



T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ



ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PEDİATRİK ALLERJİ VE İMMÜNOLOJİ BİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI ASTIM ATAKLARININ GELİŞİMİNDE  
D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ VE KATELİSİDİNİN ROLÜ

DR. TUĞBA ARIKOĞLU

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

PROF. DR. SEMANUR KUYUCU

MERSİN - 2013



T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ



ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PEDİATRİK ALLERJİ VE İMMÜNOLOJİ BİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI ASTIM ATAKLARININ GELİŞİMİNDE  
D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ VE KATELİSİDİNİN ROLÜ**

DR. TUĞBA ARIKOĞLU

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

PROF. DR. SEMANUR KUYUCU

Bu tez, BAP-TF DTB (TA) 2011-2 TU kodlu proje olarak  
Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından  
desteklenmiştir.

MERSİN – 2013

## TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tezimin tasarlanması ve yürütülmesinde desteğini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Semanur KUYUCU' ya,

Tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Gülçin ESKANDARİ ve Prof Dr. Lülüfer Tamer GÜMÜŐ'e, Biyokimya Anabilim Dalı'nda görevli araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Nuran DELİALİOğLU'na ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda görevli teknisyen Murat Ülger'e, Hacettepe Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda görevli Eda KARAIŐMAİLOđLU'na,

Eğitimim süresince beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım ve tezimde emeklerini esirgemeyen arkadaşım Dr. Sehra Birgül TÜFEKÇİ'ye, solunum teknikerlerimiz Mustafa GÖÇERİ ve İlknur GÜN'e, hemşiremiz Aysel SARI'ya ve sekreterimiz Evrim ÇELİK'e,

Hayatım boyunca desteklerini hissettiğim ve hep yanımda olan sevgili anneme ve babama,

Zor anlarımda yanımda olan eşim Gökhan ARIKOğLU'na

Hayatıma mutluluklar katan canım Ömer'ime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Tuğba Arıkoğlu

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no:</u>
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	7
GİRİŞ	9
GENEL BİLGİLER	11
ASTİM TANIMI	11
EPİDEMİYOLOJİ	11
RİSK FAKTÖRLERİ	11
İMMÜNOPATOGENEZ	14
KLİNİK TANI	18
TANI VE TAKİP İÇİN KULLANILAN TESTLER	19
ASTİM AYIRICI TANISI	24
ASTİM SINIFLAMASI	24
ASTİM ATAĞI	29
ASTİMDE TEDAVİ VE TAKİP	35
ASTİMDE KORUNMA	38
D VİTAMİNİ VE METABOLİZMASI	40
VİTAMİN D BAĞLAYICI PROTEİN VE GENETİK ÖZELLİKLERİ	42
VİTAMİN D RESEPTÖRÜ VE GENETİK ÖZELLİKLERİ	42
D VİTAMİNİ DÜZEYİNİ BELİRLEMEDE 25(OH)D	43
D VİTAMİNİ DÜZEYİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER	44
D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ	46
KEMİK METABOLİZMASINDAKİ ETKİLERİ	47
KEMİK METABOLİZMASI DIŞINDAKİ ETKİLERİ	48
DOĞAL BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ	50
ADAPTİF BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ	56
D VİTAMİNİ VE ENFEKSİYON HASTALIKLARI İLE İLİŞKİSİ	57
D VİTAMİNİ VE ALLERJİK HASTALIKLAR	59
D VİTAMİNİ VE İNFLAMASYON	61
D VİTAMİNİ VE YENİDEN YAPILANMA	63
AKCİĞER GELİŞİMİ VE FONKSİYONLARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ	64
ASTİM VE D VİTAMİNİ	65
D VİTAMİNİ VE ASTİM ATAĞI GELİŞİMİ	67
D VİTAMİNİ VE ASTİMDE STEROİD YANITI	68
ASTİM VE ALLERJİK HASTALIKLARDA D VİTAMİNİ DESTEĞİ	71
GEREÇ VE YÖNTEMLER	73
BULGULAR	83
TARTIŞMA	108
SONUÇ VE ÖNERİLER	131
KAYNAKLAR	136
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	155
ŞEKİLLER DİZİNİ	157
TABLolar DİZİNİ	159

## ÖZET

### ÇOCUKLUK ÇAĞI ASTIM ATAKLARININ GELİŞİMİNDE D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ VE KATELİSİDİNİN ROLÜ

Son yıllarda D vitaminin (D vit) doğal ve adaptif bağışıklık üzerindeki etkilerinin anlaşılması astım ve alerjik hastalıklardaki rolünü araştırmaya yönelmiştir. Vücutta birçok görevi olan katelisin, enfeksiyonlara karşı immün cevapta önemli bir defans molekülüdür. D vitamini yetersizliği veya eksikliği nedeniyle katelisin düzeyindeki azalmanın sağlıklı ve astımlı çocuklarda enfeksiyonlara eğilim yarattığı ileri sürülmektedir. Bu çalışmanın amacı astım ataklarının gelişiminde vitamin D düzeyleri ve katelisinin rolünü belirlemektir.

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji-İmmunoloji Kliniğine Kasım 2011-Şubat 2012 