan günlük

kümülatif steroid dozunun azaldığını gösteren çalışmalar vardır. Bu durum düşük serum D vitamini düzeyinin astım ağırlığını arttırmasıyla olduğu kadar, D vitamininin glukokortikoid yolaklarına etkisi ile de açıklanabilir²¹⁷.

54 persistan astımlı erişkinle yapılan çalışmada da yüksek serum D vitamini düzeyi akciğer fonksiyon testi değerlerinde yükselme, azalmış havayolu aşırı duyarlılığı, invitro glukokortikoid ile muamele sonrası artmış MKP-1 ekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur²⁴⁴.

Bu çalışmaların aksine Tayland'da 125 astımlı çocuk ile yapılan kesitsel çalışmada D vitamini düzeyi ortalaması kontrollü, kısmi kontrollü ve kontrolsüz astımı olan gruplarda farklı bulunmamıştır. Serum D vitamini düzeyi ile akciğer fonksiyonları arasında da anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Bu çalışma sonuçlarında anlamlılık bulunmaması diğer çalışmalara göre D vitamini eksikliği ve yetersizliği olan hasta sayısının az olması ve çalışmanın kesitsel karakterde olması ile ilişkilendirilmiştir²⁴⁵.

Erişkin astımlılarla yapılan kesitsel bir diğer çalışmada astım grubu ve kontrol grubu arasında D vitamini düzeyi açısından fark bulunmamakla birlikte GINA kriterlerine göre ağır persistan ve/veya kontrolsüz astımlıların %75'inde D vitamini düzeyi <30 µg/L olarak görülmüştür. D vitamini <30 µg/L olanlarda >30 µg/L olanlara göre balgam eozinofilisi varlığı ve miktarı, exhale NO düzeyi fazla; FEV1 değeri daha düşük olarak bulunmuştur. Yine D vitamini düzeyi FEV1 değeri ile doğru, BMI ile ters korele bulunmuştur. D vitamini düzeyi ile IL-10 düzeyi arasında korelasyon bulunmamıştır²⁴⁶.

Ortalama 9,8 ±1.1 yaşında bakılan 25 (OH)D2 vitamini ve 25 (OH)D3 vitamini düzeylerinin ortalama 15.5 ±0.29 yaşta solunum fonksiyonları, fleksural dermatit, astım ve vizing oluşumuna etkisini inceleyen bir çalışmada yüksek 25(OH)D2 düzeyindeki artış fleksural dermatit ve vizing riskini azaltırken yüksek 25(OH)D3 düzeyinin ise fleksural dermatit ve vizing riskini arttırdığı gösterilmiştir. 25(OH)D2 düzeyi FEV1 ve FVC ile pozitif ilişkili bulunmuş, 25(OH)D3 düzeyi ile solunum fonksiyon testi sonuçları arasında ilişki bulunmamıştır. Bu çalışmada dolaşımdaki D vitamini düzeyinin %80-90'ını oluşturan 25(OH)D3 düzeyinin kesitsel çalışmalarda astım ile ilişkisinin sonuçlarının ters nedensellik nedeniyle elde edilmiş olabileceği, UV-B etkisi, diyet gibi faktörlerden daha az etkilenen 25(OH)D2 düzeyinin çalışmalarda ele alınması gerekliliği vurgulanmıştır²⁴⁷.

Astım ataklarında D vitamininin rolü üzerinde de yapılan çalışmalar mevcuttur. D vitamininin doğal ve kazanılmış bağışıklık üzerine etkileri ile çoğunlukla solunum yolu enfeksiyonları ile tetiklenen astım ataklarını önlemede etkili olduğu düşünülmektedir²⁴⁸.

D vitamini antimikrobiyal protein üretimini artırır böylece antiviral defansta etkinliği artırır. Brehm ve arkadaşlarının çalışmasında 1024 hafif orta persistan astımlı çocuk 4 yıl boyunca takip edilmiş, çalışma başında alınan D vitamini düzeyi <30 µg/L olanların, >30 µg/L olanlara göre ağır astım atak riskinde artış olduğu gösterilmiştir²⁴². Brehm ve arkadaşlarının Porto Ricolu çocuklarda D Vitamini eksikliği ve ağır astım atakları arasındaki ilişkiyi incelediği çalışmasında da D vitamini eksikliğin etnik durum, atopi ve dışarıda geçirilen süreden bağımsız olarak önceki yılda geçirilen ağır atak riskinde artış ile ilişkisi gösterilmiştir²⁴⁹.

2.22 Astım ve D vitamini metabolizmasındaki genler

Astım heterojen bir hastalıktır ve gelişiminde çevresel etkenlerin yanında pek çok gen polimorfizmi ilişkilendirilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda 2q, 5q,6p,11q kromozom bölgeleri ile tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) astımla ilişkili bulunmuştur. VDR'ü de 12 q kromozomunda yerleşimlidir. Bu bölge de diğer astım ve alerji ilişkili fenotiplerle ilişkilendirilen bir bölgedir²⁵⁰.

Son yıllarda D vitamininin astımdaki rolü üzerine yapılan bazı çalışmalarda D vitamini yolağındaki genlerin de astımla ilişkisi değerlendirilmiştir. Bazı gen polimorfizmleri astımlılarda sağlıklılara göre fazla bulunmuş, bazı gen polimorfizmlerinin astım kontrolü ile ilişkisi, bazı gen polimorfizmlerinin de D vitamini düzeyi ile ilişkili olduğu görülmüştür²⁵¹⁻²⁵³.

Yohan Bosse ve arkadaşlarının çalışmasında 388 aileden 1064 birey D vitamini yolağı genlerinde tek gen polimorfizmi açısından değerlendirilmiş IL-10, IL1RL1, CD28, CYP2R1, CYP24A1 genlerinde bir ya da birden fazla tek nükleotid polimorfizminin allel frekansı açısından değerlendirildiğinde astım grubunda kontrol grubuna göre anlamlı fazla olduğu görülmüştür. IL1RL1, CD86, CYP24A1genlerindeki tek nükleotid polimorfizmlerinin de yine allel frekansları açısından değerlendirildiğinde atopi mevcudiyeti olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olduğu görülmüştür. Bu sonuçlarla D vitamini yolağındaki çeşitli genlerin astım ve atopi ile orta derecede ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır²⁵⁴.

Çin'de yapılan bir çalışmada, 101 astımlı hasta ve 206 kontrol grubunda VDR geninde Fok I ve Bsm I polimorfizmleri ile astım arasındaki ilişki araştırılmış ancak ne genotip ne de allel frekansları açısından astımlı grup ile kontrol grubu arasında fark saptanmamıştır. Bu durum etnik kökenin polimorfizmlerin hastalığa hassasiyeti arttırmadaki etkisinin farklı olabileceği şeklinde açıklanmıştır²⁵⁵.

Bir diğer çalışmada 51 astımlı ve 33 sağlıklı kontrol VDR ve VDBP (GC) gen polimorfizmleri açısından incelenmiştir. GC rs2282679 ve VDR rs2228570 bölgeleri için hem genotip bazında hem de allel bazındaki tek nükleotid polimorfizmlerinin astım gelişimine hassasiyeti attırđı gösterilmiştir. Astım kontrol düzeylerini kontrollü, kısmi kontrollü ve kontrolsüz olarak ayırdıklarında GC geninin ilgili bölgesindeki GT+TT genotipinin GG genotipine göre kontrollü astım grubunda fazla olduğu grlmştir. VDR geninin ilgili bölgesinde Ff genotipinde FF genotipine göre D vitamini düzeyinin düşük olduğu grlmştir. VDR geni tek gen polimorfizminin astım kontrolü ile ilişkisi saptanmamıřtır²⁵⁶.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran 7-17 yaş grubu, akar duyarlılığı ve son 3 ay boyunca intermittan ve hafif persistan astımı olan 30 çocuk ve genetik analizler için 30 sağlıklı kontrol çalışmaya alınmıştır. Çalışmanın amacı ve yapılacak işlemler hem çocuklara hem de ailelerine anlatılmış, sözlü ve yazılı onamları alınmıştır. Çalışma için Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden etik kurul onayı alınmıştır.

Astımlı hastalar 1 yıl süreyle izleme alındı. Her mevsimde bir örnekleme ve değerlendirme yapmak amacıyla 3 ayda bir kez toplam 4 kez anket, solunum fonksiyon testleri ve kan örneklemesine çağırıldı. Çocukların demografik bilgileri, hastaların astım semptomlarının süre ve özellikleri, astım tedavisi için almakta oldukları ilaçlar, son 3 aydaki astım kontrol düzeyi ve şiddeti, son 3 ayda geçirdiği atak sayısı, astım semptomları nedeniyle hastaneye başvuru sayısı, D vitamini düzeyini etkileyen faktörler (dışarıda geçirilen süre, giyinme, güneş koruyucu kullanımı, diyetle alınan günlük D vitamini miktarı, cilt rengi) açısından anket uygulanmıştır. Tüm çocukların ayrıntılı öyküleri alınıp fizik muayeneleri yapılmıştır. Her kontrolde son 1 aydaki durumlarına göre astım kontrol testleri doldurulmuş ve toplam puan hesaplanmıştır.

Her kontrolde solunum fonksiyonlarını değerlendirmek için spirometri uygulanmıştır, aynı zamanda metakolin ile bronş provokasyon testi uygulanmıştır. Ayrıca çocuklardan alerji belirteçleri (mutlak eozinofil sayısı ve total IgE), 25(OH)vitaminD3 düzeyi, D vitamini bağlayıcı protein (VDBP) düzeyi, düzenleyici T lenfositler ve sitokin düzeylerinin çalışılması amacıyla 15 cc periferikvenöz kan örneği her mevsimde birer kez olmak üzere 4 kez alınmıştır.

1. Çalışma Grubunun Tanımlanması

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- 1- Hastaların astım tanısı olmalı
- 2- 7- 17 yaş grubunda olmalı
- 3- İntermittan veya hafif persistan astımı olması
- 4- Hastaların sadece akar duyarlılığının olması

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

- 1- Kronik bir akciğer hastalığının olması
- 2- Serum D vitamini düzeyini etkileyecek hastalık ya da durumunun olması (karaciğer, böbrek hastalığı, malabsorbsiyon)
- 3- Serum D vitamini düzeyini etkileyecek ilaçların kullanılması (sistemik steroid, antiepileptik ilaç kullanımı gibi)
- 4- D vitamini preparatı kullanması

Astım tanısı Global Initiative for Asthma (GINA) Rehberine göre konulmuştur ¹.

Polikliniğe başvuran astımlı hastaların son 3 aydır mevcut belirti ve/veya bulgularına göre astım ağırlığı sınıflandırılmıştır. GINA Rehberi'ne göre intermittan veya hafif persistan astım tanısı koyulan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

İntermittan astım: Son üç aydır haftada birden az gündüz semptomu, ayda iki veya daha az gece semptomu olan, PEF veya FEV1 değeri %80 ve üzerinde, PEF değişkenliği %20'nin altında olan, ataklar arasında asemptomatik ve PEF değeri normal olan hastalar.

Hafif persistan astım; En az son üç aydır semptomları haftada birden fazla, ancak günde birden az oluyor, günlük aktiviteyi ve uykuyu etkiliyorsa, kronik semptomlar nedeniyle hastanın haftada birkaç gün bronkodilatör ilaç gereksinimi oluyorsa, noktürnal semptomlar ayda ikiden fazla oluyorsa ve PEF değerleri % 80'nin üzerinde, ancak günlük PEF değişkenliği % 20-30 arasında olan hastalar.

2. Hastalara Anket Formu Uygulanması:

Hastalara ebeveynlerinden de ayrıntılı bir öykü alınarak her mevsimde bir kez olmak üzere son 3 aydaki bilgileri içerecek şekilde anket formu uygulanmıştır. Hastaların demografik bilgileri, astım semptomlarının süre ve özellikleri, astım tedavisi için almakta oldukları ilaçlar, astım kontrol düzeyi ve şiddeti, geçirdiği atak sayısı sorgulanmıştır.

Serum D vitamini düzeyini etkileyen faktörler açısından;

1-) Diyetle alınan günlük D vitamini düzeyini hesaplamak için D vitamini içeren gıdaların tüketimi

2-) Ciltte D vitamini sentezini etkileyen faktörler olarak günlük güneşe maruziyet süreleri, cilt rengi, giyim tarzları

3-) D vitamini düzeyini etkileyecek ilaç ve güneş koruyucu kullanıp kullanmadıkları sorgulanmıştır.

a- Diyetle Alınan Günlük D vitamini miktarının Hesaplanması:

Hastaların D vitamini içeren besinleri ne kadar sıklıkta tükettiği ve miktarı sorgulanmıştır. Diyetle alınan günlük D vitamini miktarını hesaplamak için 3 hafta içi günü ve 1 hafta sonu günü değerlendirilip ortalaması alınmıştır. D vitamini içeren besinler ve içerdikleri D vitamini düzeyi Tablo 4’te gösterilmiştir.

Tablo 4. Besinlerin D vitamini içerikleri

Besin	D Vitamini($\mu\text{g}/100\text{ g}$)
Somon Balığı	12,4
Levrek	24,6
Morina Balığı	7,0
Yılan Balığı	25,6
Tuna Balığı	7,2
Yumurta	2,8
Yumurta sarısı	7,8
Karaciğer	0,8
Tereyağı	0,3

b- Günlük Güneşe Maruziyet Süresinin Sınıflandırılması

Hastaların günlük güneşe maruz kalma süreleri sorgulanmıştır. Son 1 ayda çocuklar ortalama günlük güneşe maruziyet süresine göre şu şekilde gruplandırılmıştır;

- 1- Günlük 1 saatten az güneşe maruz kalanlar
- 2- Günlük 1 saat ile 2 saat arası güneşe maruz kalanlar
- 3- Günlük 2 saatten fazla olarak güneşe maruz kalanlar

c- Hastaların Cilt Renginin Belirlenmesi:

Hastaların cilt rengi açık tenli ve esmer tenli olmak üzere gruplandırılmıştır.

d- Giyim tarzları:

Hastaların giyim tarzı açık ve kapalı giyim tarzı olarak gruplanmıştır

e- Vücut Kitle İndeksinin Hesaplanması:

Hastaların boy ve ağırlık ölçümleri yapıldıktan sonra ağırlığın (kg) boyun karesine (m²) oranı olarak dört mevsimde ayrı ayrı hesaplanmıştır.

f- Hastaların İnhal Steroid Profilaksisi Kullanımının Sorgulanması:

Hastalar inhale steroid kullanıp kullanmamasına göre gruplandırılmıştır.

3. Astım Kontrol Testi: Hastalara üç ayda bir astım kontrol testi uygulanmıştır.

Astım kontrol testi 7 sorudan oluşan ilk 4 soru hasta, kalan 3 soru ebeveynler tarafından doldurulan bir testtir^{102,104}.

Sorular;

-Bugün astımın nasıl?

-Koşarken, egzersiz veya spor yaparken astım seni ne kadar rahatsız ediyor?

-Astımın nedeniyle öksürür müsün?

-Astımın nedeniyle geceleri uyanır mısın?

sorularına 0-3 arası puan hasta tarafından verilir.

-Son 4 hafta boyunca, çocuğunuz kaç gün gündüzleri astım belirtilerinden herhangi birini yaşadı?

-Son 4 hafta boyunca , çocuğunuz kaç gün astım yüzünden gündüzleri hırıltılı soludu?

-Son 4 hafta boyunca çocuğunuz kaç gün astım yüzünden geceleri uyandı?

sorularına 0-5 arası puan ebeveynler tarafından verilir.

Astım kontrol testinden alınabilecek en az puan 0, en fazla puan 27'dir.

Astım kontrol testi puanı ≤ 19 olması kontrolsüz astım göstergesi olarak ele alınmıştır ¹⁰⁵.

4. Spirometri uygulaması:

Astımlı hastalara Amerikan Toraks Derneği ve Avrupa Solunum Derneği kriterlerine uygun olarak Jeager (Germany) marka spirometre cihazı ile solunum fonksiyon testi uygulanmıştır. Tüm hastalarda FVC, FEV1, FEV1/FVC, PEF, MMEF ve reverzibilite parametreleri değerlendirilmiştir. Bronkodilatör sonrası spirometrik değerler 2 puf salbutamol (her puf 100 µg içermektedir) uygulanmasından 15 dakika sonra elde edilmiştir. Reverzibilite; FEV1 değerinin bronkodilatör öncesi saptanan değere göre $\geq 12\%$ veya ≥ 200 ml artış göstermesi olarak tanımlanmıştır. Tüm parametrelerin mutlak değerleri ve spirometri cihazı tarafından otomatik olarak hesaplanan beklenen değere göre yüzde değerleri kaydedilmiştir.

5. Metakolin provokasyon testi:

Metakolin provokasyon testi tidal volümde 2 dakika inhalasyon tekniği ile uygulanmıştır. Metakolin sulandırılması için %0.9 NaCl kullanılmıştır. Bazal spirometri uygulanmasının ardından sırasıyla %0.9 NaCl, 0.0625 mg/mL, 0.125 mg/mL, 0.250 mg/mL, 0.5 mg/mL, 1 mg/mL, 2 mg/mL, 4 mg/mL, 8 mg/mL, 16 mg/mL konsantrasyonlarda metakolin 2 dakika tidal solunumla hastalara inhale ettirildikten 90 saniye sonra üçer kez spirometri uygulanmış ve üç spirometri değerinin ortalaması alınmıştır. Herhangi bir konsantrasyonda metakolin inhalasyonu ile, bazal FEV1 değerine göre %20 veya daha fazla düşme görüldüğü anda test sonlandırılmış ve hastaya 3 doz salbutamol inhalasyon şeklinde verilmiştir. Testin sonlandırıldığı metakolin konsantrasyonu provokatif konsantrasyon (PC20) olarak kaydedilmiştir. 16 mg/mL konsantrasyonda metakolin ile bazal FEV1 değerine göre %20 veya daha fazla düşme olmayan hastalarda test negatif olarak kabul edilmiştir.

6. Kan Örneklerinin Çalışılması:

a. Kan Mutlak Eozinofil Sayısının ölçümü:

Hastalardan alınan venöz kan örnekleri EDTA'lı tüplere 2 cc konularak tam kan sayımı ölçümü yapılmıştır. Akım sitometre yöntemi ile (Sysmex XT 2000i cihazı) elde edilen tam kan sayımında belirlenen eozinofil yüzdesi, beyaz küre sayısı ile çarpılarak mm³ deki eozinofil sayısı hesaplanmıştır (otomatik sayılan eozinofil sayısı).

b. Serum Total IgE düzeyi ölçümü:

Serum Total IgE düzeyleri nefelometrik yöntem ile (BNProSpec cihazı, Siemens) çalışıldı ve sonuçlar IU/ml olarak ifade edilmiştir.

c. Serum D Vitamini düzeyi ölçümü:

Katılımcılardan alınan venöz kan örnekleri EDTA'lı tüplere 2 cc konularak 5000 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra ayrılan plasma örnekleri -20 derecede saklanmıştır. Örnekler Chromsystems - Agilent 1100 cihazında yüksek basınçlı sıvı kromatografi (HPLC) yöntemi ile çalışılmıştır.

Serum 25(OH)D3 düzeyinin değerlendirilmesi;

≤20 µg/L D vitamini eksikliği,

21-29 µg/L D vitamini yetersizliği,

≥30 µg/L D vitamini yeterli olarak kabul edilmiştir.

d. Serum Vitamin D Bağlayıcı Protein düzeyi ölçümü:

Serum vitamin D bağlayıcı protein düzeyi Elisa yöntemiyle (DSX System cihazı, Siemens marka, USA) Enzyme ImmunoAssay kit kullanılarak çalışılmıştır ve sonuçlar mg/dL olarak ifade edilmiştir.

e. Sitokin Düzeylerinin Çalışılması:

Kanda Th1, Th2 ve Treg tipi sitokinler Elisa yöntemiyle (DSX System cihazı, Siemens marka, USA) çalışılmıştır.

Th1 immün sisteme ait sitokinlerden IL-2, DIAsource IL-2-EASIA kit kullanılarak çalışılmıştır ve sonuçlar U/mL olarak ifade edilmiştir. IL-12 düzeyi DIAsource IL-12-EASIA kit kullanılarak çalışılmıştır ve sonuçlar pg/mL olarak belirtilmiştir. IFN- γ düzeyi ise DIAsourceIFN- γ -EASIA kit kullanılarak çalışılmıştır ve sonuçlar IU/mL olarak ifade edilmiştir.

Th2 immün sisteme ait sitokinlerden IL-4, DIAsource IL-4-EASIA kit kullanılarak çalışılmıştır ve sonuçlar pg/mL olarak belirtilmiştir. IL-13 düzeyi ise RayBio Human IL-13 ELISA kit kullanılarak çalışılmıştır ve sonuçlar pg/mL olarak ifade edilmiştir.

Treg immün sisteme ait sitokinlerden TGF- β , RayBio Human TGF- β ELISA kit kullanılarak çalışılmıştır ve sonuçlar ng/mL olarak ifade edilmiştir. IL-10 düzeyi ise DIAsource IL-10-EASIA kit kullanılarak çalışılmıştır ve sonuçlar pg/mL olarak belirtilmiştir.

f. Akım Sitometrik İmmün Hücre Çalışması

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubuna ait bireylerin periferik venöz kanları BD (BectonDickinson) Vacutainer CPT™ (4 mL) sodyum sitratlıfikollü tüplere alınarak analizler aynı gün içerisinde Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında BD FacsCalibur akım sitometri cihazında gerçekleştirilmiştir.

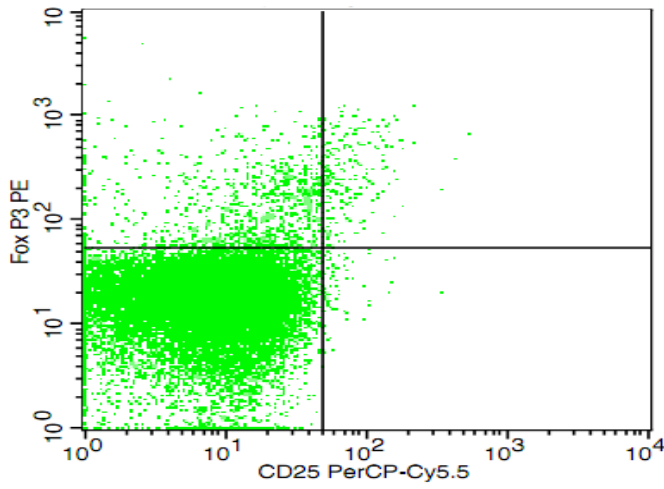
Periferik kandaki CD4, CD8, CD25, FoxP3 pozitif hücre sayıları çalışılmıştır. Treg hücreler, CD4+CD25+FOXP3+ yüzde değer ve mutlak sayısal değer olarak saptanmıştır.

Periferik Kan Mononükleer Hücre İzolasyonu

Fikollü tüplere alınan kan örneklerinin örnek tüpünün içerisindeki antikoagulan maddeyle (sodyum sitrat) yeterince temas edebilmesi için kan alınır alınmaz 8-10 defa alt üst edilerek karıştırılmıştır. Fikol; kanı bileşenlerine (eritrosit ve lökositleri) ayırmak için kullanılır. Fikollü tüpe alınan kan örneği 3000 rpm'de 30 dakika santrifüj edilmiştir. Dansite gradient santrifüj temel prensibine dayanan bu yöntemle tüpün üstünde kalan plazma tabakası tüpten uzaklaştırılıp ardından ayırma jelinin üzerindeki beyaz renkli mononükleer hücre tabakası pipet yardımıyla alınarak falkon tüpüne ayrılmıştır. Akım sitometrik analiz öncesi hücre sayısı 10 milyon/ml olacak şekilde BD Pharmingen Stain Buffer (FBS) ile dilüe edilmiştir.

Akım Sitometrik Değerlendirme

Örnekler monoklonal antikorlarla boyama işlemi gerçekleştirildikten sonra akım sitometrik analiz BD Cell Quest programında gerçekleştirilmiştir. CD4 ve CD8 yüzdeleri için lenfosit kapısında 10.000 hücre sayımı gerçekleştirilmiştir. CD4+ CD25+ Foxp3+ hücre yüzdeleri için CD4 kapısında 25.000 hücre sayımı gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar yüzde olarak ve mutlak sayısal değer olarak verilmiştir (Şekil 15).



Quad	Events	% Gated	% Total
UL	1006	3.95	1.10
UR	237	0.93	0.26
LL	24145	94.83	26.39
LR	73	0.29	0.08

Şekil 15. Sağ üst zon, CD4+CD25+FOXP3+ Düzenleyici T hücrelerin yüzdesini göstermektedir (% 0.93).

7. Genetik Analizler:

Genetik analizler için 30 astımlı hasta ve 30 kontrol grubu değerlendirilmiştir.

Sağlıklı kontrol; Atopi ve astım öyküsü olmayan, kronik akciğer hastalığı veya sistemik hastalığı bulunmayan, son 1 ay içinde geçirilmiş viral enfeksiyon öyküsü olmayan ve karın ağrısı, üfürüm, çarpıntı, psikiyatrik nedenlerle genel çocuk polikliniğine başvuran

hastalar arasından seçilmiştir. Genetik analizler Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bölümünde yapılmıştır.

a. Genetik analizde kullanılan kimyasal maddeler

Primerler, Taq DNA Polimeraz (Fermentas, EP0402), Kesim enzimleri (VDR1 için *FokI* (Fermentas, #FD2144), VDR2 için *BsmI* (Fermentas, #ER0961), VDR3 için *TaqI* (Fermentas, #ER0671), VDR4 için *ApaI* (Fermentas, #ER1411), GC için *HaeIII* (Fermentas, #ER0151), CYP2R1 için *BseGI* (Fermentas, #ER0878), CYP27B1 için *PfeI* (Fermentas, #ER1781), CYP27A1 için *BseGI* (Fermentas, #ER0871), CYP24A1 için *Bgl II* (Fermentas, #ER0081), 25 mM MgCl₂ (Fermentas), 2 mM dNTP Mix (Fermentas, R0241), 10X PCR Buffer with (NH₄)₂SO₄ (Fermentas B33), 50 bp DNA ladder GeneRuler marker (Fermentas SM 1138), EDTA (Etilendiamintetraasetik asit) (Sigma E-5134), Tris HCL (Tris-Hidroklorid) (Sigma T-7149), DNA izolasyon kiti (Nucleospin), SDS (Sodyum Dodesil Sülfat), Absolute Etanol (Riedel-de Haen 32221), Proteinaz K (MBI Fermentas E00491), Steril distile su (Respiflo 21000), Amonyum Asetat (AMRESCO MW 77.08), Trizma Base (Sigma T-6066), Orange G (Sigma O-3756), Borik Asit (Carlo Erba 302177), Agaroz Low EEO (Applichem A2114).

b. Çözeltiler

10XTBE (Tris-Borat-EDTA) Tamponu

Trizma Base.....108 g

Borik asit54,8 g

EDTA.....5,44 g Distile su ile 1lt'ye tamamlanarak çözülmüştür.

Orange G çözeltisi

Na₂EDTA.....2,232 g

Orange G.....200 mg

60 ml Gliserol ve 40 ml distile sudan oluşan solüsyon içerisinde çözülmüştür.

Elektroforez Yürütme Tamponu

10X TBE tamponundan distile su ile seyreltilerek hazırlanmış olan 1X TBE

içerisine 0,5 µg/ml konsantrasyonunda olacak şekilde etidyumbromid (EtBr)

konularak hazırlanmıştır.

% 3'lük Agaroz Jel Solüsyonu

300 ml 1X TBE tamponu içerisinde 9 gr agaroz (AppllichemAgarose) mikrodalga fırında eritildikten sonra 0,5 µg/ml konsantrasyonunda olacak şekilde EtBr eklenerek hazırlanmıştır.

c. DNA İzolasyonu

Hasta ve kontrol bireylerine ait EDTA'lı tüplere alınmış periferik kandan kit yöntem kullanılarak DNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir. (*NucleospinGenomicDnaFrom Blood Macherey-Nagel Germany*). 200 µl periferik kan bulunan mikrosantrifüj tüpüne, 200 µl Binding Buffer ve 40 µl proteinase K ilave edilerek birkaç saniye vortekslenip 70 °C'de 10 dakika tutulduktan sonra üzerine 100 µl izopropanol eklenmiş ve dikkatli bir şekilde vortekslenmiştir. Mikrosantrifüj tüpündeki karışım toplama tüpü içerisindeki filtre tüpüne alınmıştır. 1 dakika 8000 rpm'de santrifüj edildikten sonra, alttaki toplama tüpü atılarak filtre tüpü steril bir toplama tüpüne yerleştirilmiş ve üzerine 500 µl Inhibitor Removal Buffer ilave edilerek 8000 rpm'de 1 dakika santrifüj edilmiştir. Alttaki toplama tüpü atılarak filtre tüpü yeni bir toplama tüpüne alınmış ve üzerine 500 µl Washing Buffer eklenerek 8000 rpm'de 1 dakika santrifüj edilmiştir (bu işlem iki kez tekrarlanmıştır). Filtre tüpü steril mikrosantrifüj tüpüne alınarak üzerine yaklaşık 1 saat 70 °C'de tutulan Elution Buffer'dan 200 µl ilave edilmiş ve 1 dakika 8000 rpm'de santrifüj edilerek DNA elde edilmiştir.

d. Moleküler Analiz

Çalışmamızda *VDR1*, *VDR2*, *VDR3*, *VDR4*, *GC*, *CYP2R1*, *CYP27B1*, *CYP27A1*, *CYP24A1* gen polimorfizmlerini belirlemek amacıyla polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile amplifikasyon gerçekleştirilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Polimorfizmler İçin PZR Ortamı (1X)

Bidistile Su	16 µl
10x PZR Buffer(NH ₂ (SO ₄))	2.5 µl
dNTPMix (2 mM)	2.5 µl
Primer F	0.5 µl
Primer R	0.5 µl
25 mM MgCl ₂	2 µl
Taq DNA Polimeraz	0.5 µl
Genomik DNA	2 µl

Amplifikasyonda çalışması amaçlanan gen bölgelerine ait primerler kullanılmıştır (Tablo 6).

Tablo 6. Çalışmada belirlenen genlerde PZR için kullanılan primerler

Genler	Primerler
1)VDR 1	F: 5'-AGC TGG CCT GGC ACT GAC TCT GGC TCT-3' R: 5'-ATG GAA ACA CCT TGC TTC TTC TCC CTC-3'
2)VDR 2	F: 5'-AAC TTG CAT GAG GAGGAG CAT GTC-3' R: 5'-GGA GAG GAG CCT GTG TCC CAT TTG-3'
3)VDR 3	F: 5'-GGG ACG CTG AGG GAT GGA CAG AGC-3' R: 5'-GGA AAG GGG TTA GGT TGG ACA GGA-3'
4)VDR 4	F: 5'-GAC GCT GAG GGA TGG-3' R: 5'-GTC GGC TAG CTT CTG GAT-3'
5)GC	F: 5'-AAA TAA TGA GCA AAT GAA AGA AGA C-3' R: 5'-CAA TAA CAG CAA AGA AAT GAG TAG A-3'

6) <i>CYP2R1</i>	F: 5'-GCC ATA AGT CCA ACC AGG AA-3' R: 5'-GGA AGC TTT GGA GAG CTG AA-3'
7) <i>CYP27B1</i>	F: 5'-TTC AAT TCC AGA ACT TCA GAG C-3' R: 5'-AAC ATA GTC GAA CTG TCT CTA C-3'
8) <i>CYP27A1</i>	F: 5'-ACC TTC GTC AGA TCC ATC GGG TTA-3' R: 5'-ATG ATC TCC AAG GAC CAA GAG CCA-3'
9) <i>CYP24A1</i>	F: 5'-TGG TTG CAT AAC ACA CAA ACC TA-3' R: 5'-CTG AAA GCC AGT AAC AAT GGT-3'

VDR1, *VDR2*, *VDR3*, *VDR4*, *GC*, *CYP2R1*, *CYP27B1*, *CYP27A1*, *CYP24A1* genlerinde tekli nükleotid değişimlerini (SNP) belirlemek için PZR sonrası elde edilen PZR ürünlerine, restriction fragment length polymorphism (RFLP) işlemleri uygulanmıştır. RFLP işlemleri 1 örnek için; 9,5 µl bidistile su, 2,5 µl buffer R ve 2 ünite (10u/µl), enzimlere göre RFLP karışımı hazırlanmıştır. PZR ürünü bulunan her bir tüpe, 11µl hazırlanan enzim karışımından eklenmiştir. Enzim karışımını içeren tüpler Tablo 3'de verilen kesim enzimine ait koşullarda bekletilerek kesme işlemleri gerçekleştirilmiştir. Kesme işlemleri gerçekleştirildikten sonra, tüplerin her birine 10 µl orange G eklenmiştir. Sonra, % 3'lük agaroz jel hazırlanmıştır. Her bir tüpten 25-30 µl kadar alınarak jel kuyucuklarına yüklendikten sonra 120 V elektrik akımı uygulanarak elektroforez işlemleri yapılmış ve görüntüleme cihazı ile örnekler genotiplendirilmiştir.

Tablo 7. Polimorfizmler için PZR ve RFLP koşulları.

Polimorfizmler	Ürün Büyüküğü	Alleller	Kesim enzimi, Kesim Koşulları	PCR Şartları
1)VDR 1	267 bp	FF:267 bp ff:202, 65 bp	<i>FokI</i> , 37 C°'de 40 dk	94 °C ...1dk 94 °C ...1dk 60 °C ...1dk 72 °C ...1dk 72 °C ...7dk
2)VDR 2	801 bp	BB:801 bp bb:477, 318 bp	<i>BsmI</i> , 37C°'de 1 gece	94 °C ...1dk 94 °C ...1dk 60 °C ...1dk 72 °C ...1dk 72 °C ...7dk
3)VDR 3	714 bp	TT:514, 202 bp tt:237, 169, 81 bp	<i>TaqI</i> , 65 C°'de 16 saat	94 °C ...1dk 94 °C ...1dk 60 °C ...1dk 72 °C ...1dk 72 °C ...7dk
4)VDR 4	421 bp	AA: 421 bp aa: 232, 168 bp	<i>ApaI</i> , 37 C°'de 1 gece	94 °C ...1dk 94 °C ...1dk 60 °C ...1dk 72 °C ...1dk 72 °C ...7dk
5)GC	483 bp	HH:483 bp hh: 297, 186 bp	<i>HaeIII</i> , 37 C°'de 1 gece	94 °C ...1dk 94 °C ...1dk 60 °C ...1dk 72 °C ...1dk 72 °C ...7dk
6)CYP2RI	303 bp	FF=303 bp ff=173, 130 bp	<i>FokI</i> , 37 C°'de 20 dk	94 °C ...1dk 94 °C ...1dk 60 °C ...1dk 72 °C ...1dk 72 °C ...7dk
7)CYP27B1	300 bp	TT: 300 bp	<i>TfiI</i> ,	94 °C ...1dk 94 °C ...1dk

		tt: 150, 100, 50 bp	37 C°'de 1 gece	60 °C ...1dk 72 °C ...1dk 72 °C ...7dk
8)CYP27A1	261bp	BB:261bp bb:153, 108 bp	<i>BseGI</i> , 55C°'de 1 gece	94 °C ...1dk 94 °C ...1dk 60 °C ...1dk 72 °C ...1dk 72 °C ...7dk
9)CYP24A1	311 bp	BB: 311bp bb: 210, 101 bp	<i>BgIII</i> , 37 C°'de 1 gece	94 °C ...1dk 94 °C ...1dk 60 °C ...1dk 72 °C ...1dk 72 °C ...7dk

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testi ile varyansların homojenliği ise Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ve kesikli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (en küçük – en büyük) şeklinde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) biçiminde gösterildi.

Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Student's t testiyle ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile araştırıldı. Gruplar arasında ortanca değerler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testiyle ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle araştırıldı.

Mevsimler arasında kesikli ve sürekli sayısal değişkenlere ait ortalamalar yönünden farkın önemliliği Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans analizi ile değerlendirilirken ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Friedman testiyle araştırıldı. Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi veya Friedman test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması halinde farka neden mevsimleri tespit etmek amacıyla Bonferroni Düzeltmeli Çoklu Karşılaştırma testi veya Wilcoxon İşaret testi kullanıldı.

Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu testiyle değerlendirildi. Gen polimorfizminin hastalık yatkınlığı ile birlikteliğinin ortaya koymak amacıyla hem genotip hem de allel frekansı açısından Odds Oranı ve %95 güven aralıkları hesaplandı.

Sürekli değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testiyle araştırıldı.

Serum D vitamini ve VDBP düzeyini etkileyen faktörleri analiz ederken ve astım kontrol parametreleri, spirometri parametreleri, alerjik belirteçleri ve sitokinlerle D vitamini düzeylerinin ilişkileri incelenirken lineer regresyon modeli kullanıldı.

Aksi belirtilmedikçe $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapıldı.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 7-17 yaş grubu, akar duyarlılığı ve intermittant ve hafif persistan astımı olan 30 hasta ve 30 sağlıklı çocuk alındı.

Astımlı hastaların yaş ortalaması $140,93 \pm 28,80$ ay olarak saptandı. Çalışmaya katılan hastaların; 10'u (%33.3) kız, 20'si (%66.7) erkekti. Astımlı hastaların 15'i (%50) inhale kortikosteroid kullanıyordu.

Astımlılar cilt rengi açısından değerlendirildiğinde 21'i (%70) açık cilt renkli, 9'u (%30) koyu cilt renkliydi.

Diyetle alınan D vitamini miktarı ortalaması kışın $5,78 \pm 1,28$ $\mu\text{g/gün}$, ilkbaharda $5,79 \pm 0,98$ $\mu\text{g/gün}$, yazın $5,69 \pm 1,27$ $\mu\text{g/gün}$ ve sonbaharda $7,41 \pm 9,31$ $\mu\text{g/gün}$ olarak saptandı. Mevsimler arasında diyetle alınan D vitamini miktarı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.363$) (Tablo 8).

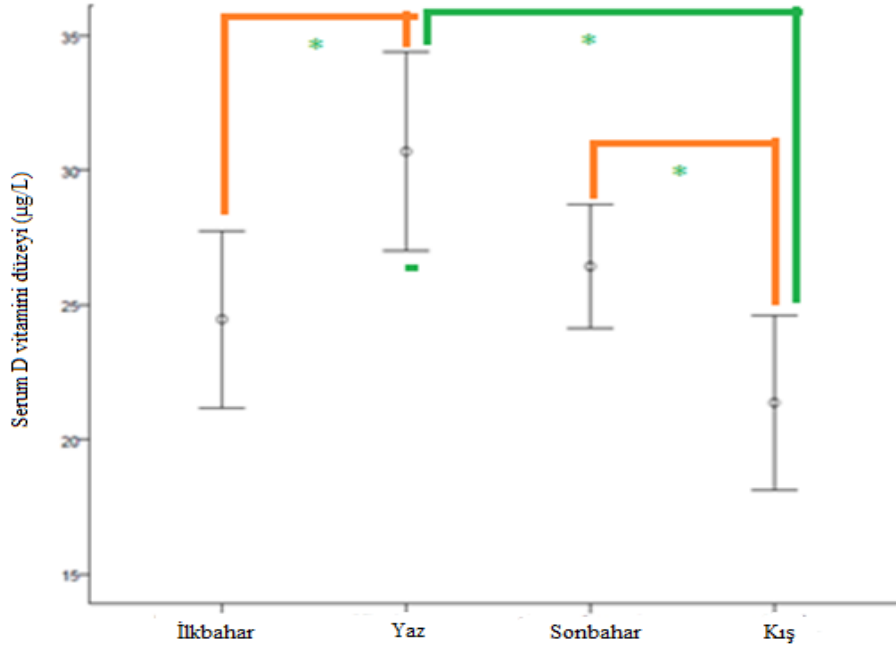
Astımlı hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması kışın $19,40 \pm 0,2$ kg/m^2 , ilkbaharda $19,60 \pm 4,10$ kg/m^2 , yazın $18,90 \pm 3,85$ kg/m^2 ve sonbaharda $19,11 \pm 3,80$ kg/m^2 olarak saptandı. Hastaların VKİ ortalamaları açısından ilkbahar ve yaz ($p=0,01$), ilkbahar ve sonbahar ($p=0,008$) mevsimleri arasında fark vardı (Tablo 8).

Günlük güneşe maruz kalma süresi açısından astım hastaları tüm mevsimlerde değerlendirildi ve güneşe maruziyet süresi açısından ilkbahar ve kış ($p<0,001$); yaz ve kış ($p<0,001$), ilkbahar ve sonbahar ($p<0,001$), sonbahar ve yaz mevsimleri arasında ($p<0,001$) fark saptandı (Tablo 8).

Tablo 8. Mevsimlere göre BMI, diyetle alınan D vitamini miktarı ve günlük güneşe maruziyet süresi dağılımları

	Kış	İlkbahar	Yaz	Sonbahar	p
BMI(kg/m ²) (Ortalama±SD)	19,40±4,02	19,66±4,10	18,98±3,85	19,12±3,81	İlkbahar–yaz p:0,01, İlkbahar-sonbahar p: 0.008
Diyetle alınan D vitamini(µg/gün) (Ortalama±SD)	5,79±1,29	5,80±0,99	5,69±1,28	5,72±1,01	0,363
Günlük güneşe maruziyet süresi(n(%))					İlkbahar–kış p: <0,001, yaz–kış p:<0,001, İlkbahar–sonbahar p:<0,001, Sonbahar– yaz p: <0.001
<1 saat	10(32,3)	0(0)	0(0)	5(16,1)	
1-2 saat	13(41,9)	3(9,7)	1(3,2)	16(51,6)	
2-3 saat	6(19,4)	15(48,4)	12(38,7)	8(25,8)	
>3 saat	1(3,2)	12(38,7)	17(54,8)	1(3,2)	

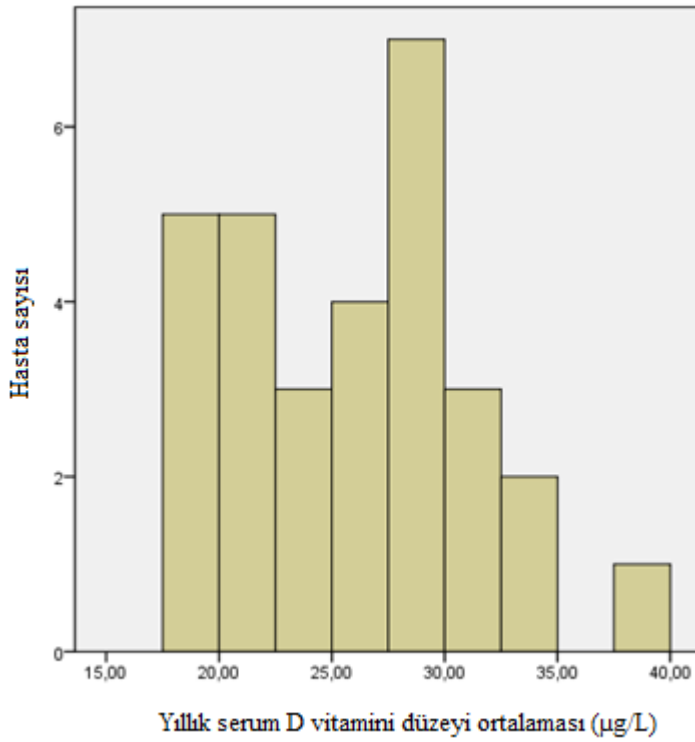
Astımlı hastaların serum D vitamini düzeyi ortalaması; kış mevsiminde 21,36±8,68 µg/L, ilkbahar mevsiminde 24,46±8,81 µg/L, yaz mevsiminde 30,70±9,89 µg/L ve sonbahar mevsiminde 26,43±6,19 µg/L idi. D vitamini düzeyi ortalamaları açısından ilkbahar ve yaz (p=0,02); yaz ve kış (p=0,002); sonbahar ve kış (p=0,01) mevsimleri arasında anlamlı fark saptandı (Şekil 16, Tablo 9)



Şekil 16. Astım hastalarının mevsimlere göre ortalama D vitamini düzeyleri

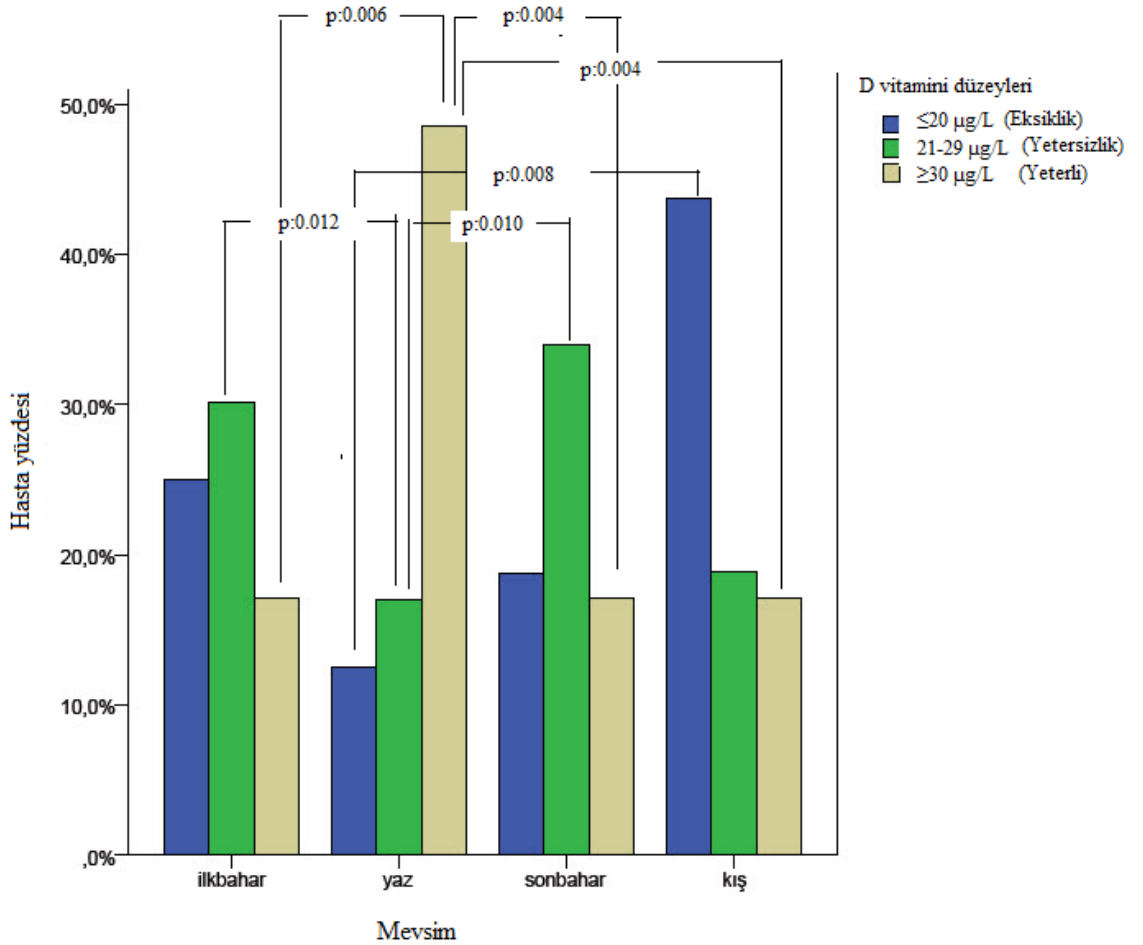
*p<0.05

Hastaların tüm yıl için ortalama D vitamini düzeylerinin histogramı Şekil 17’de gösterildi.



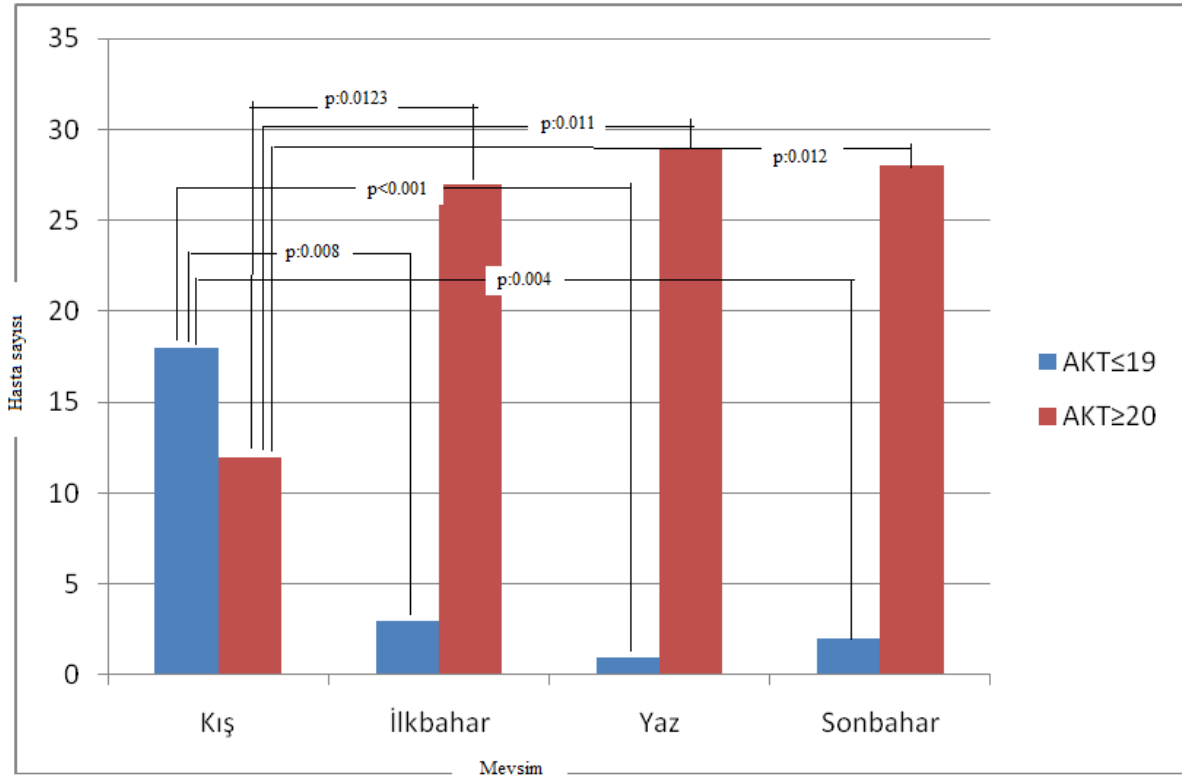
Şekil 17. Astımlı hastaların yıllık ortalama D vitamini düzeylerinin dağılım

Kış mevsiminde vitamin D eksikliği olan hasta sayısı 14 (%46,7), vitamin D yetersizliği olan hasta sayısı 10 (%33,3), D vitamini düzeyi normal olan hasta sayısı 6 (%20); ilkbahar mevsiminde vitamin D eksikliği olan hasta sayısı 8 (%26,7), vitamin D yetersizliği olan hasta sayısı 16 (%53,3), D vitamini düzeyi normal olan hasta sayısı 6 (%20); yaz mevsiminde vitamin D eksikliği olan hasta sayısı 4 (%13,3), vitamin D yetersizliği olan hasta sayısı 9 (%30), D vitamini düzeyi normal olan hasta sayısı 17 (%56,7); sonbahar mevsiminde vitamin D eksikliği olan hasta sayısı 6 (%20), vitamin D yetersizliği olan hasta sayısı 18 (%60), D vitamini düzeyi normal olan hasta sayısı 6 (%20) idi. D vitamini dilimlerine göre mevsimler birbirleri ile karşılaştırıldığında D vitamini eksikliği olan, yetersizliği olan ya da yeterli D vitamini olan gruplardaki hasta sayıları yaz ve kış (p=0,011), yaz ve ilkbahar (p=0,013) ve yaz ve sonbahar (p=0,010) mevsimleri arasında farklılık gösteriyordu. Kış mevsiminde yaz mevsimine göre D vitamini eksikliği (≤ 20 $\mu\text{g/L}$) olan hasta sayısı fazla iken, yaz mevsiminde diğer üç mevsime göre D vitamini düzeyi yeterli olan (≥ 30 $\mu\text{g/L}$) hasta sayısı anlamlı fazla idi (Şekil 18).



Şekil 18. Astımlı hastalarda serum D vitamini düzey gruplarının mevsimlere göre dağılımı

Hastaların astım kontrol testi puanı gruplarına göre mevsimlere dağılımı şekilde gösterildi (Şekil 19). Astım kontrol test skoru ≤ 19 olan yani astımı kontrolsüz olan hasta sayısı kış mevsiminde 18 kişi (%60), ilkbaharda 3 kişi (%10), yaz mevsiminde 1(%3,3), sonbahar mevsiminde 2(%6,7) idi. Astım kontrol testi puanları açısından kış ve ilkbahar, kış ve yaz ve kış ve sonbahar mevsimleri arasında anlamlı fark saptandı. Astım kontrol testi puanları açısından mevsimlerdeki farkların istatistiksel anlamlılıkları Şekil 19’da gösterildi.



Şekil 19. Astım kontrol testi skorlarının mevsimlere göre dağılımları

Astımlı hastalarda serum D vitamini ve VDBP düzeyi ortalama değerleri, astım kontrol testi skorları ortalama değerleri, spirometrik parametreler, bronkodilatör yanıt, metakolin provokatif konsantrasyonları, serum IgE düzeyi ve kanda mutlak eozinofil sayısı ortalama değerleri, serumda IL-2, IL-4, IL-10, IL-12, IL-13, TGFB1, IFN-gamma, düzenleyici T hücre yüzdesi ve mutlak sayısı parametrelerinin ortalama değerlerinin mevsimlere dağılımı ve karşılaştırılması Tablo 9 ve Tablo 10’da gösterildi.

Astım hastalarının serum vitamin D bağlayıcı protein (VDBP) düzeyi ortalaması kış mevsiminde $20,01 \pm 16,01$ mg/dL, ilkbahar mevsiminde $46,59 \pm 12,20$ mg/dL, yaz mevsiminde

51,84±5,09 mg/dL ve sonbahar mevsiminde 47,56±7,99 mg/dL idi. VDBP açısından ilkbahar-kış (p<0,001), yaz-kış (p<0,001), sonbahar-kış (p<0,001), sonbahar-yaz (p=0,03) mevsimleri arasında anlamlı fark vardı (Tablo 9).

Astım hastalarının astım kontrol testi puan ortalamaları kış mevsiminde 19.3±2.41, ilkbahar mevsiminde 23±2,95, yaz mevsiminde 24,5±1,95, sonbahar mevsiminde 22±1,82 idi. Astım kontrol testi puanı açısından kış ile ilkbahar(p<0,001), kış ile yaz(p<0,001), kış ile sonbahar(p<0,001), sonbahar ve yaz (p<0,001) mevsimleri arasında anlamlı fark vardı (Tablo 9).

Hastaların spirometri parametrelerinden FEV1 beklenene göre yüzde değeri ortalaması kışın 86,9±11,93, ilkbaharda 91,8±10,2, yazın 96,9±11,9, sonbaharda 87,1±12,2 idi. Yaz ve kış arasında FEV1 beklenene göre yüzde değeri açısından anlamlı fark vardı. (p=0,031) MMEF beklenene göre yüzde değeri ortalaması kışın 64,1±11,3, ilkbaharda 75,2±19,6, yazın 78,8±20,6, sonbaharda 78,0±23,7 idi. MMEF beklenene göre yüzde değeri açısından kış ve yaz (p=0,024), kış ve sonbahar (p=0,03) mevsimleri arasında anlamlı fark vardı. FEV1/FVC, FVC ve PEF beklenene göre yüzde ortalamaları mevsimler arasında fark göstermiyordu. Bronkodilatör yanıt ve metakolin provokasyon konsantrasyonu açısından da mevsimler arası fark yoktu (Tablo 9).

Tablo 9. D vitamini, VDBP, astım kontrol testi puanı, spirometri parametreleri, bronkodilatör yanıt ve metakolin provokatif konsantrasyonu ortalamalarının mevsimsel olarak dağılımı

	Kış	İlkbahar	Yaz	Sonbahar	Kış-ilk	Kış-yaz	Kış-son	İlk-yaz	İlk-son	Yaz-son
D vitamini (µg/L)	21,36±8,68	24,46±8,81	30,7±9,89	26,43±6,19	0,061	0,002	0,01	0,022	0,061	0,081
VDBP (mg/dL)	20,0±16,01	46,59±12,2	51,84±5,09	47,56±7,99	<0,001	<0,001	<0,001	0,072	0,123	0,142
Astım kontrol testi puanı	19,3±2,41	23±2,95	24,5±1,95	22±1,82	<0,001	<0,001	<0,001	0,091	0,084	<0,001
Spirometri										
FEV1%	86,9±11,93	91,8±10,2	96,9±11,9	87,1±12,2	0,063	0,031	0,413	0,152	0,241	0,152
FEV1/FVC	84,21±4,85	81,97±7,29	82,83±7,96	82,37±7,75	0,123	0,215	0,312	0,172	0,451	0,444
MMEF%	64,1±11,3	75,2±19,6	78,8±20,6	78,0±23,7	0,231	0,024	0,03	0,412	0,512	0,082
FVC%	99,7±14	98,5±9,7	98,1±10,8	97,1±11,2	0,314	0,412	0,451	0,134	0,116	0,163
PEF%	94,9±12,5	87,7±22,4	93±17,2	92,5±14,8	0,091	0,613	0,712	0,212	0,067	0,871
Bronkodilatör yanıt(%)	5,9±2,4	5,6±2,3	4,9±2,7	5,5±2,3	0,231	0,871	0,111	0,581	0,116	0,265
Metakolin provokasyon konsantrasyonu (PC20)(mg/mL)	6,79±1,13	6,35±1,17	7,69±1,25	7,75±1,38	0,267	0,068	0,122	0,467	0,176	0,712

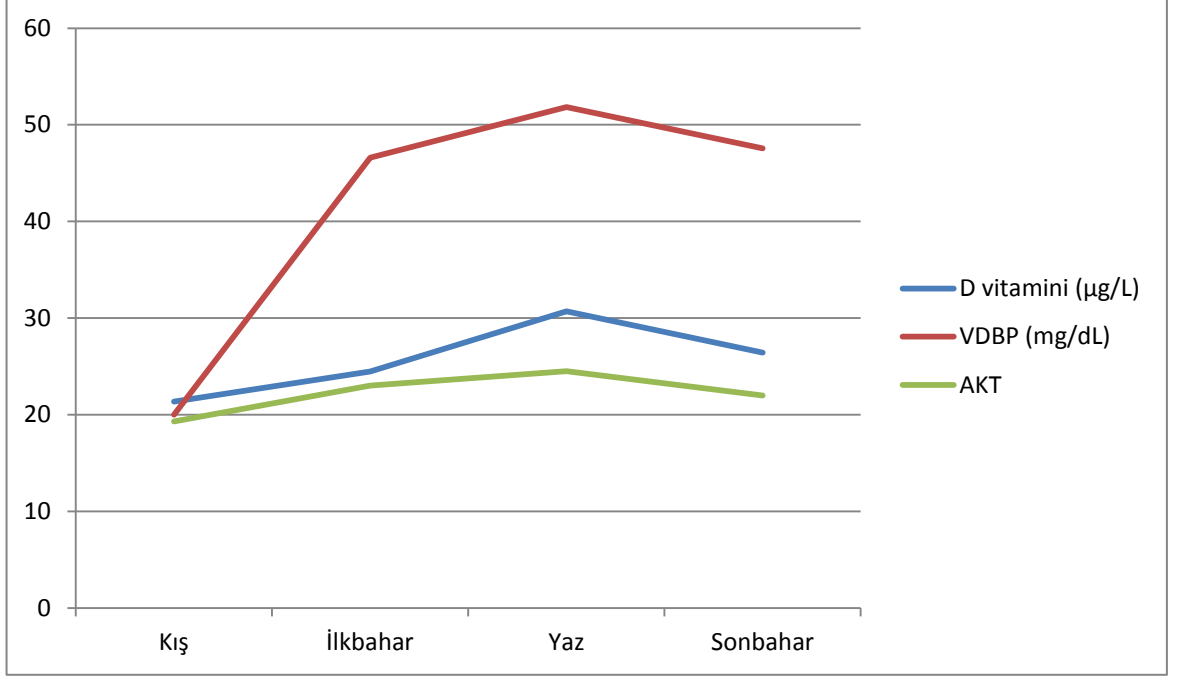
Değerler ortalama±standart sapma olarak gösterildi

Hastaların Total IgE, mutlak eozinofil sayısı, düzenleyici T hücre yüzdesi ve mutlak sayısı, TGF- β1, IL-13, IL-12 p40, IFN-γ, IL-2, IL-4, IL-10 düzeylerinin mevsimlerdeki dağılımı ve mevsimler arası farklar Tablo 10'da gösterildi.

Tablo 10.Mevsimplere göre alerji belirteçleri, düzenleyici T hücre yüzdesi ve mutlak sayısı, sitokin düzey ortalamalarının mevsimsel olarak dağılımı

	Kış	İlkbahar	Yaz	Sonbahar	Kış-ilk p	Kış-yaz p	Kış-son p	İlk-yaz p	İlk-son p	Yaz-son p
Total IgE(IU/ml)	722,73±688,55	591,37±490,5	450,30±162,67	662,83±234,66	<0,001	<0,001	0,062	0,073	<0,001	<0,001
Mutlak eozinofil sayısı	451,7±205,8	553,3±273,1	372,9±158,3	459,8±197,4	0,103	0,041	0,093	<0,003	0,067	0,231
Düzenleyici T hücre %	2,97±2,07	1,24±0,93	2,00±1,56	1,61±1,04	0,002	0,087	0,043	0,091	0,125	0,312
Mutlak düzenleyici T hücre sayısı	82,36±61,56	33,71±27,09	52,88±45,77	41,31±38,13	0,003	0,071	0,026	0,088	0,091	0,412
TGF-β1(ng/mL)	2,4 (0,019-35,9)	0,05(0,02-1,19)	0,03(0,008-1,14)	0,05(0,021-1,67)	<0,001	<0,001	<0,001	0,069	0,082	0,099
IL-13(pg/mL)	2,3 (0,019-48,76)	0,6 (0,019-23,67)	0,8(0,004-24,6)	0,7(0,034-23,33)	0,145	0,752	0,156	0,351	0,763	0,336
IL-12 p40(pg/mL)	86,2 (18,84-524,6)	190,7 (35,4-488,4)	186,8 (52,5-735,2)	316,8(78,2-1194,4)	<0,001	<0,001	<0,001	0,085	<0,001	<0,001
IFN-γ(IU/mL)	0,07 (0,028-0,38)	0,08 (0,033-0,36)	0,06 (0,029-0,30)	0,08(0,021-0,269)	0,675	0,354	0,124	0,336	0,165	0,235
IL-2(U/mL)	0,8 (0,626-3,96)	1,0(0,86-1,08)	0,9 (0,81-1,07)	1,0 (0,78-1,85)	0,089	0,105	0,006	0,321	0,076	<0,001
IL-4(pg/mL)	14,2 (11,5-25,7)	3,7(2,23-7,36)	2,6 (2,05-6,41)	2,0 (1,6-4,58)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
IL-10(pg/mL)	6,9 (2,15-15,62)	5,7(4,54-7,68)	4,8 (3,94-6,78)	4,6 (3,79-12,60)	0,108	0,007	0,075	0,001	<0,001	0,245

Hastaların yıl boyunca D vitamini, VDBP ve astım kontrol testi seyirleri Şekil 20’de gösterildi.



Şekil 20.Hastaların yıl boyunca D vitamini, VDBP ve astım kontrol testi seyirleri

Hastaların tüm mevsimlerdeki tüm verileri havuzlandığında D vitamini düzeyi eksik (≤ 20 µg/L), yetersiz (21-29 µg/L) ve yeterli (≥ 30 µg/L) gruplarda astım kontrol testi, VKİ, diyetle alınan D vitamini, VDBP, mutlak eozinofil sayısı, total IgE, düzenleyici T hücre yüzde ve sayısı, IL-2, IL-4, IL-10, IL-12, IL-13, TGF- β 1, IFN- γ , FEV1%, FEV1/FVC, MMEF%, PEF%, bronkodilatör yanıt, metakolin provokasyon dozu ortalamaları ve gruplar arasındaki farklar Tablo 11’de değerlendirildi. Astım kontrol testi puanı ortalaması D vitamini eksikliği olan grupta $20,25 \pm 3,29$, D vitamini yetersizliği olan grupta $23,75 \pm 2,50$, D vitamini düzeyi yeterli grupta $25,31 \pm 2,59$ idi ve gruplar arasında anlamlı fark gösteriyordu. Total IgE düzeyi ortalaması D vitamini eksikliği olan grupta $461,57 \pm 390,82$ IU/ml, D vitamini yetersizliği olan grupta $492,76 \pm 458,07$ IU/ml, D vitamini düzeyi yeterli grupta $559,39 \pm 619,20$ IU/ml idi ve gruplar arasında anlamlı fark gösteriyordu. FEV1 beklenene göre yüzde değeri ortalaması, D vitamini eksikliği olan grupta $92,78 \pm 12,54$, D vitamini yetersizliği olan grupta $96,48 \pm 11,23$, D vitamini düzeyi yeterli grupta $100,09 \pm 10,70$ idi ve gruplar arasında anlamlı fark gösteriyordu. Diğer parametreler açısından gruplar arasında fark yoktu.

Tablo 11. Havuzlanmış verilerin D vitamini düzeyi dilimlerine göre dağılımı

D vitamini düzeyi ($\mu\text{g/L}$)	≤ 20	21-29	≥ 30	P(1-2)*	P(1-3)**	P(2-3)***
AKT	20,25\pm3,29	23,75\pm2,50	25,31\pm2,59	<0,001	<0,001	0,021
BMI	20,41 \pm 4,10	18,77 \pm 3,87	19,05 \pm 3,69	0,146	0,323	0,944
Diyetle alınan D vit	5,54 \pm 1,21	5,85 \pm 1,14	5,82 \pm 1,05	0,448	0,571	0,993
VDBP	37,58 \pm 18,57	42,52 \pm 16,47	43,55 \pm 15,18	0,386	0,313	0,957
Eozinofil	413,68 \pm 184,27	492,03 \pm 222,31	451,97 \pm 242,12	0,251	0,755	0,679
Total IgE	461,57\pm390,82	492,76\pm458,07	559,39\pm619,20	0,048	0,031	0,021
Treg%	2,39 \pm 1,44	1,85 \pm 1,91	1,68 \pm 1,59	0,336	0,207	0,890
Mutlak Treg	57,47 \pm 40,28	52,69 \pm 50,71	47,91 \pm 51,37	0,898	0,699	0,893
IL-2	1,09 \pm 0,59	0,96 \pm 0,18	0,91 \pm 0,10	0,158	0,069	0,813
IL-4	8,45 \pm 6,98	5,10 \pm 4,56	4,88 \pm 4,86	0,018	0,021	0,980
IL-10	5,84 \pm 2,75	5,70 \pm 2,20	5,36 \pm 1,43	0,960	0,648	0,754
IL-12	194,87 \pm 216,30	247,87 \pm 153,93	262,09 \pm 219,73	0,437	0,329	0,938
IL-13	3,87 \pm 6,61	4,56 \pm 8,11	7,08 \pm 10,56	0,931	0,279	0,371
TGF- β 1	2,78 \pm 7,12	1,18 \pm 3,96	1,13 \pm 3,13	0,303	0,345	0,999
IFN- γ	0,10 \pm 0,07	0,09 \pm 0,06	0,08 \pm 0,06	0,909	0,356	0,504
FEV1%	92,78\pm12,54	96,48\pm11,23	100,09\pm10,70	0,041	0,034	0,039
FEV1/FVC	83,90 \pm 6,68	82,61 \pm 6,56	82,25 \pm 8,08	0,691	0,607	0,971
MMEF%	77,06 \pm 21,71	75,98 \pm 17,85	76,11 \pm 19,78	0,967	0,979	0,999
PEF%	92,89 \pm 21,09	94,52 \pm 14,89	87,62 \pm 15,85	0,904	0,416	0,154
Bronkodilatör yanıt	6,70 \pm 6,20	6,73 \pm 4,67	8,06 \pm 7,41	0,99	0,623	0,567
Metakolin provokasyon dozu (PC20)	8,40 \pm 6,68	6,01 \pm 5,49	6,75 \pm 6,80	0,242	0,562	0,867

*D vitamini düzeyi $\leq 20\mu\text{g/L}$ olan grup ile $21-29\mu\text{g/L}$ olan grup arasında ortalama farkının p değeri

**D vitamini düzeyi $\leq 20\mu\text{g/L}$ olan grup ile $\geq 30\mu\text{g/L}$ olan grup arasında ortalama farkının p değeri

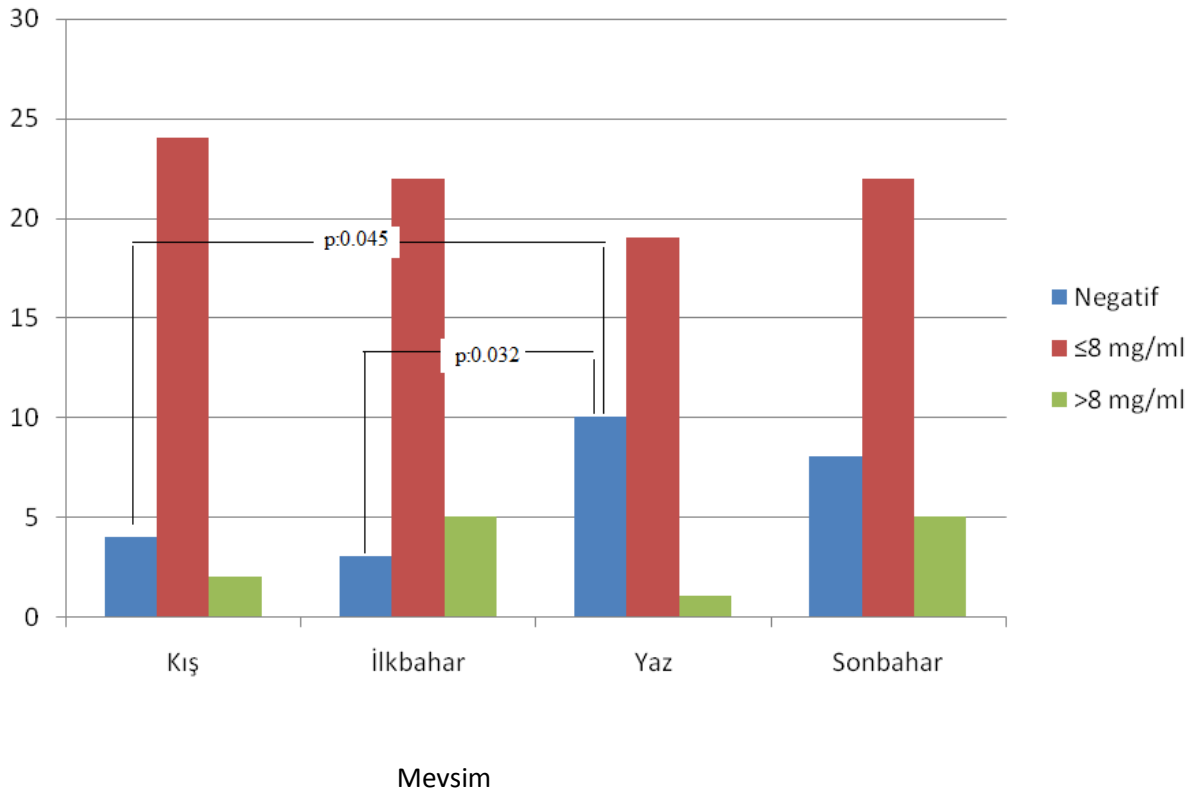
***D vitamini düzeyi $21-29\mu\text{g/L}$ olan grup ile $\geq 30\mu\text{g/L}$ olan grup arasında ortalama farkının p değeri

D vitamini düzeyi açısından aralarında anlamlı fark olan mevsimlerde D vitamini düzeyi değişimleri ile astım kontrolünü gösteren parametrelerin ve alerji belirteçlerinin sayısal değer değişimleri arasındaki korelasyonlara bakıldığında Tablo 12'deki sonuçlar elde edildi. D vitamini düzeyi ortalaması farkı olan tüm mevsimler arasında D vitamini düzeyi değişimleri, aynı mevsimler arasında astım kontrol testi skoru, FEV1 beklenene göre yüzde, bronkodilatör yanıt ve IgE düzeyi değişimleri ile anlamlı olarak korelasyon gösterdi. Ayrıca sonbahar ve kış mevsimleri arasındaki D vitamini düzeyi değişimleri PEF beklenene göre yüzde ve MMEF beklenene göre yüzde değerleri değişimleri, yaz ve kış mevsimleri arasındaki D vitamini düzeyi değişimleri mutlak Treg sayısı ve VDBP düzeyi değişimleri ile korele bulundu.

Tablo 12. Mevsimler arasında D vitamini değişimi ortalaması ve diğer parametre değişimi ortalamaları arasındaki korelasyon analizi

	Vit D İlkbahar – Yaz Farkı		Vit D Yaz – Kış Farkı		Vit D Sonbahar – Kış Farkı	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
AKT farkı	0,454	0,009	0,569	0,005	0,742	<0,001
Eozinofil sayısı farkı	0,011	0,953	0,117	0,537	0,054	0,779
IgE farkı	0,454	0,012	0,437	0,016	0,406	0,026
FEV1 farkı	0,480	0,008	0,377	0,013	0,495	0,003
FEV1/FVC farkı	0,345	0,062	-0,071	0,709	0,362	0,050
PEF farkı	0,135	0,476	-0,113	0,551	0,405	0,027
MMEF farkı	0,224	0,235	0,028	0,883	0,399	0,029
FVC farkı	-0,203	0,283	0,014	0,941	-0,166	0,382
Bronkodilatör farkı	0,405	0,005	0,385	0,006	0,216	0,025
Treg yüzdesi farkı	0,312	0,056	0,213	0,078	0,312	0,221
Mutlak Treg farkı	-0,046	0,809	0,354	0,007	-0,191	0,313
TGFB1 farkı	0,014	0,943	-0,059	0,758	-0,068	0,720
IL13 farkı	0,101	0,594	0,174	0,357	-0,170	0,368
VDBP farkı	-0,020	0,917	-0,255	0,041	-0,095	0,616
IL4 farkı	0,183	0,334	-0,081	0,671	-0,060	0,753
IL12 farkı	0,197	0,297	-0,008	0,966	0,105	0,580
IFNgamma farkı	0,007	0,969	-0,359	0,051	-0,035	0,855
IL2 farkı	-0,337	0,068	-0,306	0,100	-0,121	0,525
IL10 farkı	0,126	0,506	-0,072	0,706	-0,033	0,998
PC20farkı	0,213	0,320	0,312	0,082	0,412	0,142

Metakolin provokasyon testiyle bronş aşırı cevaplılığı saptanmayan hasta sayısı kış mevsiminde 4 (%13.3), ilkbaharda 3 (%10), yaz mevsiminde 10 (%33.3) ve sonbaharda 8 (%26.6) idi. Metakolin provokasyon testinde bronş aşırı cevaplılığı saptanmayan hastaların tümü inhale kortikosteroid kullanan hastalardı. Metakolin provokasyon testi ile 8 mg/mL ve altındaki konsantrasyonlarda FEV1 değerinde en az %20 düşme olan hasta sayısı kış mevsiminde 24, ilkbaharda 22, yaz mevsiminde 19 ve sonbaharda 22 idi. Hastaların metakolin provokasyon testi sonuçlarının mevsimlere göre dağılımı Şekil 21’de gösterildi. Metakolin provokasyon testi negatif olan hasta sayısı yaz mevsiminde kış ve ilkbahar mevsimlerine göre anlamlı fazla idi.

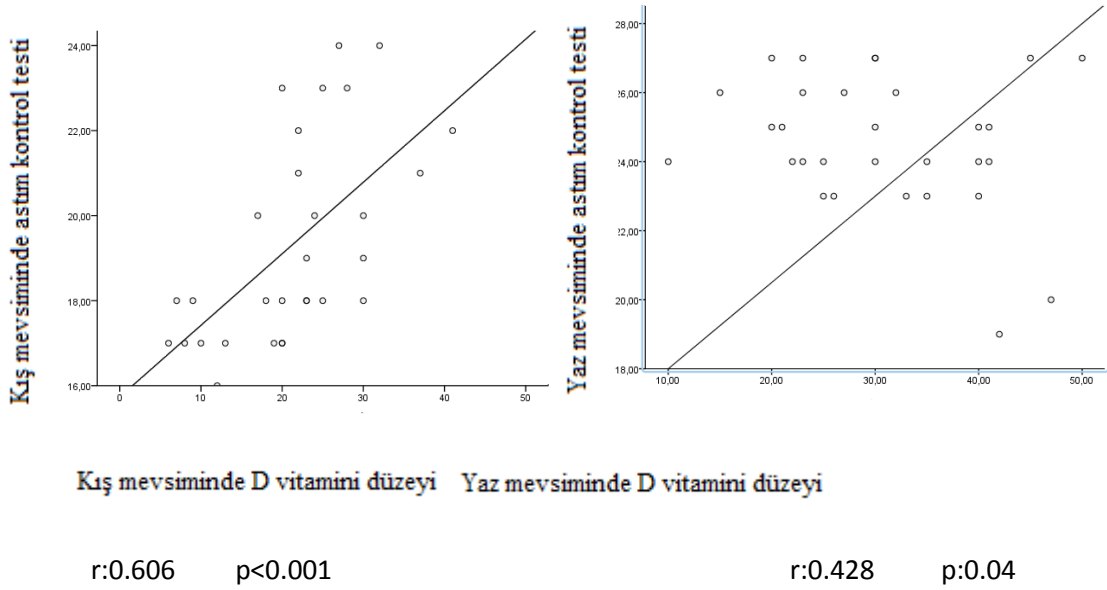


Şekil 21. Hasta sayılarının metakolin provokasyon testi sonuçlarının mevsimlere göre dağılımı

Hastalar FEV1 değerlerinde ≤ 8 mg/mL konsantrasyonda ve > 8 mg/mL konsantrasyondaki metakolin dozu ile %20 ve üzeri düşme olmasına göre tüm mevsimlerde gruplara ayrıldığında ve potansiyel karıştırıcı etmenlerin (yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, inhale kortikosteroid kullanımı, günlük güneşe maruziyet süresi, serum VDBP düzeyleri,

diyetle alınan D vitamini miktarı) etkisi kontrol edildikten sonra D vitamini düzeyindeki artışın metakolin provokatif dozunun >8 mg/mL olması ile (yaz ve kış mevsimlerinde p değeri <0.05 olmasına rağmen güven aralığı sınırları nedeniyle) ilişkili olmadığı görüldü.

Her mevsimde ayrı ayrı D vitamini düzeyleri ile astım kontrol testi puanları arasındaki korelasyonlar incelendiğinde astım kontrol testlerinden alınan toplam puanlar, sonbahar mevsimi hariç tüm mevsimlerde D vitamini düzeyleri ile pozitif yönde korelasyon gösterdi. Kış ve yaz mevsimindeki korelasyonlar şekilde gösterildi (Şekil 22).



Şekil 22. Kış ve yaz mevsimlerinde astım kontrol testi skoru ile D vitamini düzeyi korelasyonu

Hastaların tüm yıl boyunca alınmış tüm D vitamini düzeyleri, klinik değişkenler, alerji belirteçleri, sitokinler, VDBP ve spirometri parametreleri havuzlandı ve D vitamini düzeyleri ile klinik değişkenler, alerji belirteçleri, sitokinler, VDBP ve spirometri parametreleri, metakolin provokasyon dozları (PC20) arasındaki korelasyonlar analiz edildi. BMI, serum IgE düzeyi, IL-4 düzeyi ve bronkodilatör yanıt ile ters yönlü, diyetle alınan D vitamini düzeyi, astım kontrol testi puanı ve düzenleyici T hücre yüzde ve mutlak sayısı, prebronkodilatör FEV1 değeri ile aynı yönlü anlamlı korelasyonlar elde edildi. Diğer korelasyon sonuçları Tablo 13’de gösterildi.

Tablo 13. Havuzlanmış D vitamini düzeyleri ile havuzlanmış astım kontrol parametreleri, alerji belirteçleri, spirometri parametreleri, metakolin provokasyon dozu korelasyonları

Değişken	Korelasyon Katsayısı (r)	p değeri
AKT	0,498	<0,001
VKİ	-0,160	0,040
Diyetle alınan D vitamini	0,134	0,043
VDBP	-0,377	0,043
Mutlak eozinofil sayısı	0,009	0,923
Serum IgE düzeyi	-0,532	0,041
Treg %	0,388	0,040
Mutlak Treg sayısı	0,403	0,034
IL-2 düzeyi	-0,226	0,072
IL-4 düzeyi	-0,293	0,001
IL-10 düzeyi	-0,099	0,283
IL-12 düzeyi	0,151	0,099
IL-13 düzeyi	0,128	0,164
TGF-beta	-0,170	0,064
IFN-gamma	-0,195	0,064
FEV1%	0,483	0,031
FEV1/FVC	-0,064	0,490
MMEF%	0,054	0,557
PEF%	-0,122	0,185
Bronkodilatör yanıt	-0,468	0,050
PC20	0,346	0,453

Yıllık ortalama D vit düzeyini etkileyen parametreler tek ve çok değişkenli analizlerle incelendi.

Tek değişkenli analizde serum yıllık ortalama D vitamini düzeyini anlamlı olarak etkileyen faktör; günlük diyetle alınan D vitamini miktarı (p=0,03) olarak tespit edildi.

Çok değişkenli analize, tek değişkenli analizde anlamlı bulunan parametreler ve klinik önemi olan parametreler dahil edildi. Çok değişkenli analizde; vücut kitle indeksindeki bir birimlik artış ile serum D vitamini düzeyinin 0,268µg/L azalma gösterdiği (p=0,014), günlük güneşe maruziyet süresinin 1 saatin üzerinde olması ile serum D vitamini düzeyinin yaklaşık 2,032 µg/L artış gösterdiği (p=0,020) saptandı. VDR1, VDR2, VDR3, VDR4, GC, CYP2R1, CYP27B1, CYP24A1 değişik genotip ve allel frekanslarının D vitamini düzeyi ile ilişkisi bulunmadı (Tablo 14). CYP27A1 geni açısından tüm hastalar bb genotipinde olduğu için değerlendirme yapılamadı

Tablo 14. Serum yıllık ortalama D vitamini düzeyini etkileyen faktörler için çok değişkenli analiz sonuçları

Değişken	Çok değişkenli analizde beta katsayısı (%95 güven aralığı)	Çok değişkenli analizde p değeri
Yaş	-0,065 (-0,161-0,122)	0,777
Cinsiyet	0,145 (-6,198-11,462)	0,542
BMI (kg/m²)	-0,268 (-1,701-0,545)	0,029
Cilt rengi	0,116 (-10,584-6,252)	0,598
IKS kullanımı	-0,173 (-10,312-4,395)	0,412
Diyetle alınan günlük vitamin D miktarı (µg/gün)	0,277 (-1,713-5,452)	0,290
Günlük güneşe maruziyet süresi(>1 saat güneşe maruziyet)	2,032 (-3,586-8,396)	0,032
Serum VDBP düzeyi (mg/dL)	0,016 (-0,321-0,452)	0,946
VDR1(FF genotipi, Ff genotipine göre)	0,402(-3,711-16,370)	0,174
VDR1(F alleli f alleleline göre)	0,613(-4,123-8,124)	0,312
VDR2(bb genotipi BB+Bb genotipine göre)	0,766(-6,601-27,504)	0,184
VDR2(b alleli, B alleleline göre)	-0,115(-10,458-6,804)	0,650
VDR3(TT genotipi tt+Tt genotipine göre)	1,066(-5,658-31,424)	0,140
VDR3(T alleli t alleleline göre)	-0,411(-27,265-3,674)	0,121
VDR4(AA genotipi, Aa genotipine göre)	0,038(-19,748-21,330)	0,928
GC(Hh genotipi hh+HH'ye göre)	0,348(-6,535-16,261)	0,337
GC(h alleli H alleleline göre)	0,99(-8,697-12,339)	0,710
CYP2R1(bb genotipi Bb+BB genotipine göre)	-0,415(-10,786-3,179)	0,231
CYP2R1(B alleli b alleleline göre)	0,370(-1,408-13,333)	0,103
CYP27B1(Pp genotipi PP genotipine göre)	-0,693(-32,368-5,916)	0,142
CYP24A1(Bb genotipi bb +BB genotipine göre)	-0,657(-19,637-3,895)	0,153
CYP24A1(B alleli b alleleline göre)	0,421(-1,209-19,135)	0,079

Astım kontrolünü gösteren parametreler olarak astım kontrol testi puanı, prebronkodilatör FEV1 beklenene göre yüzde değeri, FEV1/FVC, MMEF beklenene göre yüzde, PEF beklenene göre yüzde değerleri, bronkodilatör yanıt, metakolin ile bronş provokasyonu için gerekli konsantrasyon (PC20), serum total IgE düzeyi, mutlak eozinofil sayısı, düzenleyici T hücre yüzdesi, düzenleyici T hücre mutlak sayısı, IL-4, IL-10, IL-13 düzeyleri alındı. Bu parametrelerin yıllık ortalama değerlerinin, yıllık ortalama D vitamini düzeyi ile ilişkisini gösteren çok değişkenli doğrusal regresyon analizi sonuçları Tablo 10’da gösterildi. (Çok değişkenli analize tek değişkenli analizde anlamlı çıkan parametreler ve klinik olarak önemi olan parametreler alındı). Çok değişkenli modeller yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, inhale kortikosteroid kullanımı, günlük güneşe maruziyet süresi, serum VDBP düzeyleri, diyetle alınan D vitamini miktarı ve Tablo 14’ te belirtilen genotip ve allellere göre kontrol edildi. Yıllık ortalama D vitamini düzeyindeki artış astım kontrol testi puanı, FEV1 beklenen değere göre yüzde değeri ile pozitif yönde bir ilişki içindeyken, serum IgE düzeyi ile negatif ilişkili olarak bulundu. FEV1/FVC, MMEF beklenen değere göre yüzde, bronkodilatör yanıt, metakolin provokatif konsantrasyonu, mutlak eozinofil sayısı, düzenleyici T hücre yüzdesi ve mutlak sayısı, serum IL-4, IL-10, IL-13 düzeyi ile ilişkili bulunmadı. D vitamini düzeyinde her 1 µg/L artış, astım kontrol testi puanında 0.52, prebronkodilatör FEV1 beklenene göre yüzde değerini 0.61 artış, serum total IgE düzeyinde 0.56 IU/mL azalma ile ilişkili bulundu (Tablo 15)

Tablo 15. Serum yıllık ortalama D vitamini düzeyinin karıştırıcı etkenler ortadan kaldırıldıktan sonra astım kontrol testi, solunum fonksiyon testleri, alerji belirteçleri ile ilişkisi

Sonuç	Çok değişkenli analiz	
	Beta	p
AKT puanı	0,52	0,013
FEV1	0,61	0,038
FEV1/FVC	0,31	0,36
MMEF	0,23	0,51
Bronkodilatör yanıt	-0,54	0,06
Serum IgE	-0,56	0,005
PC20	0.32	0.48

Çok değişkenli modeller yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, inhale kortikosteroid kullanımı, günlük güneşe maruziyet süresi, serum VDBP düzeyleri, diyetle alınan D vitamini miktarı ve Tablo 10’da belirtilen genotip ve allellere göre kontrol edildi.

Yıllık ortalama VDBP düzeyi hem tek değişkenli analizde, hem de karıştırıcı etmenlerin etkisi ortadan kaldırıldıktan sonra yıllık ortalama beklenene göre yüzde FVC düzeyleriyle pozitif ilişkili bulundu. Yıllık ortalama prebronkodilatör FEV1 değeri tek değişkenli analizde VDBP düzeyi ile ilişkisiz bulunmuşken, çok değişkenli analiz sonrasında bu ilişki pozitif yönde istatistiksel anlamlılık kazandı (Tablo 16).

Tablo 16. Serum yıllık ortalama VDBP düzeyinin karıştırıcı etkenler ortadan kaldırıldıktan sonra astım kontrol testi, solunum fonksiyon testleri, alerji belirteçleri ile ilişkisi

	Çok değişkenli analiz	
Sonuç	Beta	p
AKT puanı	0,324	0,228
FEV1	0,381	0,046
FEV1/FVC	-0,139	0,437
MMEF	0,078	0,652
FVC	0,595	0,005
Bronkodilatör yanıt	-0,380	0,060
Serum IgE	0,379	0,105
PC20	0,243	0,085

Çok değişkenli modeller yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, inhale kortikosteroid kullanımı, günlük güneşe maruziyet süresi, Tablo 14’te belirtilen genotip ve allellere göre ve serum vitamin D düzeylerine göre kontrol edildi.

Yıl içerisinde en az bir kez astım belirtilerinde şiddetlenme ve/veya astım atağı geçirme riskini saptamada yıllık ortalama D vitamini düzeyinin etkisi lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde D vitamini düzeyindeki artışın hastaneye bu nedenlerle başvuruyu azalttığı saptandı (OR:0,867 CI:0,642-0,913).

Hastalar VDR genleri (4 ayrı kesme bölgesi), VDBP geni (GC), 25-hidroksilaz genleri (CYP27A1 ve CYP2R1), 1-alfa-hidroksilaz geni (CYP27B1) ve 24-hidroksilaz geni (CYP24A1) gen polimorfizmleri açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Astımlı hasta ve kontrol grupları yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark göstermiyordu ($p>0,05$). Tüm genotip frekansları açısından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı fark görülmedi. Hastaların ve kontrol grubunun genotip frekansları Tablo 17’de gösterildi.

Tablo 17. Kontrol ve Vaka Gruplarına Göre Olguların Genotipler Açısından Dağılımı

Değişkenler	Kontrol (n:30)	Vaka (n:30)	p-değeri	OR (95% CI)
VDR 1				
<i>ff</i>	6 (%20,0)	0 (%0)	-	1,000
<i>Ff</i>	12 (%40,0)	11 (%36,7)	0,791	-
<i>FF</i>	12 (%40,0)	19 (%63,3)	0,071	-
VDR 2				
<i>bb</i>	12 (%40,0)	16 (%53,3)	-	1,000
<i>Bb</i>	13 (%43,3)	12 (%40,0)	0,506	0,692 (0,234-2,048)
<i>BB</i>	5 (%16,7)	2 (%6,7)	0,190	0,300 (0,049-1,820)
VDR 3				
<i>tt</i>	5 (%16,7)	3 (%10,0)	-	1,000
<i>Tt</i>	10 (%33,3)	9 (%30,0)	0,638	1,500 (0,276-8,138)
<i>TT</i>	15 (%50,0)	18 (%60,0)	0,392	2,000 (0,409-9,777)
VDR 4				
<i>Aa</i>	23 (%76,7)	25 (%83,3)	-	1,000
<i>AA</i>	7 (%23,3)	5 (%16,7)	0,519	0,657 (0,183-2,363)
GC				
<i>hh</i>	9 (%31,0)	9 (%32,1)	-	1,000
<i>Hh</i>	16 (%55,2)	16 (%57,1)	1,000	1,000 (0,315-3,174)
<i>HH</i>	4 (%13,8)	3 (%10,7)	0,749	0,750 (0,129-4,356)
CYP2R1				
<i>bb</i>	12 (%41,4)	12 (%40,0)	-	1,000
<i>Bb</i>	12 (%41,4)	9 (%30,0)	0,632	0,750 (0,231-2,435)
<i>BB</i>	5 (%17,2)	9 (%30,0)	0,395	1,800 (0,464-6,976)
CYP27B1				
<i>pp</i>	6 (%20,7)	0 (%0,0)	-	1,000
<i>Pp</i>	16 (%55,2)	19 (%76,0)	0,110	-
<i>PP</i>	7 (%24,1)	6 (%24,0)	0,991	-
CYP27A1				
<i>bb</i>	27 (%93,1)	26 (%100,0)	-	1,000
<i>BB</i>	2 (%6,9)	0 (%0,0)	0,492	-
CYP24A1				
<i>bb</i>	3 (%10,0)	3 (%10,3)	-	1,000
<i>Bb</i>	19 (%63,3)	17 (%58,6)	0,900	0,895 (0,159-5,041)
<i>BB</i>	8 (%26,7)	9 (%31,0)	0,901	1,125 (0,175-7,243)

Vaka ve kontrol grupları allel frekansları açısından karşılaştırıldığında VDR1 geni F allelinin vaka grubunda anlamlı oranda fazla olduğu görüldü (p=0,009). Bu allelin varlığında vaka grubuna dahil olma riski 2,970 kat artmaktaydı. Diğer alleller için benzeri bir risk durumu saptanmadı (Tablo 18).

Tablo 18. Kontrol ve Vaka Gruplarına Göre Olguların Allel Frekansı Dağılımı

Değişkenler	Kontrol (n:60)	Vaka (n:60)	p-değeri	OR (95% CI)
VDR 1				
<i>f</i>	24 (%40,0)	11 (%18,3)	-	1,000
<i>F</i>	36 (%60,0)	49 (%81,7)	0,009	2,970 (1,291-6,883)
VDR 2				
<i>b</i>	37 (%61,7)	44 (%73,3)	-	1,000
<i>B</i>	23 (%38,3)	16 (%26,7)	0,172	0,585 (0,270-1,268)
VDR 3				
<i>t</i>	20 (%33,3)	15 (%25,0)	-	1,000
<i>T</i>	40 (%66,7)	45 (%75,0)	0,315	1,500 (0,678-3,317)
VDR 4				
<i>a</i>	23 (%38,3)	25 (%41,7)	-	1,000
<i>A</i>	37 (%61,7)	35 (%58,3)	0,709	0,870 (0,419-1,808)
Gc				
<i>h</i>	34 (%58,6)	34 (%60,7)	-	1,000
<i>H</i>	24 (%41,4)	22 (%39,3)	0,820	0,917 (0,434-1,938)
CYP2R1				
<i>b</i>	36 (%62,1)	33 (%55,0)	-	1,000
<i>B</i>	22 (%37,9)	27 (%45,0)	0,436	1,339 (0,642-2,792)
CYP27B1				
<i>p</i>	28 (%48,3)	19 (%38,0)	-	1,000
<i>P</i>	30 (%51,7)	31 (%62,0)	0,283	1,523 (0,706-3,286)
CYP27A1				
<i>b</i>	56 (%96,6)	52 (%100,0)	-	1,000
<i>B</i>	2 (%3,4)	0 (%0,0)	0,497	-
CYP24A1				
<i>b</i>	25 (%41,7)	23 (%39,7)	-	1,000
<i>B</i>	35 (%58,3)	35 (%60,3)	0,824	1,087 (0,521-2,267)

Genotipler ve alleler açısından yapılan ileri analizlerde, kış mevsiminde ortalama astım kontrol testi puanına göre genotiplerin dağılımı istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi (Tablo 19, Tablo 20).

Tablo 19. Vaka Grubu İçerisinde Astım Kontrol Puanına Göre Olguların Genotipler Açısından Dağılımı

Değişkenler	<20 (n:18)	≥20 (n:12)	p-değeri	OR (95% CI)
VDR 1				
<i>Ff</i>	9 (%50)	2 (%16,7)	-	1,000
<i>FF</i>	9 (%50)	10 (%83,3)	0,063	5,000 (0,846-29,567)
VDR 2				
<i>bb</i>	10 (%55,6)	6 (%50)	-	1,000
<i>Bb</i>	7 (%38,9)	5 (%41,7)	0,912	0,918 (0,202-4,175)
<i>BB</i>	1 (%5,6)	1 (%8,3)	0,867	1,286 (0,068-24,382)
VDR 3				
<i>tt</i>	2 (%11,1)	1 (%8,3)	-	1,000
<i>Tt</i>	6 (%33,3)	3 (%25)	1,000	1,000 (0,063-15,988)
<i>TT</i>	10 (%55,6)	8 (%66,7)	0,597	2,000 (0,153-26,187)
VDR 4				
<i>Aa</i>	16 (%88,9)	9 (%75)	-	1,000
<i>AA</i>	2 (%11,1)	3 (%25)	0,317	2,667 (0,373-19,060)
GC				
<i>hh</i>	6 (%33,3)	3 (%33,3)	-	1,000
<i>Hh</i>	8 (%44,4)	8 (%66,7)	0,790	1,250 (0,243-6,443)
<i>HH</i>	3 (%16,7)	-	0,238	-
CYP2R1				
<i>bb</i>	6 (%33,3)	6 (%50)	-	1,000
<i>Bb</i>	6 (%33,3)	3 (%25)	0,262	0,357 (0,059-2,159)
<i>BB</i>	6 (%33,3)	3 (%25)	0,262	0,357 (0,059-2,159)
CYP27B1				
<i>Pp</i>	12 (%66,7)	7 (%57,8)	-	1,000
<i>PP</i>	4 (%22,2)	2 (%16,7)	1,000	0,857 (0,124-5,944)
CYP27A1				
<i>bb</i>	15 (%100,0)	11 (%100,0)	-	1,000
CYP24A1				
<i>bb</i>	0 (%0,0)	3 (%25)	-	1,000
<i>Bb</i>	11 (%61,1)	6 (%50)	1,000	-
<i>BB</i>	7 (%38,9)	2 (%16,7)	0,234	-

Tablo 20. Astım Kontrol Testi Puanlarına Gruplarına Olguların Allel Frekansı Dağılımı

Değişkenler	AKT ≤ 19 (n:60)	AKT ≥ 20 (n:60)	p-değeri	OR (95% CI)
VDR 1				
<i>f</i>	9 (%25,0)	2 (%8,3)	-	1,000
<i>F</i>	27 (%75,0)	22 (%91,7)	0,102	3,667 (0,717-18,758)
VDR 2				
<i>b</i>	27 (%75,0)	17 (%70,8)	-	1,235 (0,388-3,938)
<i>B</i>	9 (%25,0)	7 (%29,2)	0,721	1,000
VDR 3				
<i>t</i>	10 (%27,8)	5 (%20,8)	-	1,000
<i>T</i>	26 (%72,2)	19 (%79,2)	0,543	1,462 (0,429-4,979)
VDR 4				
<i>a</i>	16 (%44,4)	9 (%37,5)	-	1,000
<i>A</i>	20 (%55,6)	15 (%62,5)	0,593	1,333 (0,464-3,833)
Gc				
<i>h</i>	20 (%55,6)	14 (%58,3)	-	1,000
<i>H</i>	14 (%38,9)	22 (%33,3)	0,857	1,114 (0,645-3,442)
CYP2R1				
<i>b</i>	18 (%50,0)	15 (%62,5)	-	1,000
<i>B</i>	18 (%50,0)	9 (%37,5)	0,340	0,600 (0,209-1,721)
CYP27B1				
<i>p</i>	11 (%30,6)	7 (%29,2)	-	1,000
<i>P</i>	20 (%55,6)	11 (%45,8)	0,537	1,456 (0,860-2,706)
CYP27A1				
<i>b</i>	32 (%88,9)	20 (%83,3)	-	1,000
<i>B</i>	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0,535	-
CYP24A1				
<i>b</i>	10 (%27,8)	13 (%54,2)	-	1,000
<i>B</i>	25 (%69,4)	10 (%41,7)	0,100	1,372 (0,844-3,377)

Genotipler açısından yapılan diğer ileri analizlerde, yıllık ortalama D vitamini düzeyinin yeterli olup olmamasına göre genotiplerin dağılımı istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi (Tablo 21).

Tablo 21. Vaka grubu içerisinde D vitamini yeterliliği olup olmamasına göre olguların genotipler açısından dağılımı

Değişkenler	<30 (n:24)	≥30 (n:6)	p-değeri	OR (95% CI)
VDR 1				
<i>Ff</i>	9 (%37,5)	2 (%33,3)	-	1,000
<i>FF</i>	15 (%62,5)	4 (%66,7)	0,850	1,200 (0,182-7,926)
VDR 2				
<i>bb</i>	12 (%50)	4 (%66,7)	-	1,000
<i>Bb</i>	11 (%45,8)	1 (%16,7)	0,302	0,108 (0,202-4,155)
<i>BB</i>	1 (%4,2)	1 (%16,7)	0,440	1,190 (0,068-16,388)
VDR 3				
<i>tt</i>	2 (%8,3)	1 (%16,7)	-	1,000
<i>Tt</i>	7 (%29,2)	2 (%33,3)	0,784	1,020 (0,060-11,917)
<i>TT</i>	15 (%62,5)	3 (%50)	0,597	1,540 (0,559-16,837)
VDR 4				
<i>Aa</i>	20 (%83,3)	5 (%83,3)	-	1,000
<i>AA</i>	4 (%16,7)	1 (%16,7)	0,876	1,000 (0,091-11,028)
Gc				
<i>hh</i>	6 (%25)	3 (%50)	-	1,000
<i>Hh</i>	14 (%58,3)	2 (%33,3)	0,329	1,854 (0,743-9,113)
<i>HH</i>	3 (%12,5)	-	0,509	-
CYP2R1				
<i>bb</i>	9 (%37,5)	3 (%50)	-	1,000
<i>Bb</i>	7 (%29,2)	2 (%33,3)	0,719	0,557 (0,159-3,903)
<i>BB</i>	8 (%33,3)	1 (%16,7)	0,262	0,478 (0,29-4,358)
CYP27B1				
<i>Pp</i>	16 (%72,7)	3 (%100)	-	1,000
<i>PP</i>	6 (%27,3)	-	0,299	-
CYP27A1				
<i>bb</i>	22 (%100,0)	4 (%100,0)	-	1,000
CYP24A1				
<i>bb</i>	2 (%8,3)	1 (%16,7)	-	1,000
<i>Bb</i>	13 (%54,2)	4 (%66,7)	0,763	1,013 (0,540-4,553)
<i>BB</i>	8 (%33,3)	1 (%16,7)	0,234	1,232 (0,807-3,677)

Hastalar, yıllık ortalama D vitamini düzeyi eksikliği olup olmamasına göre gruplara ayrıldığında genotipler açısından anlamlı fark görülmedi (Tablo 22)

Tablo 22. Vaka grubu içerisinde D vitamini eksikliği olup olmamasına göre olguların genotipler açısından dağılımı

Değişkenler	<20	≥20	p-değeri	OR (95% CI)
VDR 1				
<i>Ff</i>	3(%50)	8	-	1,000
<i>FF</i>	3(%50)	16	0,487	0,723 (0,289-1,806)
VDR 2				
<i>bb</i>	3(%50)	13	-	1,000
<i>Bb</i>	3(%50)	9	0,411	0,231 (0,213-4,162)
<i>BB</i>	0	2	0,321	1,270 (0,038-12,383)
VDR 3				
<i>tt</i>	1	2	-	1,000
<i>Tt</i>	2	7	0,814	1,034 (0,065-9,432)
<i>TT</i>	3	15	0,641	1,316 (0,513-14,123)
VDR 4				
<i>Aa</i>	4	21	-	1,000
<i>AA</i>	2	3	0,917	0,938 (0,281-3,128)
GC				
<i>hh</i>	1	8	-	1,000
<i>Hh</i>	3	13	0,127	1,854 (0,743-9,113)
<i>HH</i>	2	1	0,244	2,123(0,321-6,431)
CYP2R1				
<i>bb</i>	2	10	-	1,000
<i>Bb</i>	1	8	0,486	0,512 (0,139-3,003)
<i>BB</i>	3	6	0,341	0,641 (0,312-6,254)
CYP27B1				
<i>Pp</i>	2	4	-	1,000
<i>PP</i>	4	15	0,390	0,619(0,206-1,860)
CYP27A1				
<i>bb</i>	5	21	-	1,000
CYP24A1				
<i>bb</i>	0	3	-	1,000
<i>Bb</i>	3	14	0,110	2,113 (0,412-5,153)
<i>BB</i>	3	6	0,334	1,132 (0,607-5,277)

5. TARTIŞMA

Astım ve alerjik hastalıkların sıklığı dünya çapında artış göstermekte ve bu artış özellikle Batılı ve gelişmiş ülkelerde izlenmektedir. Yapılan çalışmalarda bu artışın hem çevresel hem de bireysel faktörlerle ilişkili olduğu belirtilmektedir²⁵⁷. D vitamininin bilinen kalsemik etkileri dışında son yıllarda bağışıklık sistemi düzenleyici etkilerinin de keşfiyle birlikte diğer birçok hastalıkla olan ilişkisi araştırılmaya başlanmış ve bir çok hastalığın patogenezi de rol aldığı öne sürülmüştür^{7,8}. Wjst ve Dold tarafından 1999 yılında D vitamini suplementasyonunun astım ve diğer alerjik bozukluklarda izlenen küresel artışın bir nedeni olabileceği öne sürülmüş²⁵⁸ ve sonrasında yapılan bazı çalışmalarla da bu hipotez desteklenmiştir^{11,34,236,259}. Buna karşılık, pek çok çalışma ile D vitamininin bağışıklık sistemini düzenleyici, inflamasyonu azaltıcı, tedaviye yanıtı artırıcı ve yeniden yapılanmayı azaltıcı etkileri ile astım patogenezi ve tedavi yanıtını iyileştirmede rol oynadığı ortaya konulmuştur^{214,217,222,235}. Çalışmalarda elde edilen farklı sonuçların en önemli sebebi kesitsel karakterde olmalarıdır. Biz çalışmamızda prospektif olarak bakılan serum D vitamini düzeylerinin, D vitamini eksikliğinin ve D vitamini ile ilişkili genlerin astımda klinik ve laboratuvar üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık. 7-17 yaş grubunda astımlı 30 çocukta mevsimsel olarak ölçülen D vitamini seviyeleri ile astım kontrolünü gösteren parametreler arasındaki ilişkileri prospektif inceleyerek klinik ve immünolojik parametreler üzerinde serum D vitamini düzeyinin rolünü ve D vitamini yolağı gen polimorfizmlerinin etkisini değerlendirdik.

Çalışmamız literatürdeki diğer pek çok yayının aksine prospektif nitelikte olduğundan hastaların hem çalışmaya dahil edilme hem de izlem dönemlerinde D vitamini ve astımla ilişkili parametrelere tekrarlayıcı şekilde erişme imkanımız oldu. Böylelikle kesitsel çalışmaların önemli kısıtlılık yönlerinden biri olan ters nedensellik bağının daha iyi değerlendirilebilmesini sağladık. Ayrıca kesitsel çalışmalarda hastalar sadece bir değerlendirme anında görüldüğünden o anda kontrolsüz astımı olan grubun verileri sonuçları etkileyebilir. Örneğin ağır astımı olan çocuklar evden de yeterince çıkamadığı için güneşe maruziyet süreleri az olacağından D vitamini düzeyleri etkilenebilir.

D vitamininin aktif formu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ olsa da D vitamini durumunu değerlendirmede, yarı ömrünün uzun olması, parathormon düzeyinden etkilenmemesi nedeniyle en uygun belirteç $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeyidir¹⁵¹. Bu nedenle çalışmamızda D vitamini düzeyini belirlemek için serum $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeyine bakılmıştır.

D vitamini yetersizliği ve eksikliğinin tanımlanmasında 25(OH)D3'nin normal aralığının belirlenmesi için bir çok çalışma yapılmıştır. D vitamini yeterliliği için düzeyler iskelet sistemine etkilerine göre belirlenmiş değerlerdir. Bu değerlerin D vitamininin bağışıklık sistemine ya da kas iskelet sistemi dışındaki diğer etkileri için yeterli olup olmaması tartışmalıdır¹⁵³. Çalışmalardan yola çıkarak 25(OH)D3 düzeyi; 20 µg/L'den düşük ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29 µg/L arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 µg/L'den yüksek ise normal D vitamini düzeyi, 150 ng/ml'den yüksek ise D vitamini intoksikasyonu olarak belirlenmiştir^{154, 260}.

D vitamini yetersizliği dünyada yaygın olarak araştırılan ve üzerinde çalışmalar yapılan bir konudur. Epidemiyolojik çalışmalar D vitamini eksikliği prevalansının Kuzey Amerika ve Batı Avrupa başta olmak üzere tüm dünyada giderek arttığını göstermektedir²⁶¹. Bazı ülkelerde besinlerin D vitamini ile güçlendirilmesi ve D vitamini içeren multivitaminler önerilmesine rağmen D vitamini eksikliği görülmektedir. Bunda yaşam tarzında kapalı ortamlarda kalma süresi gibi farklar suçlanmaktadır²⁶². Ülkemizde de D vitamini eksikliğinin sıklığı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardan en geniş kapsamlısı Erzurum bölgesinde 8631 çocuk taranarak gerçekleştirilmiş ve rikets sıklığının %6,1 olduğu bildirilmiştir²⁶³. Diğer bir çalışmada 1-16 yaş grubundaki sağlıklı 849 çocukta kış mevsimindeki D vitamini seviyeleri değerlendirilmiş ve eksikliğinin %8, yetersizliğinin ise %25,5 olduğu tespit edilmiştir²⁶⁴. D vitamini eksikliği bebek ve çocuklar için önemli bir problem olduğu gibi, aynı zamanda gebe veya süt veren anneler için de önemli bir sorundur. Bu konuda yapılan çalışmalarda ülkemizin farklı bölgelerindeki gebe veya süt veren annelerdeki ciddi vitamin D eksikliği (<10 ng/ml) oranlarının %46 ile %80 arasında olduğu tespit edilmiştir²⁶⁵⁻²⁶⁸. Annenin hamilelikteki serum D vitamini düzeyi doğumda bebeğin D vitamini düzeyi için çok güçlü bir prediktördür. D vitamini eksikliği olan anneden doğan bebek D vitamini açısından düşük depo ile doğar³⁴.

D vitaminin %90'ı güneş ışınlarının etkisi ile deride 7- dehidrokolesterol'den sentez edilir. Bu nedenle D vitamini düzeyi, diğer D vitamini düzeyini etkileyen faktörler dışlandığında, kış mevsiminde en düşük yaz mevsiminde ise en yüksektir^{121, 269, 270}. Çalışmamızda bu veriyi destekler nitelikte sonuçlar elde edildi. Serum D vitamini seviyeleri mevsimsel olarak değerlendirildiğinde kış mevsiminde D vitamini eksikliği olan astımlı hasta sayısı 14 (%46,7), D vitamini yetersizliği olan hasta sayısı 10 (%33,3), D vitamini düzeyi normal olan hasta sayısı 6 (%20) yaz mevsiminde D vitamini eksikliği olan hasta sayısı 4 (%13,3), D vitamini yetersizliği olan hasta sayısı 9 (%30), D vitamini düzeyi normal olan hasta sayısı 17 (%56,7) idi. Elde ettiğimiz sonuçlara göre D vitamini düzeyinin yaz

mevsiminde en yüksek, kış mevsiminde en düşük seviyelerde bulunduğu tespit edilmiştir. Yaz mevsimi hariç diğer mevsimlerde D vitamini yetersiz ve eksik olan gruplar çalışma hastalarının büyük kısmını oluştururken, sadece yaz mevsiminde serum vitamin D seviyeleri yüksek olan hastalar %56,7 oranı ile baskın grubu oluşturuyordu.

Her ne kadar ciltte D vitamini sentezini mevsimsel değişiklikler, enlem gibi çevresel faktörler etkilese de cilt rengi, yaş, güneş koruyucu krem kullanımı, güneş ışığına maruziyet süresi gibi kişisel faktörler de önemlidir. Cilt kanserinden korunmak amacıyla kullanılan güneş koruyucular cilde emilen UVB miktarını azaltarak D vitamini eksikliği riskini arttırmaktadır²⁷¹. Çalışma grubumuzdaki hastalar içinde güneş koruyucu kullanımı öyküsü olan yoktu. Çalışmamızda astımlılar cilt rengi açısından değerlendirildiğinde 21'i (%70) açık cilt renkli, 9'u (%30) koyu cilt renkliydi. D vitamini düzeyini etkileyen faktörler değerlendirilirken güneşe maruziyet süresi de göz önüne alındı. Yeterli D vitamini düzeyi için haftada 2 gün saat 10.00 ile 15.00 arasında 5-30 dakika güneş maruziyeti önerilmektedir²⁷². Kolların (vücut yüzey alanının %18'i) 11.00-14.00 saatleri arasında minimal eritem oluşturacak sürede güneşe maruziyetinin 3600 ünite D vitamini alımı ile eş değer olduğu gösterilmiştir²⁷³. Çalışmamızda astımlı hastaların güneş ışığına maruziyet süreleri değerlendirildiğinde mevsimler arasında anlamlı fark olduğu ve güneş ışığından faydalanma sürelerinin en yüksekten itibaren sırasıyla yaz, ilkbahar, sonbahar ve kış mevsimlerinde olduğu belirlendi.

D vitamini büyük oranda ciltten sentez edilse de diyetle hayvansal (kolekalsiferol) ve bitkisel kaynaklardan (ergokalsiferol) da elde edilir¹³⁶. Çok az sayıda besin D vitamini kaynağı olduğu için bazı ülkelerde besinler D vitamini ile zenginleştirilmiş olarak sunulmaktadır. Her 100 IU/gün D vitamini alımının serum 25(OH)D düzeyini 1 µg/L arttırdığı tahmin edilmekte ve µg/L'nin üzerinde D vitamini kan düzeyi sağlayabilmek için 3000 IU (75 µg/g) günlük D vitamini alınması gerektiği belirtilmekte ise de⁹ tüm yaşlar için genel olarak günlük 10 µg (400 IU) D vitamini alımı, yaşlılar için ise günlük en az 25 µg D vitamini alımı önerilmektedir²⁷⁴. Çalışmamızdaki hastalarda diyetle alınan D vitamini miktarları mevsimler arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edilmiş olsa da hastaların tüm mevsimlerden elde edilen tüm D vitamini düzeyleri ve diyetle alınan D vitamini miktarları havuzlanıp değerlendirildiğinde serum D vitamini düzeyleri ile diyetle alınan D vitamini düzeyi arasında pozitif yönde bir korelasyon görüldü.

Cinsiyet ve D vitamini düzeyi ilişkisi NHANES III çalışmasında ortaya konmuş olup kadınlarda D vitamini düzeyi erkeklere oranla daha düşük bulunmuştur ³⁰³. Yaşın da D vitamini üzerinde etkili olduğunu ve yaşın artmasıyla birlikte D vitamini düzeyinde artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur ^{276, 241}. Bu nedenle bizim çalışmamızda da D vitamini düzeyini etkileyen etmenleri saptamak amacıyla cinsiyet ve yaş verileri birer karıştırıcı faktör olarak istatistiksel analizlere dahil edildi.

Pek çok çalışmada şişmanlık ile D vitamini arasındaki ilişki araştırılmış olup, vücut kitle indeksi yüksekliğinin D vitamini eksikliği için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir ²⁷⁷⁻²⁷⁹. Bu durumun sebepleri olarak; artmış yağ dokusunda depolanan D vitamininin biyoyaralanımının azalması, artmış parathormon düzeyinin 1,25(OH)₂D₃ düzeyini artırması ve bu durumun 25(OH)₂D₃ düzeyini negatif geri bildirim yoluyla azaltması, D vitamini klerensinin artması, obez kişilerin kapalı ortamda geçirdikleri sürenin fazla olması nedeniyle ciltte D vitamini sentezinin az olması gibi nedenlerle açıklanmaktadır ²⁸⁰. Obez kişilerde aynı miktarda güneş ışığı maruziyeti sonrası D vitamini düzeyindeki yükselmenin obez olmayanlara göre daha az miktarda olduğu da bir çalışmada vurgulanmıştır ²⁸¹. Çalışmalarda obez-yüksek vücut kitle indeksi olanlarda serum D vitamini düzeyi ile vücut kitle indeksi arasında ters korelasyon saptanmıştır ^{282,283}. Hastalarımızın tüm mevsimlerden elde edilen tüm D vitamini düzeyleri ve vücut kitle indeksleri havuzlanıp değerlendirildiğinde D vitamini düzeyleri ile vücut kitle indeksi değerleri arasında literatürle uyumlu olarak ters yönde bir korelasyon görüldü.

İkiz çalışmalarında D vitamini eksikliğinin genetik temelini de olduğu ortaya atılmıştır ^{284,285}. D vitamini metabolizması yolağındaki genler bu verilerden sonra ilgi odağı olmaya başlamıştır. D vitamini eksikliği açısından riskli olan hastalar bu sayede belirlenebilecek ve D vitamini eksikliği ile oluşabilecek morbidite azaltılmış olacaktır. Bu konudaki en geniş çalışma 15 kohortun birleştirilmesinden elde edilen verileri sunan çok merkezli çalışmadır. Bu çalışma sonuçlarına göre kolesterol sentezi (DHCR7 geni), hidroksilasyon (CYP2R1, CYP24A1), ve D vitamini transport (GC) genleri komşuluğundaki gen bölgelerindeki tek nükleotid polimorfizmlerinin serum D vitamini düzeyleri ile ilişkili olduğu görülmüştür ²⁸⁶. Ahn ve arkadaşlarının beş kohorttan 4501 vakada D vitamini düzeyini etkileyen tek gen polimorfizmlerini incelediği bir başka çalışmada VDBP'i kodlayan gen(GC) ve 25 hidroksilaz geni (CYP2R1) tek gen polimorfizmlerinin D vitamini düzeyi ile ilişkili olduğunu ortaya konulmuştur ²⁸⁵. Çin popülasyonunda D vitamini ile ilişkili genlerin çocukluk çağında D vitamini eksikliğine bağlı rikets gelişimi riski ile ilişkisini araştıran

çalışmada da D vitamini 12 tek gen polimorfizm bölgesinde 6 allelin D vitamini düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ²⁸⁷. Corinne ve arkadaşlarının Amerika’da 1204 kadında D vitamini yolağı gen polimorfizmleri ve D vitamini düzeyini incelediği çalışmada GC geninde iki ve CYP2R1 geninde dört tek gen polimorfizm bölgesinin D vitamini düzeyi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmayı önceki çalışmalardan ayıran kısım ise dışarıdan alınan D vitamini düzeyi ve mevsimsel olarak güneşe maruziyetin artmasının bu tek gen polimorfizmlerinin D vitamini düzeyine etkisini arttırdığının gösterilmesidir ²⁸⁸. Biz de çalışmamızda literatürde D vitamini düzeyini etkilediği gösterilmiş olan yukarıdaki gen bölgelerini araştırdık. Ancak elde ettiğimiz sonuçlar D vitamini düzeyi ile çalıştığımız bu gen bölgelerinin anlamlı bir bağlantısının olmadığını gösterdi. Ayrıca tüm yıl boyunca ölçülen ortalama D vitamini seviyelerinin değişik kesme değerlerine göre belirlenen D vitamini grupları arasında yapılan karşılaştırmalar da genotip ve allel dağılımlarının gruplar arasında farklı olmadığını gösterdi. Bunun nedenleri arasında çalışma grubumuzun literatürde gen çalışmalarında anlamlı ilişki gösterebilmek için gerekli olan yüksek sayıdaki hasta sayısından çok düşük olması sayılabilir. Ayrıca D vitamini düzeyini gösterebilecek gen bölgeleri literatürde şu ana kadar bildirilmiş olanlarla sınırlı kalmayabilir ve farklı etnik köken ve diğer epigenetik faktörler de bu gen bölgelerinin Türk toplumunda ifade edilmesini değiştiriyor olabilir. Türk toplumunda bu noktayı araştıran bir çalışma daha önce yürütülmediği için ileride araştırılması önemlidir.

Hastaların D vitamini düzeyini etkileyen faktörleri kesitsel olarak değerlendiren çalışmalar mevcuttur. D vitamini yarı ömrü 2-3 haftadır ve yaşam tarzında olan kısa süreli değişiklikler ile düzeyi değişebilmektedir. Yıllık D vitamini düzeyinin bir yıl süreyle izlendiği ve bunlara dayanan yıllık ortalama D vitamini düzeyini değerlendiren bir çalışma literatürde mevcut değildir. D vitamini düzeyini etkileyeceği düşünülen yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, cilt rengi, inhale steroid kullanımı, diyetle alınan günlük D vitamini miktarı, günlük güneşe maruziyet süresi, VDBP düzeyi ve D vitamini metabolizmasında görev alan genlerin tek nükleotid polimorfizmleri genotip ve allel bazında çok değişkenli analizle (etkenlerin birbirlerine olası karıştırıcı etkileri dışlandıktan sonra) değerlendirildiğinde yıllık ortalama D vitamini düzeyinin beklenildiği üzere vücut kitle indeksinin artışıyla azaldığı ve günlük güneşe maruziyet süresi artışıyla arttığı gösterilmiştir. Buna göre D vitamini seviyeleri üzerine VKİ’nin odds oranı -0,338 (%95 GA: -1,244-0,193; p=0,014) ve günlük güneşe maruz kalımın ise 3,032 (%95 GA: -3,586-8,396) olarak belirlenmiştir. D vitamini yolağındaki gen polimorfizmleri hem genotip hem de allel bazında değerlendirilmiş olup D vitamini düzeyi ile ilişkisi saptanmamıştır.

Epidemiyolojik verilere göre D vitamini ve astım prevalansı arasında karmaşık bir ilişki mevcuttur. Astımın erken yaşlarda başlaması ve hastalıkların gelişimsel kökenleri hakkında daha fazla kanıt elde edilmesi, annenin gebelik boyunca ve bebeğin infant dönemindeki diyetinin ve D vitamini düzeyinin çocuğun astım riski üzerindeki rolünü ilgi çeken bir konu haline getirmiştir^{289,291}. D vitamini desteği ile astım ve alerjik hastalıklar arasında lineer bir ilişki olduğunu ileri süren araştırmacılar da vardır^{11,32,291,292}.

Wjst ve arkadaşları vitamin D eksikliğinin astıma neden olabileceği hipotezine karşı çıkmışlar ve asıl vitamin D suplementasyonunun astıma neden olduğunu tekrar tekrar dile getirmişlerdir^{11,291,292}. Sözü edilen bu zararın varlığına en büyük destek kuzey Finlandiya'daki geniş bir doğum kohortundan gelmiştir ve Hypponen ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yapılan bu çalışmada yaşamın ilk yılında düzenli olarak vitamin D desteği (2000 IU/gün) almanın 31 yaşında atopi (OR 1,46), alerjik rinit (OR 1,66) ve astım (OR 1,35) gelişim riskini artırdığı bildirilmiştir³². Avrupada yapılan iki farklı çalışmada da D vitamini alımının astım/alerji riskini artırabileceği bildirilmiştir^{34,35}. Gale ve arkadaşları yüksek maternal 25(OH)D (ortanca 33. gebelik haftasında ölçülen) seviyelerinin artmış atopi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir³⁴. Çalışmada elde edilen sonuçlara göre, gebelikte D vitamini seviyeleri 30 µg/L üzerinde olan annelerin çocukları ile 12 µg/L altında olan annelerin çocukları kıyaslandığında, yüksek olan grupta yer alan çocukların dokuzuncu aydaki egzama riski (OR 3,26) ile dokuz yaşındaki astım riskleri (OR 5,40) belirgin olarak yüksek bulunmuştur. İsveç'te yapılan diğer bir araştırmada Back ve arkadaşları 123 çocuğun yer aldığı küçük bir kohortta yaptıkları değerlendirmelerde bebeklik döneminde D vitamini desteği alan çocuklarda 6 yaşında atopik durumların prevalansının artmış olduğunu bildirmişlerdir³⁵. Bu çalışmaların metodolojik yönden eleştiriye açık yönleri olsa da geç gebelik ya da bebeklik döneminde D vitamini kullanımının güvenliği hakkında önemli şüpheler doğurmuşlardır.

Bu konudaki endişeler D vitamininin astım ile görünür bir ilişkisi olmadığını, hatta belki de bir miktar koruyucu rolü olabileceğini öne süren epidemiyolojik çalışmalarla hafifletilmiştir. Boston ve İskoçya doğum kohortlarında yapılan değerlendirmelerde gebelikte maternal vitamin D kullanımı ile çocukluk çağı hışıltısı arasında ters bir ilişki tespit edilmiştir. İskoç araştırmacılar gebelikte daha az D vitamini kullanımının astım görülmesi ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir^{235,236}. Yeni Zelanda doğum kohortunda yapılan bir değerlendirmede ise kordon kanında 25(OH)D seviyesindeki düşüklüğün solunum yolu enfeksiyonları ve çocukluk çağı hışıltı riskinde artışa neden olduğu, ancak 5 yaşındaki astım

riski ile ilişkisinin bulunmadığı bildirilmiştir ²³⁹. Yakın tarihte iki doğum kohortu çalışmasında daha bu konu değerlendirilmiştir. Finlandiya’da Erkkola ve arkadaşlarının 1669 çocukta yaptıkları çalışmada gıda ile maternal D vitamini alımının çocukluk çağı astım riskinde ve alerjik rinit riskinde azalma ile ilişkili olduğu, D vitamini desteklerinin ise bu durumlarla herhangi bir ilişkisinin bulunmadığı bildirilmiştir ²³⁷. Japonya’da Miyake ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise 763 anne ve çocuklarında maternal diyet ile çocukluk dönemi vizing semptomları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışmada süt ürünlerinin yüksek oranda alınmalarının 16-24 ay arasında hışıltısını azalttığı gösterilmiştir. Ancak yazarlar bulgularının vitamin D’nin astım ya da diğer atopik durumlar üzerine olan etkileri ile değil de solunum yolu enfeksiyonlarını azaltıcı etkisi ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir ²⁶⁰.

Yenilenen kılavuzlarda astım tedavisinin kontrol durumuna göre şekillendirilmesi gerekliliği vurgulanmaktadır ¹. Astım kontrol testi astım kontrol durumunu değerlendirmemize imkan sağlayan güvenilirliği onaylanmış bir testtir ve Türk çocuklarına göre içeriği onaylanmıştır¹⁰⁷. Astım kontrol durumunu değerlendirmek için çalışmamızda çocuklar için astım kontrol testi kullanılmıştır ¹⁰⁸. Sonuçlarımıza göre; kış mevsiminde astım kontrol testinde kontrolsüz astım için belirlenen 19 puan ve altındaki değerlere sahip hasta sayısı diğer üç mevsime göre fazla, yaz mevsiminde ise astım kontrol testi skorlarının da istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. Astım kontrol testi ile D vitamini düzeyi arasındaki korelasyonlar tüm mevsimlerde incelendiğinde kış, ilkbahar ve yaz mevsimlerinde pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Ayrıca astım kontrol testi ve D vitamini arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için uygulanan ve astım kontrol testini etkileyebilecek diğer karıştırıcı faktörlerin etkisinin ortadan kaldırıldığı çok değişkenli regresyon analizinde yıllık ortalama D vitamini düzeyindeki 1 µg/L artışın yıllık ortalama astım kontrol testini 0.52 puan arttığı görülmüştür. Tüm mevsimlerdeki D vitamini düzeyleri beraber ele alınıp eksiklik, yetersizlik ve normal düzey olarak gruplara ayrıldığında bu üç grup arasında astım kontrol testi puanlarının anlamlı olarak farklı olduğu en düşük puan ortalamasının D vitamini eksik olan grupta, en yüksek astım kontrol testi puanının da D vitamini düzeyi normal olan grupta olduğu görüldü. Elde ettiğimiz sonuçlara göre astım kontrol testi ve D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki pek çok yönden değerlendirilmiş olup inhale steroid kullanımı gibi diğer faktörlerden bağımsız anlamlı pozitif bir korelasyon olduğu görülmüş oldu. Literatürde D vitamini astım kontrol testi ile ilişkisini değerlendiren çalışma sayısı azdır ve bu çalışmalar kesitsel doğadadır. Çalışmamız ile uyumlu olarak Chinellato ve

arkadaşlarının İtalya’da yapılan kesitsel çalışmasında 5-11 yaş arası 75 astımlı çocukta D vitamini düzeyi astım kontrol testi ile korele bulunmuştur ²⁴⁹.

Spirometri astım şiddetinin belirlenmesi, kontrolün değerlendirilmesi ve bozulmanın erken saptanması açısından önemlidir. Literatürde 100 astımlı çocuk hastanın değerlendirildiği kesitsel bir çalışmada D vitamini düzeyinin; bronkodilatör öncesi FEV1 ve FEV1/FVC düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği gösterilmiştir ²¹⁷. Bir diğer çalışmada da D vitamini düzeyine göre hastalar çeyreklere ayrıldığında en yüksek D vitamini seviyesine sahip grupta en yüksek FEV1 ve FVC değerlerinin elde edildiği görülmüştür ²⁹³. Sutherland ve arkadaşlarının 54 erişkin astımlı hasta ile yaptığı çalışmada da yüksek D vitamini seviyesi solunum fonksiyonlarında iyileşme ile ilişkili bulunmuştur ²⁴⁴. Bu çalışmaların aksine Tayland’da 125 astımlı çocuk ile yapılan kesitsel çalışmada serum D vitamini düzeyi ile pulmoner fonksiyonlar arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Bu sonuçlar diğer çalışmalara göre D vitamini eksikliği ve yetersizliği olan hasta sayısının az olması ve çalışmanın kesitsel karakterde olması ile ilişkilendirilmiştir ²⁴⁵. Çalışmamızda hastaların D vitamini düzeyleri ile spirometri parametreleri arasındaki ilişkiler de incelenmiştir. Hastaların tüm mevsimlerden elde edilen D vitamini düzeyleri ve spirometre parametreleri beraber değerlendirildiğinde D vitamini düzeyleri ile FEV1 değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Dahası D vitaminindeki mevsimler arası değişiklik düzeyleri ile FEV1 değer değişiklikleri arasında da anlamlı pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Çok değişkenli regresyon analizinde olası karıştırıcı faktörlerin etkisi dışlandıktan sonra D vitamini düzeyindeki 1 ng/mL’lik artışın FEV1 düzeyinde %0.61 düşme olduğu saptanmıştır. D vitamini eksikliğinin prenatal akciğer gelişimini sorgulayan çalışmalar da vardır. Bu soruya cevap arayan çalışmaların birinde D vitamini eksikliği olan farelerden doğan yavru farelerde somatik büyümede ve histolojik yapıda değişiklik olmaksızın akciğer volümünde azalma olduğu gösterilmiştir ²²⁴. Bir diğer çalışmada D vitamininin alveoler tip 2 hücre DNA sentezini ve perinatal pulmoner gelişimde önemli olan surfaktan üretimini de uyardığı da gösterilmiştir ^{225,294}. Bu çalışma sonuçlarına göre D vitamininin akciğer fonksiyonlarını etkilemesi hayatın erken dönemlerine dayanmaktadır.

Bronkodilatör yanıt ve D vitamini ilişkisi de sınırlı sayıda çalışmada değerlendirilmiştir. Brehm ve arkadaşlarının iki farklı çalışmasında yüksek D vitamini düzeyi azalmış bronkodilatör yanıt ile ilişkili bulunmuştur ^{241,242}. Çalışmamızda D vitamini düzeyleri ve bronkodilatör yanıt değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmış olsa da çok değişkenli analizde bronkodilatör yanıtı etkileyebilecek diğer değişkenlerin etkisi dışlandığında D

vitamininin bronkodilatör yanıt ile ilişkisi bulunamamıştır. Ancak D vitamini düzeylerinin farklı olduğu mevsimlerde D vitamini düzey farklılıkları arttıkça bronkodilatör yanıtlardaki farkların da arttığı yönünde pozitif korelasyon sonucu elde edilmiştir. Çalışmamızdaki astımlı hastaların yarısının inhale steroid kullanıyor olması nedeniyle bronkodilatör yanıtlar maskelenmiş ve D vitamini ile saptanabilecek olası ilişkiler tüm analizlerimizde saptanamamış olabilir. Nitekim Brehm'in yukarıda bahsedilen çalışmalarının ikisinde de analizlerde inhale kortikosteroid kullanımı karıştırıcı bir etmen olarak analizlere dahil edilmemiştir. Dolayısıyla inhale kortikosteroidlerin etkisi kontrol edildiğinde bronkodilatör yanıtın ne şekilde değişeceğine dair bir çıkarımda bulunmak güçtür.

Metakolin provokasyonu ile bronş aşırı duyarlılığının değerlendirilmesi de astım kontrolünü ve tedaviye cevabı değerlendirmekte kullanılan önemli bir yöntemdir. Astım ne kadar kontrollü ise o kadar yüksek metakolin dozu ile bronş aşırı cevaplılığı saptanır. Literatürde D vitamini eksikliği olan erişkin astımlı hastalardaki metakolin provokasyon dozu, D vitamini düzeyi normal olan astımlı hastalarla karşılaştırılmış ve D vitamini yetersizliği olan grupta $1,03 \pm 0,2$ iken D vitamini yeterli grupta $1,92 \pm 0,2$ olarak bulunmuştur ($p=0,01$). Başka bir çalışmada fare modelinde D vitamini eksikliği metakolin ile bronş aşırı cevaplılığında artış ile ilişkili bulunmuş, D vitamini desteği ile bronş aşırı duyarlılığının azaldığı görülmüştür²⁹⁵. Çalışmamızda tüm mevsimlerden elde edilen D vitamini düzeyleri ve metakolin provokatif dozlarında korelasyon saptanmadı. Çoklu değişkenli regresyon analizinde de D vitamini düzeyi ile ilişkisi saptanmadı. D vitamini düzeyi ile ilişkinin saptanmamasının sebebi çalışmamızdaki hasta sayısının yetersiz olması ve çalışmamızdaki hastaların yarısının inhale steroid kullanıyor olması nedeniyle olası ilişkinin maskelenmiş olma ihtimali olarak değerlendirilmiştir.

Astımda oluşan allerjik inflamasyon patogeneğinde eozinofiller ve IgE önemli bir yer alır. D vitamini ve astım ilişkisini araştıran çalışmalarda alerji belirteçleri de değerlendirilmiştir. Hyponnen ve arkadaşları çalışmalarında D vitamini düzeyi ile serum IgE düzeyi arasında U şekilli bir ilişki olduğunu, çok yüksek ve çok düşük serum D vitaminiseviyelerinde IgE düzeyinin artmış olduğu gösterilmiş ve suplementasyon verildiğinde serum IgE düzeylerinin ve allerjik durumun takip edilmesi gerektiğini vurgulamışlardır²⁰³. Yine Kosta Rika'da yapılan bir diğer çalışmada astımlı hastalarda serum D vitamini düzeyi ile serum total IgE ve periferik kan eozinofil sayısı arasında negatif ilişki saptanmıştır. Serum D vitamini düzeyinin her $10 \mu\text{g/L}$ 'lik artışında serum total IgE düzeyinde 25 IU/ml ve eozinofil sayısında 29 hücre/m^3 'lik düşüş tesbit edilmiştir. Ayrıca D vitamini

düzeylerinin akar spesifik IgE düzeyinde ve akar ile cilt prik testinde reaksiyon çapındaki azalma ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu saptanmıştır ²⁴¹. FeliciaMontero ve arkadaşlarının çalışmasında D vitamini düzeyi, >30, 21-29 ve <20 olan astımlı erişkin hasta grupları karşılaştırıldığında gruplar arasında IgE, eozinofil sayısı açısından fark bulunmazken, D vitamini eksikliği ağır astım riskini, hastaneye yatışı ve acile başvuru oranında artış ile ilişkili bulunmuştur ²⁹⁶. Goleva ve arkadaşlarının kesitsel özellikteki çalışmasında D vitamininin çocuk ve erişkin astımlı hastalar etkisi ayrı ayrı incelenmiş ve D vitamini düzeyinin sadece çocuklarda IgE düzeyi ile ters ilişkisi saptanmıştır. Bu çalışmada D vitamini düzeyinde her 1 µg/L artış IgE düzeyinde 23kU/L düşme ile ilişkili bulunmuştur ²⁹⁷. Kosta Rika’da yapılan ve D vitamini düzeyinin, 4 yıl boyunca takip edilen astımlı hastalarda hastaneye yatış ve acile başvuruyu arttırıp arttırmadığının değerlendirildiği prospektif CAMP (Childhood Asthma Management Program) çalışmasında D vitamini düzeyi eksik veya yetersiz grup ile D vitamini düzeyi yeterli grup arasında serum total IgE, mutlak eozinofil sayısı ve cilt testi reaktivitesi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ²⁴².

Çalışmamızda hastaların tüm mevsimlerdeki D vitamini, IgE ve eozinofil sayıları tek grup şeklinde incelendiğinde ve D vitamini düzeyleri eksiklik, yetersizlik ve normal düzey şeklinde ayrıldığında, total IgE düzeyi ortalamaları her üç D vitamini düzeyi grubunda anlamlı farklı çıkmış olup yaz mevsiminde en düşük ve kış mevsiminde en yüksek değerler elde edilmiştir fakat eozinofil sayısı açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır. Hastalarda D vit düzeyleri ile IgE düzeyleri anlamlı negatif korelasyon gösterirken iken D vitamini düzeyi ile mutlak eozinofil sayısı arasında korelasyon saptanamamıştır. Hastaların D vitamini düzey ortalamalarının IgE ve mutlak eozinofil sayısı ortalamalarıyla ilişkisi regresyon analizi ile incelendiğinde de D vitamini düzeyinde her 1 µg/mL artışın IgE düzeyinde 0.56 IU/ml azalma ile ilişkili olduğu görülmüştür.

D vitamininin astım patogenezindeki etkilerinden biri olan kazanılmış bağışıklık sistemine etkisi de pek çok çalışmada üzerinde durulmuş bir konudur. Bu etkilerin anlaşılması için bu sistemin elemanları olan sitokinler üzerinden yapılan değerlendirmeler bilgi vericidir. D vitamininin Th1 hücreler ve Treg hücrelere etkisi üzerinde fikir birliği varken alerjik inflamasyonun anahtar hücreleri olan Th2 hücreleri üzerine etkisi üzerinde karşıt görüşler oluşturacak sonuçlar vardır. 6-8 haftalık farelerle yapılan çalışmalarda D vitamininin Th1 immün sistem ve sitokinleri (IL-2, IFN- γ), olduğu, düzenleyici T hücrelerin ve sitokinlerinin (IL-10, TGF-beta) üzerinde aktive edici etkisi olduğu ve Th2 immün sistem sitokin (IL-4,IL-5,IL-13) sekresyonunu arttırıcı etkisi olduğu gösterilmiştir ^{298,299}. Buna karşın Pichler ve arkadaşları D vitamininin kord kanında hem Th1 sitokinlerini hem de IL-4 ve IL-13

sekresyonunu azalttığını göstermişlerdir²⁴⁰. Çalışmalar arasındaki sonuç farkı, D vitaminine maruziyet zamanının D vitamininin sitokin profiline etkisi nedeniyle olabileceği vurgulanmaktadır. Stabil astımlı 39 çocuk ile yapılan bir diğer çalışmada D vitamini düzeyi ile CD25+FOXP3+ Treg hücrele sayısı ve IL-10 düzeyi arasında anlamlı bir pozitif korelasyon saptanmıştır³⁰⁰. Literatürde D vitamini ve T hücre sitokinleri arasındaki ilişkiyi mevsimsel olarak değerlendiren tek çalışma mevcuttur. 15 erişkin sağlıklı erkekte serum 1,25(OH)₂D₃ ve 25(OH)D₃ düzeyindeki mevsimsel artışın CD4+ T hücre sayısında ve naiv T hücre sayısında artma, hafıza T hücre sayısında azalma, Treg hücre transkripsiyon faktörü olan foxp3 ekspresyonunda artma, periferik kan mononükleer hücrelerinden IL-2, IFN- γ ve IL-17 salınımında azalma, artma ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışma naiv ve hafıza T hücrelerini değerlendirmesi ve mevsimsel ilişki açısından sonuçlar içermesi ile diğer çalışmalardan ayrılmaktadır³⁰¹.

Çalışmamızda tüm verilerin havuzlanması sonrasında IL-4 düzeyi ve Treg hücre sayılarının D vitamini düzeyi ile korelasyon gösterdiği saptandı. Ayrıca D vitamininin mevsimler arasındaki farkının en yüksek olduğu yaz ve kış mevsimleri arasında D vitamini düzey farkları ile Treg hücre sayı farkları anlamlı ilişkili bulundu. Buna karşın çoklu regresyon analizinde Treg hücre sayısı ve sitokin düzeylerinin D vitamini düzeyi ile ilişkisi saptanmadı. Çalışmamızda sitokin düzeyi ölçümünün mononükleer hücrelerin aktive edilmesiyle değil periferik kandan ELİSA yöntemi ile çalışılmış olması elde ettiğimiz sonuçların literatürdeki diğer sonuçlarla karşılaştırılmasında bir zorluk olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca literatürdeki diğer bazı çalışmaların aksine çalışmamızda sitokin düzeylerinin balgam ya da BAL yerine periferik kanda çalışılması nedeniyle akciğerde lokal olarak gelişen immün cevap belirlenememiş olabilir. Çalışmamız literatürdeki diğer pek çok çalışmanın aksine bir yıllık bir izlem süresine sahip olup aynı hastalardan farklı mevsimlerde yineleyici şekilde değerlendirme yapılmasına fırsat vermesi yönüyle de diğer çalışmalardan üstündür. Elde ettiğimiz mevsim temelli sonuçların literatürde bildirilmiş olan daha önceki sonuçlarla uyumlu olmaması bu gerekçelerle açıklanabilir.

GC-globulin olarak da bilinen VDBP çok fonksiyonlu ve D vitamininin büyük kısmını taşıyan bir proteindir. D vitamini metabolizmasındaki önemi dışında proinflamatuvar bir özellik de taşımaktadır. Wood ve arkadaşlarının kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalar ile yaptığı kesitsel çalışmada VDBP düzeyinin artışı solunum fonksiyonlarında kötüleşme (FEV1 düzeyinde düşme) ile ilişkili bulunmuştur³⁰². İngiltere'den yapılan bir diğer çalışmada ağır tedaviye dirençli astımlı hastalarda bronkoalveoler lavajdaki VDBP düzeyinin

diğer astımlı hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğu ayrıca astımlı hastalarda astım kontrol testi, spirometri ve inhale steroid kullanımını göre değerlendirilen astım kontrol durumu ile VDBP negatif korelasyonu olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın dikkat edilmesi gereken yanı serum VDBP düzeyinin aynı parametrelerle ve bronkoalveoler lavajdaki VDBP seviyesi ile korelasyonunun bulunmadığının gösterilmesidir ³⁰³.

VDBP'nin D vitamininin aksine astım kontrol durumu ve morbiditesi ile negatif bir ilişki göstermesi birkaç hipotezle açıklanmaya çalışılmıştır. VDBP'nin D vitamini hücre yüzey reseptörüne ya VDBP'den ayrılarak serbest şekilde ya da VDBP ile bağlı olarak endositoz yoluyla alınır. Endositoz yoluyla hücre içine giriş daha çok böbrek proksimal tübül hücrelerinde iken lipofilik özellikteki D vitamininin diğer hücelere girişi serbest difüzyon şeklindedir. VDBP'nin artması ile serbest hormon düzeyi azalır ve hücre içine girişinin azalması aktivitesinin sınırlanmasına neden olur. İkinci açıklayıcı neden ise VDBP'nin astımda makrofaj aktive edici faktöre dönüşümü sonrası alveolar makrofajları daha inflamatuvar bir evreye soktuğu ve makrofajların tolerojenik özelliklerini kaybettiği düşünölmektedir. VDBP ayrıca monosit-nötrofil kemotaksisini artırma fonksiyonuna da sahiptir. Böylece astımdaki kronik inflamasyonu artırıcı rol oynayabilir ^{144,303}. Diğer yandan, kronik inflamasyon VDBP'nin hepatik ve akciğerdeki bölgesel transkripsiyonunu artırır. Bu durumda VDBP inflamasyon artışının göstergesi olduğu için kötü astım kontrolünün bir yansıması olarak aralarında ilişki bulunmuş olabilir ³⁰⁴. Çalışmamızda her ne kadar literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olarak VDBP düzeyi ile D vitamini düzeyi negatif yönde korele bulunsa da D vitamini eksiklik, yetersizlik ve normal D vitamini düzey grupları arasında VDBP düzey artışıyla fark saptanmadı. Ayrıca, olası karıştırıcı etkenlerin etkisi ortadan kaldırıldıktan sonra VDBP düzey artışının FEV1 ve FVC değerleri arasında pozitif bir ilişki olduğu saptandı. Çalışmamızda bu uyumsuz sonuçların elde edilme sebebi İngiltere'de yapılan bir çalışmada vurgulandığı üzere VDBP düzeyinin bronkoalveoler lavaj yerine kanda çalışılmış olması olabilir ³⁰³. Daha net sonuçlar için VDBP ve astım ilişkisini değerlendiren daha çok hasta sayısını içeren prospektif çalışmalar gereklidir.

Astımda atak geçirme riski astım kontrol ölçütlerindedir ^{1,2}. Değerlik çalışmalarda D vitamini düzeyinin çocuklarda atak riski ile ilişkisi ortaya koyulmuştur. D vitamini; solunum yolu enfeksiyonlarını azaltarak, immun sistemde düzenleyici etkilerle ve steroidlere yanıtı arttırarak hem astımda kötüleşme hem de astım atak riskini azaltır ^{216,217,305}. Brehm ve arkadaşlarının çalışmasında 1024 hafif orta persistan astımlı çocuk 4 yıl boyunca takip edilmiş, çalışma başında alınan D vitamini düzeyi <30 µg/L olanların, >30 µg/L olanlara göre ağır astım atak riskinde artış olduğu gösterilmiştir ²⁴². Aynı merkezden yapılan bir diğer

çalışmada Porto Riko'lu çocuklarda D Vitamini eksikliği ve ağır astım atakları arasındaki ilişki incelendiğinde D vitamini eksikliğin etnik durum, atopi ve dışarıda geçirilen süreden bağımsız olarak önceki yılda ağır atak geçirme riskinde artış ile ilişkisi gösterilmiştir²⁴⁹.

Çalışmamızda yıl içerisinde en az bir kez astım belirtilerinde şiddetlenme ve/veya astım atağı geçirme riskini saptamada yıllık ortalama D vitamini düzeyinin etkisi incelendiğinde D vitamini düzeyindeki artışın hastaneye bu nedenlerle başvuruyu azalttığı saptandı (OR:0.867). Çalışmamızın literatürdeki diğer çalışmalara üstünlüğü, yarı ömrü 2-3 hafta olan D vitamini düzeyi ile uzun dönem atak riski bağlantısının değerlendirildiği diğer çalışmaların aksine çalışmamızda yıllık ortalama D vitamini düzeyinin alınması ile astım semptomlarında kötüleşme ya da astım atak riskinde artışın D vitamini ile ilişkisi daha güvenilir bir şekilde ortaya konmuş olmasıdır.

Son yıllarda astımın genetiği ile ilgili çalışmaların sayısında belirgin bir artış dikkati çekmektedir. D vitamini düzeyinin astım gelişim riski ve astımın prognozu üzerine olan etkilerine dair büyük ölçekli çalışma sonuçları da artmıştır. Bu bağlamda D vitamini metabolizması ile ilgili yollardaki gen polimorfizmleri özel bir ilgi alanı haline gelmiştir. Literatürde yer alan çalışmalarda bu genetik ilişki değerlendirilmiş özellikle VDR, 12 kromozomun uzun kolunda astımla ilgili gen bölgelerine komşu yerleşimli VDR gen bölgesi polimorfizmleri üzerinde en çok çalışılan bölge olmuştur. VDR polimorfizmlerinin Tip 1 diyabet, Crohn hastalığı gibi immün temelli hastalıklarla ilişkilerinin gösterilmesi ile de astımdaki immün patogeneze de aynı polimorfizmler üzerinden etki edebileceği düşünülmüştür. Raby ve arkadaşlarının çalışmasında 582 ailede VDR gen polimorfizm bölgeleri incelenmiş olup VDR Apa I polimorfizm bölgesindeki tek nükleotid polimorfizminin kontrol grubunda astımlılardan fazla saptanması nedeniyle astıma karşı koruyucu olabileceği, ayrıca Fok I enziminin kullanıldığı polimorfizm bölgesindeki tek nükleotid polimorfizminin varlığının astımlı hastalarda solunum testinde FEV1/FVC değerinde düşüklük ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Aynı çalışmada incelenen ayrı bir kohortta parental Apa I gen polimorfizminin çocuğa aktarılması ile çocukta astım riskini arttırdığı görülmüştür²⁵². Bir diğer çalışmada Çin popülasyonunda 567 astımlı ve 523 kontrol grubu ile yapılan çalışmada VDR genindeki beş farklı gen bölgesi değerlendirilmiş bir tanesinde (Apa I) tek nükleotid polimorfizminin astımlı olma riskini hem genotip hem de allel bazında arttırdığı sonucuna varılmıştır²⁵³. Maalmi ve arkadaşlarının çalışmasında da çalışmamızda değerlendirdiğimiz dört VDR gen polimorfizm bölgesi ortalama yaşları 9,3 olan 155 astımlı ve 225 sağlıklı çocuk hastada değerlendirilmiş üçündeki tek nükleotid polimorfizmlerinin genotip ve/veya allel bazında astımlı olma riskini arttırdığı sonucuna

varılmıştır³⁰⁶. Astım ile ilişkisi saptanmayan tek polimorfizm Çin populasyonunda²⁵³ astım ile ilişkisi bulunan tek polimorfizm olan Apa I polimorfizmi olarak bulunmuştur. Bu çalışmalarda bazı istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiş olsa da farklı çalışmalar arasında çelişkiler bulunmaktadır ve VDR polimorfizmleri ve astım arasındaki ilişki henüz tam olarak gösterilebilmiş değildir^{252, 253,306}.

Yohan Bosse ve arkadaşlarının, VDR genindeki tek gen polimorfizmlerinin astımla ilişkisinin çeşitli çalışmalarla ortaya konulmasından sonra D vitamini metabolizmasındaki diğer genlerin de astım ile ilişkisi olabileceğinden yola çıkarak planladıkları çalışmalarında D vitamini metabolizmasında görev alan VDBP geni (GC), 25-hidroksilaz genleri (CYP27A1 ve CYP2R1), 1-alfa-hidroksilaz geni (CYP27B1), 24-hidroksilaz geni (CYP24A1) ve transkripsiyonu D vitamini tarafından düzenlenen altı gen (IL10, IL1R1, CD28, CD86, IL8, SKIIP) tek gen polimorfizmleri açısından 388 aileden 1064 birey ile değerlendirilmiştir. Elde ettikleri sonuçlar CYP24A1 ve CYP2R1 genlerindeki tek gen polimorfizmlerinin astım ve atopi risk artışı ile ilişkili olduğunu göstermiştir²⁵⁴.

VDBP geni olan GC gen bölgesinde de bir tanesi çalışmamızda da ele alınan iki tek nükleotid polimorfizmi tanımlanmıştır. Bu bölge ve astım ilişkisini araştıran çalışma sayısı da azdır. Çin'den 467 astımlı hasta, 288 sağlıklı kontrol ile yapılan çalışmada bir tanesi çalışmamızda da değerlendirilen iki farklı GC gen polimorfizmi, çalışmamızda da değerlendirilen bir VDR gen polimorfizm bölgesi, yine çalışmamızda değerlendirilen CYP2R1 gen polimorfizm bölgesi ile birlikte değerlendirilmiştir. Bu çalışma sonuçlarına göre VDR ve CYP2R1 genlerindeki tek nükleotid polimorfizmleri astımla ilişkisiz bulunurken GC genindeki her iki tek nükleotid polimorfizminin astımlılarda kontrol grubuna göre genotip bazında farklı olduğu ortaya konulmuş olup, allel bazındaki tek nükleotid polimorfizminin ise astıma karşı koruyucu olduğu ortaya konulmuştur. Böylece GC genindeki tek nükleotid polimorfizmlerinin astımla ilişkisi olduğu vurgulanmıştır³⁰⁷.

Çalışmamızda yer alan hastalar VDR geni dört ayrı tek nükleotid polimorfizmi VDBP geni (GC), 25-hidroksilaz genleri (CYP27A1 ve CYP2R1), 1-alfa-hidroksilaz geni (CYP27B1) ve 24-hidroksilaz geni (CYP24A1) gen polimorfizmleri açısından kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve tüm genotip frekansları açısından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı fark görülmemiştir. Buna karşılık, gruplar allel frekansları açısından karşılaştırıldığında ise VDR geni F allelinin hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı seviyede fazla olduğu görülmüştür (p=0,009). Bu polimorfizme sahip olmanın astım riskinde

2.9 kat artış ile ilişkili olduğu tespit edilmiş olup bu sonuç literatürdeki bazı çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. İncelenen genotiplerin astım ile olası ilişkilerinin daha net şekilde değerlendirilebilmesi için astım kontrol test skorlarına göre klinik kontrol altında olan ve olmayan hastalar arasında karşılaştırmalar yapıldı. Kış mevsimindeki verilere göre; genotip ya da allel bazındaki nükleotid polimorfizmlerinin astım kontrol puanı ile ilişkisi bulunmadı. Sonuçlarımıza göre anlamlı ilişki bulunmamasına rağmen D vitamini yolağındaki genlerin astım kontrolüne olası etkisi için astım kontrolü, alerjik parametreler ve immunolojik parametrelere D vitamininin ve VDBP'nin etkilerinin değerlendirildiği tüm analizlerde genlerin genotip ve allel bazında etkileri karıştırıcı faktör olarak göz önünde bulunduruldu. Literatürde yer alan mevcut verilere ve çalışmamıza göre D vitamini ile astım arasındaki ilişkide genetik faktörlerin rolü hala net değildir. Çalışmamızdaki hasta sayısının azlığı nedeniyle beklenen astım ve D vitamini yolağı genleri ilişkisi tüm genlerde kurulamamış olabilir. Aynı zamanda literatürde henüz tanımlanmayan ya da bizim çalışmamızda ele almadığımız tek nükleotid polimorfizmlerinin astımla ilişkisi olabilir. Bu nedenle geniş, çok merkezli çalışmalarla Türk toplumunda ilgili genlerin astımla ilişkisinin ele alınması gereklidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bir yıllık izlem boyunca bakılan serum D vitamini düzeylerinin, D vitamini eksikliğinin ve D vitamini ile ilişkili genlerin astımda klinik ve laboratuvar bulguları üzerine olan etkisinin araştırılması amacıyla; 7-17 yaş grubunda astımlı 30 çocukta her mevsim için bir kez ölçülen D vitamini seviyeleri ile astım kontrolünü gösteren parametreler arasındaki ilişkileri prospektif inceleyerek klinik ve immünolojik parametreler üzerinde serum D vitamini düzeyinin rolünü ve D vitamini yolağı gen polimorfizmlerinin etkisini değerlendirdik.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre:

- Ortalama D vitamini düzeyinin yaz mevsiminde en yüksek ($30,7 \pm 9,89 \mu\text{g/L}$), kış mevsiminde en düşük ($21,36 \pm 8,68 \mu\text{g/L}$) seviyelerde bulunduğu tespit edildi.
- Kış mevsiminde D vitamini eksikliği olan hasta sayısı 14 (%46,7), D vitamini yetersizliği olan hasta sayısı 10 (%33,3), D vitamini düzeyi normal olan hasta sayısı 6 (%20); yaz mevsiminde D vitamini eksikliği olan hasta sayısı 4 (%13,3), D vitamini yetersizliği olan hasta sayısı 9 (%30), D vitamini düzeyi normal olan hasta sayısı 17 (%56,7) idi. İlkbahar ve sonbahar mevsimlerinde D vitamini düzeyleri açısından hastalar benzer özelliklerdeydi.
- Astımlı hastaların güneş ışığına maruziyet süreleri değerlendirildiğinde mevsimler arasında anlamlı fark olduğu ve güneş ışığından faydalanma sürelerinin en yüksekten itibaren sırasıyla yaz, ilkbahar, sonbahar ve kış mevsimlerinde olduğu belirlendi.
- Astımlı hastaların diyetle her mevsimde benzer miktarlarda D vitamini aldığı tespit edildi.
- Hastalarımızın tüm mevsimlerden elde edilen tüm D vitamini düzeyleri ve vücut kitle indeksleri havuzlanıp değerlendirildiğinde D vitamini düzeyleri ile vücut kitle indeksi değerleri arasında zayıf ama anlamlı ters yönde bir korelasyon görüldü. ($p=0,04$)
- D vitamini düzeyini etkileyeceği düşünülen yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, cilt rengi, inhale steroid kullanımı, diyetle alınan günlük D vitamini miktarı, günlük güneşe maruziyet süresi, VDBP düzeyi ve D vitamini metabolizmasında görev alan genlerin genotip ve allel bazında tek nükleotid polimorfizmleri çok değişkenli

analizle değerlendirildiğinde yıllık ortalama D vitamini düzeyini anlamlı düzeyde etkileyen parametrelerin vücut kitle indeksi ve günlük güneşe maruziyet süresi olduğu görüldü. D vitamini düzeyinin vücut kitle indeksinin artışıyla azaldığı ve günlük güneşe maruziyet süresi artışıyla arttığı gösterildi. İnhal steroid kullanımının D vitamini ile ilişkisi saptanmadı.

- Astım kontrol testi (AKT) ile D vitamini düzeyi arasındaki korelasyonlar tüm mevsimlerde ayrı ayrı incelendiğinde kış, ilkbahar ve yaz mevsimlerinde anlamlı pozitif yönde bir korelasyon saptandı
- Kış mevsiminde astım kontrol testinde 19 puan ve altındaki değerlere sahip hasta sayısı diğer üç mevsime göre fazla, 20 puan ve üzerindeki değerlere sahip olan hasta sayısı da diğer üç mevsime göre az olarak saptandı.
- Çok değişkenli regresyon analizinde yıllık ortalama D vitamini düzeyindeki 1 µg/L artışın yıllık ortalama AKT'yi 0,52 puan arttığı görüldü.
- D vitamini düzeyi ortalamaları açısından aralarında anlamlı fark olan mevsimlerde D vitamini düzey değişiklikleri ile AKT puan değişikliklerinin kuvvetli derecede pozitif korelasyon gösterdiği bulundu.
- Yaş, cinsiyet, VKİ, inhale kortikosteroid kullanımı, günlük güneşe maruziyet süresi, VDBP düzeyi, diyetle alınan D vitamini düzeyi, D vitamini metabolizmasındaki genotip ve allellerin de analize alındığı çoklu regresyon analizi sonucunda AKT skorlarının serum D vitamini düzeyi ile anlamlı ve bağımsız bir ilişki gösterdiği belirlendi.
- Hastaların tüm mevsimlerden elde edilen D vitamini düzeyleri ve spirometre parametreleri beraber değerlendirildiğinde D vitamini düzeyleri ile FEV1 değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Ayrıca D vitaminindeki mevsimler arası değişiklik düzeyleri ile FEV1 değer değişiklikleri arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı.
- D vitamini düzeyleri ve bronkodilatör yanıt değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmış olsa da çok değişkenli analizde D vitamininin bronkodilatör yanıt ile ilişkisi bulunmadı.

- Metakolin testinde provokasyon oluşturan doz (PC20) ortalamaları mevsimler arasında ve tüm mevsimlerden elde edilen D vitamini düzey dilimleri arasında fark göstermiyordu ve aralarında korelasyon saptanmadı.
- Hastalarda havuzlanmış D vitamini düzeyleri ile IgE düzeyleri anlamlı negatif korelasyon gösterirken D vitamini düzeyi ile mutlak eozinofil sayısı arasında korelasyon saptanamadı. Hastaların tüm mevsimlerden elde edilen D vitamini düzey ortalamalarının, IgE ve mutlak eozinofil sayısı ortalamaları ile ilişkisi incelendiğinde D vitamini düzeyinde her 1 µg/mL artışın IgE düzeyinde 0.56 IU/ml azalma ile ilişkili olduğu görüldü.
- Tüm verilerin havuzlanması sonrasında bakılmış olan analizde D vitamini düzeyi ile IL-4 düzeyi arasında negatif, Treg hücre sayısı ile pozitif yönde ilişki bulundu. Ayrıca D vitamininin mevsimler arasındaki farkının en yüksek olduğu yaz ve kış mevsimleri arasında D vitamini düzey farklarının Treg hücre sayısı farklarıyla anlamlı pozitif ilişkisi saptandı.
- Havuzlanmış veriler kullanılarak yapılan analizde VDBP düzeyi ile D vitamini düzeyi arasında negatif yönde ilişki bulundu. Aynı zamanda VDBP düzey artışının FEV1 ve FVC değerlerini arttırıcı yönde etkilediği saptandı. Buna karşın D vitamini eksiklik, yetersizlik ve normal D vitamini düzey grupları arasında VDBP düzeyi açısından fark saptanmadı.
- Takip ettiğimiz yıl içerisinde en az bir kez astım belirtilerinde şiddetlenme ve/veya astım atağı geçirme riskini saptamada yıllık ortalama D vitamini düzeyinin etkisi incelendiğinde yıllık ortalama D vitamini düzeyindeki artışın hastaneye bu nedenlerle başvuruyu azalttığı saptandı (OR:0.867).
- Hastalar VDR genine ait dört ayrı tek nükleotid polimorfizmi, VDBP geni (GC), 25-hidroksilaz genleri (CYP27A1 ve CYP2R1), 1-alfa-hidroksilaz geni (CYP27B1) ve 24-hidroksilaz geni (CYP24A1) gen polimorfizmleri açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldı ve tüm genotip frekansları açısından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı fark görülmedi. Gruplar allel frekansları açısından karşılaştırıldığında VDR geni F alleleline sahip olmanın astım riskinde 2.9 kat artış ile ilişkili olduğu tespit edildi.

- Kış mevsimindeki verilere göre yapılmış olup değerlendirmelerde genotip ya da allel bazındaki nükleotid polimorfizmlerinin astım kontrol puanı ile ilişkisi bulunmadı.

Sonuç olarak; bu çalışmada D vitamininin astım kontrolünü saptamada önemli bir yeri olduğunu ve VDR gen polimorfizmlerinin astımla ilişkisi üzerinde durulması gerektiği saptandı.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; bütçe kısıtlılığı nedeniyle çalışmaya alınan hasta sayısının az olması, serum D vitamini düzeyini etkileyen bireysel ve çevresel faktörlerin aileler tarafından verilen subjektif bilgiler doğrultusunda değerlendirilmesi, VDBP ve sitokindüzeylerinin balgam ya da bronkoalveoler lavajda çalışılmamış olması, dolayısıyla lokal olarak gelişen doğal immün cevabın belirlenememesi, ayrıca sitokin düzeylerinin in vitro uyarılmış hücrelerde değerlendirilememiş olması vegen analizleri için olgu ve kontrol sayılarının çok yetersiz olmasıdır.

Çalışmamızın artıları; astım ve D vitamini ilişkisini hem klinik, hem immunolojik hem de genetik açılardan çok yönlü değerlendiren ilk çalışma olması nedeniyle literatüre olacak katkıları, çocukluk çağında D vitamini düzeyi ve astım arasındaki mevsimsel ilişkiyi değerlendiren ve tekrarlayan mevsimsel ölçümler ile 1 yıl boyunca bu ilişkinin takibine olanak veren nadir sayıdaki çalışmalardan biri olması, D vitamini düzeyi, astım çalışmaları ve immunolojik ölçümlerin eş zamanlı yapılması sayesinde ilişki analizlerinin çok güvenilir olması bu sayede tersine nedensellik faktörünün en aza indirildiği az sayıda çalışmadan biri olmasıdır.

Öneriler; bu çalışmadan elde edilen veriler kronik astımlı çocuklarda D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin özellikle bazı mevsimlerde çok sık olduğunu ve bunun astım kontrolü ve morbiditesi ile yakın ilişkisini net olarak ortaya koyduğu için astımlı çocuklarda serum D vitamini düzeylerinin rutin olarak takip edilmesi ve düşüklük saptandığında D vitamini desteği verilerek buna klinik yanıtın ve tedavi ihtiyacında azalma olup olmadığının izlenmesi gereklidir.

7. KAYNAKLAR

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2012 update.
2. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. National Asthma Education and Prevention Program, Third Expert Panel on the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda MD,USA: National Heart, Lung and Blood Institute (US), 2007(4)
3. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. Matthew Masoli, Denise Fabian, Shaun Holt, Richard Beasley, Global Initiative for Asthma (GINA) Program. *Allergy* 2004;59:469-478
4. Marion RJ, Creer TL, Reynolds RV. Direct and indirect costs associated with The management of childhood asthma. *Ann Allergy* 1985; 54:31-34.
5. Willemsen G, van Beijsterveldt TC, van Baal CG, Postma D, Boomsma DI. Heritability of self-reported asthma and allergy: a study in adult Dutch twins, siblings and parents. *Twin Res Hum Genet.* 2008;11:132-42.
6. King ME, Mannino DM, Holguin F. Risk factors for asthma incidence. A review of recent prospective evidence. *Panminerva Med* 2004;46:97-110.
7. Visweswaran RK, Lekha H. Extraskkeletal effects and manifestations of Vitamin D deficiency. *Indian J Endocrinol Metab* 2013 Jul-Aug;17:602–610.
8. Wacker M, Holick MF. Vitamin D—Effects on Skeletal and Extraskkeletal Health and the Need for Supplementation. *Nutrients* 2013;5:111-148.
9. Holick MF. Vitamin D: extraskkeletal health. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38:141-60.
10. Sandhu MS, Casale TB. The role of vitamin D in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;103:191-9.
11. Wjst M. The vitamin D slant on allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:477-483.
12. British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma: A National Clinical Guideline, 2011.
13. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Gotz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008;63:5-34.
14. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2010;11
15. Türктаş H, Türктаş İ. Çocuklarda bronşial astma (1998). Birinci baskı. Bozkır Matbaacılık, Ankara. S:99-142.

16. 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.
17. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Lafferty J, Fraser, Spears M, McSharry CP, Thomson NC. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 15;174:127-133.
18. Holloway JW, Jongepier H, Beghe B, Koppelman H, et al. The genetics of asthma. *Eur Respir Man* 2003;23:26-56.
19. Ober C. Perspectives on the past decade of asthma genetics. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:274-278.
20. Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:522-543.
21. In KH, Asano K, Beier D, Grobholz J, Finn PW, Silverman EK, et al. Naturally occurring mutations in the human 5-lipoxygenase gene promoter that modify transcription factor binding and reporter gene transcription. *J Clin Invest*.1997;99:1130-1137.
22. Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, et al. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet*. 2004;364:1505-1512.
23. Baccarelli A, Wright RO, Bollati V, et al. Rapid DNA methylation changes after exposure to traffic particles. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:572-8.
24. Ahmed IH, Samet JM. The natural history of asthma. In: Murphy S, Kelly HW, editors. *Pediatric asthma*. New York: Marcel Dekker; 1999.pp41-69.
25. Mandhane PJ, Greene JM, Cowan JO, et al. Sex differences in factors associated with childhood-and adolescent-onset wheeze. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:45-54.
26. Taussig LM. Maximal expiratory flows at functional residual capacity: a test of lung function for young children. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116:1031-8.
27. Doershuk CF, Fisher BJ, Matthews LW. Specific airway resistance from the perinatal period into adulthood. Alterations in childhood pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1974;109:452-7.
28. Caracta CF. Gender differences in pulmonary disease. *Mt Sinai J Med* 2003;70:215-24.
29. McKeever TM, Britton J. Diet and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:725-7.
30. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1109-1117.
31. Allan K, Devereux G. Diet and asthma: nutrition implications from prevention to treatment. *J Am Diet Assoc*. 2011;111:258-268.

32. Robison R, Kumar R. The effect of prenatal and postnatal dietary exposures on childhood development of atopic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10:139-144.
33. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:724-33.
34. Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, et al. Princess Anne Hospital Study Group. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood outcomes. *Eur J Clin Nutr* 2008;62: 68-77
35. Bäck O, Blomquist HKS, Hernell O, Stenberg B. Does Vitamin D Intake during infancy promote the development of atopic allergy? *Acta Derm Venereol* 2009;89:28-32.
36. Hypponen E, Sovio U, Wjst M, et al. Infant vitamin D supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort, 1966. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1037: 84-95.
37. Freidman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1238-1248.
38. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax* 2001;56:192-197.
39. Brew BK, Allen CW, Toelle BG, Marks GB. Systematic review and meta-analysis investigating breast feeding and childhood wheezing illness. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2011;25:507-18.
40. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006;295:1549-55.
41. Tantisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax* 2001;56(Suppl 2):ii64-73.
42. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:112-119.
43. Noal RB, Menezes AM, Macedo SE, Dumith SC. Childhood body mass index and risk of asthma in adolescence: a systematic review. *Obes Rev* 2011;12:93-104.
44. Weiss ST. Obesity: insight into the origins of asthma. *Nat Immunol* 2005;6:537-9.
45. Shore SA. Obesity and asthma: cause for concern. *Curr Opin hore SA. Obesity and asthma: cause for concern. Curr Opin Pharmacol*. 2006;6:230-6.

46. Njira L, Lugogo , Divya Bappanad, and Monica Kraft. Obesity, metabolic dysregulation and oxidative stress in asthma. Department of Medicine, Duke University, Durham, NC, USA *Biochim Biophys Acta*. 2011 November; 1810: 1120–1126.
47. Busse W.W, Lemanske R.F, Gern J.E. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet* 2010;376:826-834.
48. Kusel MM, de Klerk NH, Kebabze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL, Sly PD. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:1105-10.
49. Thomsen SF, van der Sluis S, Stensballe LG, et al. Exploring the association between severe respiratory syncytial virus infection and asthma: a registry-based twin study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:1091-7.
50. Lemanske RF, Jackson DJ, Gangnon RE, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:571-7.
51. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med* 2007;357:1487-95.
52. Brooks C, Pearce N, Douwes J. The hygiene hypothesis in allergy and asthma: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13:70-7.
53. Von Mutuis E. Environmental factors influencing the development and progression of pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:525-532.
54. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, et al and the Multicenter Allergy Study group. Early exposure to house dust mite and cat allergens and the development of childhood asthma. *Lancet* 2000;356:1392-1397.
55. Arshad SH. Primary prevention of asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:3-14.
56. Martinez FD. New insights into the natural history of asthma: Primary prevention on the horizon. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:939-945.
57. Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:763–769.
58. Cullinan P, MacNeill SJ, Harris JM, et al. Early allergen exposure, skin prick responses, and atopic wheeze at age 5 in English children: a cohort study. *Thorax* 2004;59: 855-61.
59. Malo JL, Lemiere C, Gautrin D, Labrecque M. Occupational asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2004;10:57–61.

60. Mcleish AC, Zvolensky MJ. Asthma and cigarette smoking: a review of the empirical literature. *J Asthma* 2010;47:345-61.
61. US Department of Health and Human Services (USDHHS). The health consequences of involuntary smoking: a report of the Surgeon General. DHHS publication no. 87-8398. Washington, D.C.: U.S. Government Printing.
62. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002;57:226-230.
63. Streereenberg PA, Van Amsterdam GC, Vandebriel RJ, Vos JG, Van Bree L, Van Loveren H. Environmental and lifestyle factors may act in concert to increase the prevalence of respiratory allergy including asthma. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:1303-08.
64. Stenfors N, Nordenhall C, Salvi SS, Mudway I, Soderberg M, Blomberg A, Helleday R, Levin JO, Holgate ST, Kelly FJ, Frew AJ, Sandstrom T. Different airway inflammatory responses in asthmatic and healthy humans exposed to diesel. *Eur Respir J.* 2004;23:82-6.
65. Bavbek S. Astım epidemiyolojisi ve risk faktorleri, Anlar YF, Kalaycı O. Astımda immunopatolojik mekanizmalar. *T Klin Allerji-Astım* 2000;2:57-72.
66. Holgate ST. Pathogenesis of asthma. *Clin Exp Allergy.* 2008;38:872-97.
67. Moss MH, Gern JE, Lemanske RF Jr. Asthma in infancy and childhood. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, et al, editors. *Middleton's allergy: principles and practice*, 6th ed. St Louis: Mosby; 2014. p. 1225-55.
68. Fajt ML, Wenzel SE. Mast cells, their subtypes, and relation to asthma phenotypes. *Ann Am Thorac Soc.* 2013;10 Suppl:S158-64.
69. Twigg 3rd HL. Macrophages in innate and acquired immunity. *Semin Respir Crit Care Med* 2004;25:21-31.
70. Hammad H. The role of dendritic and epithelial cells as master regulators of allergic airway inflammation. *Lancet* 2005;376:835-843.
71. Nakagome K, Nagata M. Pathogenesis of airway inflammation in bronchial asthma. *Auris Nasus Larynx.* 2011;38:555-563.
72. Lambrecht BN, Hammad H. The role of dendritic and epithelial cells as master regulators of allergic airway inflammation. *Lancet* 2010;376:835-843.
73. Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic inflammation. *Nature.* Jul 24, 2008;454:445-454.
74. Kato M, Suzuki M, Hayashi Y, Kimura H. Role of eosinophils and their clinical significance in allergic inflammation. *Expert Rev Clin Immunol.* 2006;2:121-133.

75. Bergeron C, Tulic MK, Hamid Q. Airway remodelling in asthma: From benchside to clinical practice. *Can Respir J* 2010;17: e85-e94.
76. Holgate S. A look at the pathogenesis of asthma: the need for a change in direction. *Discov Med* 2010;48:439-447.
77. Barnes PJ. Neurogenic inflammation in the airways. *Respiration Physiology* 2001;125:145 – 154.
78. Joos GF, Germonpre PR, Pauwels RA. Role of tachykinins in asthma. *Allergy* 2000;55:321-37.
79. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1282-7.
80. Moss MH, Gern JE, Lemanske RF Jr. Asthma in infancy and childhood. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, et al, editors. *Middleton's allergy: principles and practice*, 6th ed. St Louis: Mosby; 2003. p. 1225-55.
81. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, et al.; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology, Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100:1-148.
82. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos N.G. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012;67:18-24.
83. Killian KJ, Watson R, Otis J, St Amand TA, O'Byrne PM. Symptom perception during acute bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:490–496.
84. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, et al; ATS/ERS Task Force. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J.* 2005;26:153-161.
85. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-968.
86. Paggiaro PL, Moscato G, Giannini D, Di Franco A, Gherson G. Relationship between peak expiratory flow (PEF) and FEV1. *Eur Respir J* 1997;24:39S-41S.
87. Busse W.W. Asthma diagnosis and treatment: Filling in the information gaps. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:740-750.
88. Callahan KA, Panter TM, Hall TM, Slemmons M. Peak flow monitoring in pediatric asthma management: a clinical practice column submission. *J Pediatr Nurs.* 2010;25:12-7.
89. Eid N, Yandell B, Howell L, Eddy M, Sheikh S. Can peak expiratory flow predict airflow obstruction in children with asthma? *Pediatrics* 2000;105:354-358.

90. Hargreave FE, Ryan G, Thomson NC, et al. Bronchial responsiveness to histamine or methacholine in asthma: measurement and clinical significance. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:347-55.
91. Lommatzsch M. Airway hyperresponsiveness: new insights into the pathogenesis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012 Dec;33:579-87.
92. Anderson SD, Indirect challenge tests; Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* 2010;138:25-30.
93. Cockcroft DW. Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* 2010;138:18-24.
94. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309-29.
95. Türктаş H, Kalyoncu AF, Gemicioğlu B. Ve arkadaşları. Astımda tanıya yönelik pratik uygulama kılavuzu. *Türk Toraks Dergisi* 2003;4.
96. ATS/Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing—1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309–329.
97. Sumino K, Sugar EA, Irvin CG, Kaminsky DA, Shade D, Wei CY, Holbrook JT, Wise RA, Castro M. Methacholine challenge test: Diagnostic characteristics in asthmatic patients receiving controller medications. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:69-75.
98. Brightling CE, Symon FA, Birring SS, Bradding P, Pavord ID, Wardlaw AJ. TH2 cytokine expression in bronchoalveolar lavage fluid T lymphocytes and bronchial submucosa is a feature of asthma and eosinophilic bronchitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:899–905.
99. Petsky HL, Kynaston JA, Turner C, et al. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007: CD005603.
100. Bacci E, Cianchetti S, Bartoli M, et al. Low sputum eosinophils predict the lack of response to beclomethasone in symptomatic asthmatic patients. *Chest*. 2006;129:565–572.
101. Moncada S, Higgs A. The L- Arginine-Nitric Oxide Pathway. *N Engl J Med* 1993; 329: 2002-11.
102. Stirling RG, Kharitonov SA; Campbell D, Robinson DS, Durhan SR, Chung KF, et al. Increase in exhaled nitric oxide levels in patients with difficult asthma and correlation with symptoms and disease severity despite treatment with oral and inhaled corticosteroids. *Asthma and Allergy Group. Thorax* 1998;53:1030-34.

103. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW et al. An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications 2011.
104. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2012.
105. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Pendergraft TB. Development of the Asthma Control Test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 59-65.
106. Le Blanc A, Robichaud P, Lacasse Y, Boulet LP. Quantification of asthma control: validation of the Asthma Control Scoring System. *Allergy* 2007; 62: 120-125.
107. Sekerel BE, Soyer OU, Keskin O, Uzuner N, Yazicioglu M, Kilic M, Artac H, Ozmen S, Can D, Zeyrek D, Cokugras H, Canitez Y, Aydogan M, Kuyucu S, Inal A, Gurkan F, Orhan F, Yilmaz O, Boz AB, Tahan F, Cevit O. The reliability and validity of Turkish version of Childhood Asthma Control Test *Qual Life Res* 2012;21:685–690.
108. Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, Mahr T, Ostrom N, Burgess S et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *Journal of Allergy Clinical Immunology* 2007;119:817–825
109. Yawn BP, Brenneman SK, Allen-Ramey FC, Cabana MD, Markson LE. Assessment of Asthma Severity and Asthma Control in Children. *Pediatrics* 2006;118:322.
110. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999;14:902-907.
111. Gupta A, Gupta R. Importance of patient/parents education in childhood asthma. *Indian J Pediatr.* 2001;68 Suppl 4:S53-64.
112. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, et al. Inner-City Asthma Study Group. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med* 2004;351:1068-80.
113. Boulet LP, Boulay ME. Asthma-related comorbidities. *Expert Rev. Respir. Med* 2011;5:377–393.
114. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen K-H, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy* 2012;67:976-997.
115. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1985-97.

116. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Custovic A; IFWIN study team. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet* 2006;368:754-62.
117. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006;354:1998-2005.
118. Wanner HG. Inhaled corticosteroids: effects on the airway vasculature in bronchial asthma. *Eur Respir J.* 2006;27:172-87.
119. Stanley Szeffler, Scott Weiss, and James Tonascia et al. Childhood Asthma Management Program Research Group Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *The. N Engl J Med* 2000;343:1054-63.
120. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 1999;159(9):941-55.
121. Montuschi P, Peters-Golden ML. Leukotriene modifiers for asthma treatment. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1732-41.
122. Yoshihara S, Kanno N, Yamada Y, Ono M, Fukuda N, Numata M, Abe T, Arisaka O. Effects of early intervention with inhaled sodium cromoglycate in childhood asthma. *Lung.* 2006;184:63-72.
123. Jaeschke R, O'Byrne PM, Mejza F, Nair P, Lesniak W, Brozek J, Thabane L, Cheng J, Schünemann HJ, Sears MR, Guyatt G. The safety of long-acting beta-agonists among patients with asthma using inhaled corticosteroids: systematic review and metaanalysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1009-16.
124. Barnes PJ. Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:901-6.
125. MacGlashan DW, Bochner BS, Adelman DC, et al. Down-regulation of FcεRI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol* 1997;158:1438-45.
126. Berger W, Gupta N, McAlary M, Fowler-Taylor A. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:182-8.
127. Custovic A et al. Low-allergen environment can be achieved and maintained during pregnancy and in early life. *JACI* 2000.
128. Chulada PC, Arbes SJ Jr, Dunson D, Zeldin DC. Breast-feeding and the prevalence of asthma and wheeze in children: analyses from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:328-36.

129. Wright AL, Stern DA, Halonen M. The association of allergic sensitization in mother and child in breast-fed and formula-fed infants. *Adv Exp Med Biol* 2001;501:249-55.
130. Lorente F, Isidoro M, Davila I, Laffond E, Moreno E. Prevention of allergic diseases. *Allergol Immunopathol* 2007;35:151-156.
131. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and Associations of 25-Hydroxyvitamin D Deficiency in US Children: NHANES 2001–2004. *Pediatrics* 2009;124.
132. Prentice A, Goldberg GR, Schoenmakers I. Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers. *Am J Clin Nutr* 2008;88(suppl):500S– 6S.
133. Rosen CJ, Adams JS, Kovacs CS. The Nonskeletal Effects of Vitamin D: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev.* 2012;33:456-92.
134. Lal H, Pandey R, Aggarwal SK. Vitamin D: non-skeletal actions and effects on growth. *Nutricion res.* 199;19:1683-1718.
135. Huh SY, Gordon CM. Vitamin D deficiency in children and adolescents: epidemiology, impact and treatment. *Rev Endocr Metab Disord* 2008;9:161-70.
136. Cline J. Calcium and vitamin D metabolism, deficiency, and excess *Top Companion Anim Med.* 2012;27:159-64.
137. Bonham MP, Lamberg-Allardt C. Vitamin D in public health nutrition. *Public Health Nutr.* 2014;17:717-20.
138. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005 Jul;289(1):F8-28.
139. Hewison M, Zehnder D, Chakraverty R, and Adams JS. Vitamin D and barrier function: a novel role for extra-renal 1 α -hydroxylase. *Mol Cell Endocrinol* 2004;215:31–38.
140. Leif Mosekilde. Vitamin D requirement and setting recommendation levels: long-term perspectives. *Nutrition Reviews.* 66, Supplement s2: S170–S177.
141. 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;1317-1323.
142. Deluca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1689-1696.
143. Cooke NE and Haddad JG. Vitamin D binding protein (Gc-globulin). *Endocr Rev* 10: 294–307, 1989.

144. Chun RF. New perspectives on the vitamin D binding protein. *Cell Biochem Funct* 2012;30:445–456.
145. Kaseda R, Hosojima M, Sato H, Saito A. Role of Megalin and Cubilin in the Metabolism of Vitamin D₃. *Ther Apher Dial*. 2011; Suppl 1:14-7.
146. Nykjaer A, Fyfe JC, Kozyraki R, Leheste JR, Jacobsen C, Nielsen MS, Verroust PJ, Aminoff M, de la Chapelle A, Moestrup SK, Ray R, Gliemann J, Willnow TE, Christensen EI. Cubilin dysfunction causes abnormal metabolism of the steroid hormone 25(OH) vitamin D(3). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:13895-900.
147. Brown AJ, Dusso A, and Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 277: F157–F175,1999.
148. Mizwicki MT, Bishop JE, Olivera CJ, Huhtakangas JA, and Norman AW. Evidence that annexin II is not a putative membrane receptor for 1 α ,25(OH)₂-vitamin D₃. *J Cell Biochem* 2004;91:852–863.
149. Nemere I, Dormanen MC, Hammond MW, Okamura WH, and Norman AW. Identification of a specific binding protein for 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ in basal-lateral membranes of chick intestinal epithelium and relationship to transcaltachia. *J Biol Chem* 1994;269:23750–23756.
150. Norman AW, Bouillon R, Farach-Carson MC, Bishop JE, Zhou LX, Nemere I, Zhao J, Muralidharan KR, and Okamura WH. Demonstration that 1 β ,25-dihydroxyvitamin D₃ is an antagonist of the nongenomic but not genomic biological responses and biological profile of the three A-ring diastereomers of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃. *J Biol Chem* 1993;268:20022–20030.
151. Holick MF. Vitamin D status: Measurement, interpretation and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009;19:73-78.
152. Lips P, Chapuy MC, Dawson-Hughes B, Pols HAP, et al. An international comparison of serum 25-hydroxyvitamin D measurements. *Osteoporosis Int* 1999;9:394–397.
152. Heike A, Bischoff-Ferrari. The 25-hydroxyvitamin D threshold for better health. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2007;103:614-619.
153. Vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/ml). *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011;25:681-691.
154. Prentice A. Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutrition Reviews*. Vol. 66(Suppl. 2):S153–S164

156. Norman AW. Sunlight, season skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system. *Am J Clin Nutr* 1998;67:1108–1110.
157. Holick MF. McCollum award lecture, 1994: vitamin D – new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994;60:619–630.
158. Hypponen E, Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors. *Am J Clin Nutr* 2007;85:860–868.
159. Lamberg-Allardt C. Vitamin D in foods and as supplements. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006;92:33-8.
160. Suda T, Ueno Y, Fujii K, Shinki T. Vitamin D and bone. *J Cell Biochem* 2002;88:259–66.
161. Chambers TJ, Magnus CJ. Calcitonin alters behaviour of isolated osteoclasts. *J Pathol* 1982;136:27–39.
162. Li YC. Vitamin D in chronic kidney disease. *Contrib Nephrol* 2013;180:98-109.
163. Bikle DD, Chang S, Crumrine D, Elalieh H, Man MQ, Choi EH, Dardenne O, Xie Z, Arnaud RS, Feingold K, Elias PM. 25-Hydroxyvitamin D 1-hydroxylase is required for optimal epidermal differentiation and permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol* 2004;122:984–992.
164. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2017–2029.
165. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006;354:684–696.
166. Chlebowski RT, Johnson KC, Kooperberg C, Pettinger M, Wactawski-Wende J et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1581–1591.
167. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, Kinkeldei J, Boehm BO, Weihrauch G, Maerz W. Independent association of low serum 25OHD and 1,25 D with all cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008;168:1340–1349.
168. Kreutz M, Andreesen R, Krause SW, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ production and vitamin D₃ receptor expression are developmentally regulated during differentiation of human monocytes into macrophages. *Blood* 1993;82:1300-1307.

169. Chen S, Sims GP, Chen XX, et al. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on human B cell differentiation. *J Immunol* 2007;179:1634-1647.
170. Almerighi C, Sinistro A, Cavazza A, Ciaprini C, Rocchi G, Bergamini A: 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits CD40L-induced pro-inflammatory and immunomodulatory activity in human monocytes. *Cytokine* 2009, 45:190-197.
171. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311:1770.
172. Adams JS, Ren S, Liu PT, et al. Vitamin d-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *J Immunol* 2009; Apr 1;182:4289-95.
173. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, Tavera- Mendoza L, Lin R, Hanrahan JW, Mader S, White JH: Cuttingedge: 1,25 dihydroxyvitamin D₃ is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* 2004;173:2909-2912.
174. Wang TT, Dabbas B, Laperriere D, et al. Direct and indirect induction by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ of the NOD2/CARD15-defensin beta2 innate immune pathway defective in Crohn disease. *J Biol Chem* 2010;285:2227-2231.
175. Hong SP, Kim MJ, Jung MY, et al. Biopositive effects of low-dose UVB on epidermis: coordinate upregulation of antimicrobial peptides and permeability barrier reinforcement. *J Invest Dermatol* 2008;128:2880-7.
176. Schaubert J, Dorschner RA, Coda AB, et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *J Clin Invest* 2007;117:803.
177. Sadeghi K, Wessner B, Laggner U, et al. Vitamin D₃ down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *Eur J Immunol* 2006;36:361.
178. Buchau AS, Morizane S, Trowbridge J, Schaubert J, Kotol P, Bui JD, et al. The host defense peptide cathelicidin is required for NK cell-mediated suppression of tumor growth. *J Immunol* 2010;184:369-78.
179. Brennan A, Katz DR, Nunn JD, et al. Dendritic cells from human tissues express receptors for the immunoregulatory vitamin D₃ metabolite, dihydroxycholecalciferol. *Immunology* 1987;61:457.
180. Griffin MD, Lutz WH, Phan VA, et al. Potent inhibition of dendritic cell differentiation and maturation by vitamin D analogs. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;270:701.

181. Pedersen AW, Holmstrom K, Jensen SS, Fuchs D, Rasmussen S, Kvistborg P, Claesson MH, Zocca MB: Phenotypic and functional markers for 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3)-modified regulatory dendritic cells. *Clin Exp Immunol* 2009;157:48-59.
182. Berer A, Stockl J, Majdic O, Wagner T, Kollars M, Lechner K, Geissler K, Oehler L: 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) inhibits dendritic cell differentiation and maturation in vitro. *Exp Hematol* 2000, 28:575-583.
183. Hewison M, Freeman L, Hughes SV, et al. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol* 2003;170:5382.
184. Steinman RM, Hawiger D, Nussenzweig MC. Tolerogenic dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2003;21:685.
185. Karmali R, Hewison M, Rayment N, et al. 1,25(OH)₂D₃ regulates c-myc mRNA levels in tonsillar T lymphocytes. *Immunology* 1991;74:589.
186. Lemire JM, Archer DC, Beck L, et al. Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D₃: preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr* 1995;125:1704S.
187. Silva C, Wang J, Yong VW. Predominance of Th2 polarization by vitamin D through a STAT6-dependent mechanism. *J Neuroinflammation*. 2011;24:8:56.
188. Staeva-Vieira TP, Freedman LP. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits IFN- γ and IL-4 levels during in vitro polarization of primary murine CD4⁺ T cells. *J Immunol* 2002;168:1181-9.
189. Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantorna MT. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem*. 2003;89:922-32.
190. Korn T, Oukka M, Kuchroo V, et al. Th17 cells: effector T cells with inflammatory properties. *Semin Immunol* 2007;19:362.
191. Daniel C, Sartory NA, Zahn N, et al. Immune modulatory treatment of TNBS colitis with calcitriol is associated with a change of a Th1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *J Pharmacol Exp Ther* 2007.
192. Gorman S, Kuritzky LA, Judge MA, Dixon KM, McGlade JP, Mason RS, Finlay-Jones JJ, Hart PH. Topically applied 1,25-dihydroxyvitamin D₃ enhances the suppressive activity of CD4⁺CD25⁺ cells in the draining lymph nodes. *J Immunol* 2007;179(9):6273-83.
193. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 2000;374:334.

194. Topilski I, Flaishon L, Naveh Y, et al. The anti-inflammatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on Th2 cells in vivo are due in part to the control of integrin-mediated T lymphocyte homing. *Eur J Immunol* 2004;34:1068.
195. Sigmundsdottir H, Pan J, Debes GF, et al. DCs metabolize sunlight-induced vitamin D₃ to 'program' T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27. *Nat Immunol* 2007;8:285-93.
196. Femke Baeke, Hannelie Korf, Lut Overbergh, Evelyne van Etten, Annemieke Verstuyf, Conny Gysemans, Chantal Mathieu Human T lymphocytes are direct targets of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the immune system. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121(1-2):221-7.
197. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, et al. 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D₃-binding macromolecules in human B lymphocytes: effects on immunoglobulin production. *J Immunol* 1986;136:2734
198. Schaubert J, Richard L.G. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:261-266.
199. Lang PO, Samaras N, Samaras D, Aspinall R. How important is vitamin D in preventing infections?
200. Wayse V, Yousafzai A, Morgan K, Filteau S. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 Y. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:563-567.
201. Bergman P, Norlin A, Hansen S, Rekha R.S. Vitamin D₃ supplementation in patients with frequent respiratory tract infections: a randomised and double-blind intervention study. *BMJ Open* 2012;2:e001663.
202. Christakos S, Hewison M, Gardner DG, Wagner CL, Sergeev IN, Rutten E, Pittas AG, Boland R, Ferrucci L, Bikle DD. Vitamin D: beyond bone. *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1287:45-58
203. Hypponen E, Berry DJ, Wjst M, Power C. Serum 25-hydroxyvitamin D and IgE—a significant but nonlinear relationship. *Allergy* 2009;64:613-20.
204. Taylor A, Verhangen J, Akdis CA, Akdis M. T-regulatory cells in allergy: novel concepts in the pathogenesis, prevention, and treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:961-8.
205. Bikle DD, Pillai S, Gee E, Hincenberg M. Regulation of 1,25-dihydroxy vitamin D production in human keratinocytes by interferon-gamma. *Endocrinology* 1989;124:655-60.

206. Peroni D.G., Piacentini G.L., Cametti E., Chinellato I. and. Boner A.L. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children *Br J Dermatol* 2011;164:1078-82.
207. Sidbury R, Sullivan AF, Thadhani RI, Camargo CA. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: a pilot study. *Br J Dermatol* 2008;159:245-7.
208. Lee SA, Hong S, Kim HJ, Lee SH, Yum HY. Correlation Between Serum Vitamin D Level and the Severity of Atopic Dermatitis Associated With Food Sensitization. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:207-210.
209. Camargo CA, Clark S, Kaplan MS, Lieberman P, Robert A. Wood Regional differences in EpiPen prescriptions in the United States: The potential role of vitamin D. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:131-6.
210. Wjst M, Hyppönen E. Vitamin D serum levels and allergic rhinitis. *Allergy* 2007;62:1085-6.
211. Jung JW, Kim JY, Cho SH, Choi BW, Min KU, Kang HR. Allergic rhinitis and serum 25-hydroxyvitamin D level in Korean adults. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2013;11:352-357.
212. Kull I, Bergström A, Melén E, Lilja G, van Hage M, Pershagen G, Wickman M.J Early-life supplementation of vitamins A and D, in water-soluble form or in peanut oil, and allergic diseases during childhood. *Allergy Clin Immunol.* 2006;118:1299-304.
213. Nwaru BI, Ahonen S, Kaila M, Erkkola M, Haapala AM, Kronberg-Kippilä C, Veijola R, Ilonen J, Simell O, Knip M, Virtanen SM. Maternal diet during pregnancy and allergic sensitization in the offspring by 5 yrs of age: a prospective cohort study *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:29–37.
214. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA 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.
215. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in school children. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1255–1260.
216. Jartti T, Ruuskanen O, Mansbach JM, Vuorinen T, Camargo CA Jr. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with increased risk of viral coinfections in wheezing children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1074–1076, 6 e1–4.

217. Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, Hauk PJ, Goleva E, Leung DY. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:995–1000.
218. Wu AC, Tantisira K, Li L, Fuhlbrigge AL, Weiss ST, Litonjua A. Effect of Vitamin D and Inhaled Corticosteroid Treatment on Lung Function in Children. Childhood Asthma Management Program Research Group.
219. Barnes PJ. Mechanisms and resistance in glucocorticoid control of inflammation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;120(2-3).
220. Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, Peek E, Urry Z, Richards DF, Adikibi T, Pridgeon C, Dallman M, Loke TK, 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.
221. Matsumura Y. Inflammation induces glucocorticoid resistance in patients with asthma. Dimeloe S, Nanzer A, Ryanna K, Hawrylowicz C. *Anti-inflammatory and antiallergy agents in medicinal chemistry* 2009;8:377-386. Regulatory T cells, inflammation and the allergic response—The role of glucocorticoids and Vitamin D
222. Shi H, Norman AW, Okamura WH, Sen A, Zemel MB. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ modulates human adipocyte metabolism via nongenomic action. 2001;15:2751-3.
223. Sakurai R, Shin E, Fonseca S, Sakurai T, Litonjua AA, Weiss ST, Torday JS, Rehan VK. 1 α ,25(OH)₂D₃ and its 3-epimer promote rat lung alveolar epithelial-mesenchymal interactions and inhibit lipofibroblast apoptosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009; 297:L496–L505.
224. Zosky GR, Berry LJ, Elliot JG, James AL, Gorman S, Hart PH. Vitamin D deficiency causes deficits in lung function and alters lung structure. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1336–1343.
225. Edelson JD, Chan S, Jassal D, Post M, Tanswell AK. Vitamin D stimulates DNA synthesis in alveolar type-II cells. *Biochim Biophys Acta* 1994;1221:159–166.
226. Ramagopalan SV, Heger A, Berlanga AJ, Maugeri NJ, Lincoln MR, Burrell A, Handunnetthi L, Handel AE, Disanto G, Orton SM, et al. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution. *Genome Res* 2010;20: 1352–1360.
227. Hunninghake GM, Chu JH, Sharma SS, Cho MH, Himes BE, Rogers AJ, Murphy A, Carey VJ, Raby BA. The CD41 T-cell transcriptome and serum IgE in asthma: IL17RB and the role of sex. *BMC Pulm Med* 2011;11:17.

228. Damera G, Fogle HW, Lim P, Goncharova EA, Zhao H, Banerjee A, Tliba O, Krymskaya VP, Panettieri RA. Vitamin D inhibits growth of human airway smooth muscle cells through growth factor-induced phosphorylation of retinoblastoma protein and checkpoint kinase 1. *Br J Pharmacol* 2009;158:1429-41.
229. Kelly EA, Jarjour NN. Role of matrix metalloproteinases in asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2003;9:28-33.
230. Sundar IK, Hwang JW, Wu S, Sun J, Rahman I. Deletion of vitamin D receptor leads to premature emphysema/COPD by increased matrix metalloproteinases and lymphoid aggregates formation. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;406:127-33.
231. Iqbal S.F, Freishtat R.J. Mechanism of Action of Vitamin D in the Asthmatic Lung. *J Investig Med* 2011;59:1200-1202.
232. Prescott SL, Clifton V. Asthma and pregnancy: emerging evidence of epigenetic interactions in utero. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology* 2009;9:417-426.
233. Keski-Nisula L, Katila ML, Remes S, Heinonen S, Pekkanen J. Intrauterine bacterial growth at birth and risk of asthma and allergic sensitization among offspring at the age of 15 to 17 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:1305-11.
234. Camargo CA, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, et al. 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.
235. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, et al. Maternal vitamin D in-take during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr* 2007;85:853–859.
236. Morales R, Romieu I, Guerra S, et al. in Ma Project. Maternal vitamin D status in pregnancy and risk of lower respiratory tract infections, wheezing, and asthma in offspring. *Epidemiology* 2012;23:64–71.
237. Erkkola M, Kailaw M, Nwaruz BI, Kronberg-Kippil C, Ahonenz S, Nevalainenz J, Veijolaz R, Pekkanenk J, Ilonenww J, Simell O, Knipw M, Virtanenw SM. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin Exp Allergy* 2009;39:875-82.
238. Wills AK, Shaheen SO, Granell R, Henderson AJ, Fraser WD, Lawlor DA. Maternal 25-hydroxyvitaminD and its association with childhood atopic outcomes and lung function. *Clin Exp Allergy* 2013;43:1180-8.
239. Camargo CA, Ingham T, Wickens K, Thadhani R, Silvers KM, Epton MJ, Town GI, Pattermore PK, Espinola JA, Crane J; New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study

- Group. Wheezing, and Asthma Cord-Blood 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Respiratory Infection. *Pediatrics* 2011;127:e180-7.
240. Pichler J, Gerstmayr M, Szepfalusi Z, Urbanek R, Peterlik M, Willheim M. 1 alpha,25(OH)2D3 inhibits not only Th1 but also Th2 differentiation in human cord blood T cells. *Pediatr Res* 2002;52:12–8.
241. Brehm JM, Celedon JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E, Laskey D, Sylvia JS, Hollis BW, Weiss ST, et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:765–771.
242. Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, Hollis BW, Strunk RC, Zeiger RS, Weiss ST, Litonjua AA. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:52–58e5.
243. Chinellato I, Piazza M, Sandri M, Peroni D, Piacentini G, Boner AL. Vitamin D serum levels and markers of asthma control in Italian children. *J Pediatr* 2011;158:437–441.
244. Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP, Stevens AD, Leung DYM. Vitamin D Levels, Lung Function, and Steroid Response in Adult Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:699-704.
245. Krobtrakulchai W, Praikanahok J, Visitsunthorn N, Vichyanond P, Manonukul K, Pratumvinit B, Jirapongsananuruk O. The effect of vitamin D Status on Pediatric Asthma at a University Hospital, Thailand. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013;5:289-94.
246. Korn S, Hübner M, Jung M, Blettner M, Buhl R. Severe and uncontrolled adult asthma is associated with vitamin D insufficiency and deficiency. *Respir Res* 2013;14:25.
247. Tolppanen AM, Sayers A, Granell R, Fraser WD, Henderson J, Lawlor DA. Prospective Association of 25-Hydroxyvitamin D₃ and D₂ with Childhood Lung Function, Asthma, Wheezing, and Flexural Dermatitis. *Epidemiology* 2013;24:310-9.
248. Majak P, Olszowiec-Chlebna M, Smejda K, Stelmach I. Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:1294-6.
249. Brehm JM, Acosta-Perez E, Klei L, et al. Vitamin D Insufficiency and Severe Asthma Exacerbations in Puerto Rican Children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2012;186.

250. Hoffjan S, Ober C. Present status on the genetic studies of asthma. *Curr Opin Immunol* 2002;14:709-17.
251. Ahn J, Yu K, Stolzenberg-Solomon R, Simon KC, McCullough ML, Gallicchio L, Jacobs EJ, Ascherio A, Helzlsouer K, Jacobs KB, Li Q, Weinstein SJ, Purdue M, Virtamo J, Horst R, Wheeler W, Chanock S, Hunter DJ, Hayes RB, Kraft P, Albanes D. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. *Hum Mol Genet* 2010;19:2739-45.
252. Raby BA, Lazarus R, Silverman EK, Lake S, Lange C, Wjst M, Weiss ST. Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms with Childhood and Adult Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1057–1065.
253. Saadi A, Gao G, Li H, Wei C, Gong Y, Liu Q. Association study between vitamin D receptor gene polymorphisms and asthma in the chinese han population: a case-control study. *BMC Medical Genetics* 2009,10:71.
254. Bossé Y, Lemire M, Poon AH, et al. Asthma and genes encoding components of the vitamin D pathway. *Respir Res* 2009;24;10:98.
255. Fang WL, Gao LB, Liang WB, Xue H, Bai P, Lv ML, Wang YY, Zhou B, Zhang L. Association analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms in chinese population with asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2009;8:141-7.
256. Ismail MF, Elnady HG, Fouda EM. Genetic variants in vitamin D pathway in Egyptian asthmatic children: a pilot study. *Hum Immunol*. 2013;74:1659-64.
257. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006 Aug 26;368(9537):733-43.
258. Wjst M, Dold S. Genes, factor X, and allergens: what causes allergic diseases? *Allergy* 1999;54:757-759.
259. Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Arakawa M. Dairy food, calcium and vitamin D intake and prevalence of allergic disorders in pregnant Japanese women. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16:255–261.
260. Holick MF. Vitamin D Deficiency Medical Progress. *The New England Journal Of Medicine* 2007;357:266
261. Henry HL, Bouillon R, Norman AW, Gallagher JC, Lips P, Heaney RP, Vieth R, Pettifor JM, Dawson-Hughes B, Lamberg-Allardt CJ, Ebeling PR. 14th vitamin D

- workshop consensus on vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121:1-2:4-6.
262. Litonjua A. Childhood asthma may be a consequence of vitamin D deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;9:202–207.
263. Ozkan B, Buyukavcı M, Aksoy H, ve ark.. Erzurum’da 0-3 yas, grubu çocuklarda nutrisyonel rikets sıklığı. *Cocuk Saglığı ve Hastalıkları Dergisi* 1999;42: 389-396.
264. Akman AO, Tumer L, Hasanoglu A. Frequency of vitamin D insufficiency in healthy children between 1 and 16 years of age in Turkey. *Pediatr Int* 2011;53:968-973.
265. Pehlivan I, Hatun S, Aydoğan M. Maternal vitamin D deficiency and vitamin D supplementation in healthy infants. *Turk J Pediatr* 2003;45(4): 315-320.
266. Andiran N, Yordam N, Ozon A. Risk factors for vitamin D deficiency in breast-fed newborns and their mothers. *Nutrition* 2002;18:47-50.
267. Gullu S, Erdogan MF, Uysal AR, Baskal N, Kamel AN, Erdogan G. A potential risk for osteomalacia due to sociocultural lifestyle in Turkish women. *Endocr J* 1998;45:675-678.
268. Ergur AT, Berberoglu M, Atasay B, Siklar Z, Bilir P, Arsan S. ve ark. Vitamin D deficiency in Turkish mothers and their neonates and in women of reproductive age. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009;1:266-269.
269. Rosecrans R, Dohna JC. Seasonal vitamin D changes and the impact on health risk assessment. *Clinical Biochemistry* 2014 (Article in press).
270. Djennane M, Lebbah S, Roux C, Djoudi H, Cavalier E, Souberbielle JC. Vitamin D status of schoolchildren in Northern Algeria, seasonal variations and determinants of vitamin D deficiency. *Osteoporos Int.* 2014 Feb 25.
271. Cusack C, Danby C, Fallon JC, Ho WL, Murray B, Brady J, O’Kelly P, Ambrose N, Kearns G, Murphy GM. Photoprotective behaviour and sunscreen use: impact on vitamin D levels in cutaneous lupus erythematosus. *2008;24:260-267.*
272. Show N. Vitamin D and bone health in children. *BMJ* 2011;342:239-238.
273. Holick MF, Vitamin D. The underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002;9:87-98.
274. Lamberg-Allardt C. Vitamin D in foods and as supplements. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 2006;92:33–38.
275. Zadshir A, Tareen N, Pan D, Norris K, Martins D. The prevalence of hypovitaminosis D among US adults: data from the NHANES III. *Ethn Dis.* 2005;15(4 Suppl 5):S5-97-101.

276. Andıran N, Çelik N, Akça H, Doğan G. Vitamin D deficiency in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4:25-9.
277. Zemel MB, Shi H, Greer B, Dirienzo D, Zemel PC. Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J* 2000;14:1132-8.
278. Snijder MB, van Dam RM, Visser M, et al. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4119-23.
279. Reinehr T, de Sousa G, Alexy U, et al. Vitamin D status and parathyroid hormone in obese children before and after weight loss. *Eur J Endocrinol* 2007;157:225-32.
280. Bell NH, Epstein S, Greene A, Shary J, Oexmann MJ, Shaw S. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest* 1985;76(1):370-3.
281. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72:690-3.
282. Muscogiuri G, Sorice GP, Prioletta A, Policola C, Della Casa S, Pontecorvi A, Giaccari A. 25-Hydroxyvitamin D concentration correlates with insulin-sensitivity and BMI in obesity. *Obesity* 2010;18:1906-10.
283. Çizmecioğlu FM, Etiler M, Görmüş U, ve arkadaşları. Hypovitaminosis D in obese and overweight school children. *J.Clin. Res. Pediatr. Endocrinol* 2008;1:89-96.
284. Orton SM, Morris AP, Herrera BM, et al. Evidence for genetic regulation of vitamin D status in twins with multiple sclerosis. *Am J Clin Nutr* 2008;88:441-7.
285. Shea MK, Benjamin EJ, Dupuis J, Massaro JM, et al. Genetic and non-genetic correlates of vitamins K and D. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:458-64.
286. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, van Meurs JB et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet* 2010;376(9736):180–188
287. Zhang Y, Yang S, Liu Y, Ren L¹. Relationship between polymorphisms in vitamin D metabolism-related genes and the risk of rickets in Han Chinese children. *BMC Med Genet.* 2013;14:101.
288. Engelman CD, Meyers KJ, Iyengar SK, Liu Z, Karki CK, Igo RP, Truitt B, Robinson J, Sarto GE, Wallace R, Blodi RA, Klein ML, Tinker L, LeBlanc ES, Jackson RD, Song Y, Manson JAE, Mares JA, Millen AE. Vitamin D Intake and Season Modify the Effects of the GC and CYP2R1 Genes on 25-Hydroxyvitamin D Concentrations. *J. Nutr* 2013;143:17–26.

289. Gern JE, Lemanske RF, Busse WW. Early life origins of asthma. *J Clin Invest* 1999;104, 837-843.
290. Warner JA, Jones CA, Jones AC, Warner JO. Prenatal origins of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(2 Pt 2):S493-498.
291. Gillman MW. Developmental origins of health and disease. *N Engl J Med* 2005;353 :1848-1850.
292. Wjst M. Introduction of oral vitamin D supplementation and the rise of the allergy pandemic. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009;5:8.
293. Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Chest* 2005;128:3792-8.
294. Rehan VK, Torday JS, Peleg S, Gennaro L, Vouros P, Padbury J, Rao DS, Reddy GS. 1Alpha,25-dihydroxy-3-epi-vitamin D₃, a natural metabolite of 1alpha,25-dihydroxy vitamin D₃: production and biological activity studies in pulmonary alveolar type II cells. *Mol Genet Metab* 2002;76:46–56.
295. Agrawal T, Gupta GK, Agrawal DK. Vitamin D supplementation reduces airway hyperresponsiveness and allergic airway inflammation in a murine model. *Clin Exp Allergy*. 2013;43:672-83.
296. Montero-Arias F, Sedó-Mejía G, Ramos-Esquivel A. Vitamin d insufficiency and asthma severity in adults from costa rica. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:283-8.
297. Goleva E, Searing DA, Jackson LP, Richers BN, Leung DY. Steroid requirements and immune associations with vitamin D are stronger in children than adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol*.2012;129:1243-51.
298. Matheu V, Back O, Mondoc E, Issazadeh-Navikas S. Dual effects of vitamin D-induced alteration of TH1/TH2 cytokine expression: enhancing IgE production and decreasing airway eosinophilia in murine allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:585–92.
299. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D₃ has a direct effect on naive CD4 T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001;167:4974–80.
300. Maalmi H, Berraïes A, Tangour E, Ammar J, Abid H, Hamzaoui K, Hamzaoui A. The impact of vitamin D deficiency on immune T cells in asthmatic children: a case-control study. *Journal of Asthma and Allergy* 2012;5

301. Semba R.D, West K.P .Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. *Nature Immunol.Nature Immunology*344–349(2010)
302. Wood AM, Bassford C, Webster D, Newby P, Rajesh P, Stockley RA, Thickett DR. Vitamin D-binding protein contributes to COPD by activation of alveolar macrophages. *Thorax* 2011;66:205e210
303. Gupta A, Dimeloe S, Richards DF, Bush A, Saglani S, Hawrylowicz CM. Vitamin D binding protein and asthma severity in children. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1669-71
304. Guha C, Osawa M, Werner PA, Galbraith RM, Paddock GV. Regulation of human Gc (vitamin D--binding) protein levels: hormonal and cytokine control of gene expression in vitro. *Hepatology*. 1995;21:1675-81.
305. Robinson DS. Regulatory T cells and asthma. *Clin Exp Allergy* 2009;39.
306. Maalmi H,Sassi FH' Berraies A', Ammar J, HamzaouiK' Hamzaoui A. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to asthma in Tunisian children: A case control study. 2013;74:234–240
307. Li F, Jiang L, Willis-Owen SA, Zhang Y, Gao J. Vitamin D binding protein variants associate with asthma susceptibility in the Chinese Han population. *BMC Med Genet*. 2011;12:103.

8.KISALTMALAR DİZİNİ

ADAM33	:	A disintegrin and metalloproteaz 33
IFN	:	İnterferon
VDR	:	Vitamin D Reseptörü
TNF	:	Tümör nekroz faktör
IFN	:	İnterferon beta
TGF	:	Transforming büyüme faktörü
Treg	:	Düzenleyici T hücre
GM-CSF	:	Granülosit makrofaj koloni stimulan faktör
ICAM-1	:	Intraselüler adezyon molekülü
MCP	:	Monosit kemotaktik protein
ECP	:	Eozinofilik katyonik protein
EPO	:	Eozinofilik peroksidaz
EDN	:	Eozinofil kökenli nörotoksin
MMP	:	Matriks metalloproteaz

PDGF	:	Platelet kaynaklı büyüme faktörü
ET-1	:	Endotelin-1
VEGF	:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
NGF	:	Sinir büyüme faktörü
FEV1	:	Zorlu ekspiryumun 1. saniyesinde verilen hava hacmi
FVC	:	Zorlu vital kapasite
PEF	:	Zirve akım hızı
VDBP	:	Vitamin D bağlayıcı protein
eNO	:	Ekspirasyon havasında nitrik oksit
NHANES	:	Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Grubu
VDRE	:	Vitamin D cevaplı element
GC	:	Gruba özel komponent
RXR	:	Retinoik asit X reseptörü
SNP	:	Tek nükleotid polimorfizmleri
ASYE	:	Alt solunum yolu enfeksiyonu
UVB	:	Ultraviyole B ışınları
PTH	:	Parathormon
TLR	:	Toll benzeri reseptör
MHC Class 2	:	Majör doku uygunluk molekülü sınıf 2
NF-Kb	:	Nükleer faktör kapa B
IL-1R	:	Interlökin 1 reseptörü
Tbc	:	Tüberküloz
BAL	:	Bronkoalveolar lavaj
IKS	:	İnhale kortikosteroid
MAPK	:	Mitojen aktive protein kinaz
MKP-1	:	Mitojen aktive protein kinaz fosfataz 1
MMEF 25-75	:	Zorlu vital kapasitenin %25-75'i arasındaki ortalama akım
BMI	:	Vücut kitle indeksi
Ca	:	Kalsiyum
P	:	Fosfor
OPN3	:	Opsin3

CHML	:	Koroideremi benzeri
CD	:	Cluster of diferantiation
Ig	:	Immunglobulin
RANTES	:	Regulated on activation normal T cell expressed and secreted
TH	:	Yardımcı T hücre (T helper)
PC20	:	Provokatif konsantrasyon
AKT	:	Astım kontrol testi
ACQ	:	Astım Kontrolü Anketi
ATAQ	:	Astım Tedavi Değerlendirmesi Anketi
ACSS	:	Astım Kontrol Skorlama Sistemi
CYP	:	Sitokrom P
IDBP	:	Hücre içi vitamin D bağlayıcı protein
RANKL	:	Nükleer faktör kapp B ligand reseptörü
TSLP	:	Timik stromal lenfopoetin
PCR	:	Polimeraz zincir reaksiyonu

9.ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. (Astımda obezitenin etkisi)

Şekil 2. (Astımda alerjik inflamasyon)

Şekil 3. (Astımda yeniden yapılanmanın gelişimi ve inflamasyonla etkileşimi)

Şekil 4. (Akım-hacim eğrisi)

Şekil 5. (Astım kontrol düzeyleri)

Şekil 6. (Beş yaş ve üzeri çocuklarda, adolesan ve erişkinlerde astım kontrol düzeyine göre tedavi şekli)

Şekil 7. (D vitamini metabolizması)

Şekil 8. (Değişik dokularda 1.25-(OH)₂D vitamini oluşumu ve etkileri)

Şekil 9. (D vitamini metabolizmasında megalin ve kübilinin rolü)

Şekil 10. (D vitamininin nukleusa etkisi)

Şekil 11. (D vitamini metabolizması yolağındaki genler)

Şekil 12. (D vitamininin kemik metabolizmasına etkisi)

Şekil 13. (p38 mitojenle aktive protein kinazın steroidlerle inhibisyonu)

Şekil 14. (D vitamininin astım patogenezindeki rolü)

Şekil 15. (Sağ üst zon, CD4+CD25+FOXP3+ Düzenleyici T hücrelerin yüzdesini göstermektedir)

Şekil 16. (Astım hastalarının mevsimlere göre ortalama D vitamini düzeyleri)

Şekil 17. (Astımlı hastaların yıllık ortalama D vitamini düzeylerinin dağılımı)

Şekil 18. (Astımlı hastalarda serum D vitamini düzey gruplarının mevsimlere göre dağılımı)

Şekil 19. (Astım kontrol testi skorlarının mevsimlere göre dağılımları)

Şekil 20.(Hastaların yıl boyunca D vitamini, VDBP ve astım kontrol testi seyirleri)

Şekil 21. (Hasta sayılarının metakolin provokasyon testi sonuçlarının mevsimlere göre dağılımı)

Şekil 22. (Kış ve yaz mevsiminde astım kontrol testi skoru ile D vitamini düzeyi korelasyonu)

10.TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. (Astım gelişimi için risk faktörleri)

Tablo 2. (5 yaş altındaki çocuklarda astım tedavi basamakları)

Tablo 3. (5 yaş üzerindeki çocuklarda astım tedavi basamakları)

Tablo 4. (Besinlerin D vitamini içerikleri)

Tablo 5. (Polimorfizmler İçin PCR Ortamı)

Tablo 6. (Çalışmada belirlenen genlerde PCR için kullanılan primerler)

Tablo 7. (Polimorfizmler için PCR ve RFLP koşulları)

Tablo 8. (Mevsime göre BMI, diyetle alınan D vitamini miktarı ve günlük güneşe maruziyet süresi dağılımları)

Tablo 9. (D vitamini, VDBP, astım kontrol testi puanı, spirometri parametreleri,

bronkodilatör yanıt ve metakolin provokatif konsantrasyonu ortalamalarının mevsimsel olarak dağılımı)

Tablo 10. (Mevsimplere göre alerji belirteçleri, düzenleyici T hücre yüzdesi ve mutlak sayısı, sitokin düzey ortalamalarının mevsimsel olarak dağılımı)

Tablo 11. (Havuzlanmış verilerin D vitamini düzey dilimlerine göre dağılımı)

Tablo 12. (Mevsimler arasında D vitamini değişimi ortalaması ve diğer parametre değişimi ortalamaları arasındaki korelasyon analizi)

Tablo 13. (Havuzlanmış D vitamini düzeyleri ile havuzlanmış astım kontrol parametreleri, alerji belirteçleri, spirometri parametreleri, metakolin provokasyon dozu korelasyonları)

Tablo 14. (Serum yıllık ortalama D vitamini düzeyini etkileyen faktörler için çok değişkenli analiz sonuçları)

Tablo 15. (Serum yıllık ortalama D vitamini düzeyinin karıştırıcı etkenler ortadan kaldırıldıktan sonra astım kontrol testi, solunum fonksiyon testleri, alerji belirteçleri ile ilişkisi)

Tablo 16. (Serum yıllık ortalama VDBP düzeyinin karıştırıcı etkenler ortadan kaldırıldıktan sonra astım kontrol testi, solunum fonksiyon testleri, alerji belirteçleri ile ilişkisi)

Tablo 17. (Kontrol ve Vaka Gruplarına Göre Olguların Genotipler Açısından Dağılımı)

Tablo 18. (Kontrol ve Vaka Gruplarına Göre Olguların Allel Frekansı Dağılımı)

Tablo 19. (Vaka Grubu İçerisinde Astım Kontrol Puanına Göre Olguların Genotipler Açısından Dağılımı)

Tablo 20. (Astım Kontrol Testi Puanlarına Gruplarına Olguların Allel Frekansı Dağılımı)

Tablo 21. (Vaka grubu içerisinde D vitamini yeterliliği olup olmasına göre olguların

genotipler açısından dağılımı)

Tablo 22. (Vaka grubu içerisinde D vitamini eksikliği olup olmamasına göre olguların genotipler açısından dağılımı)

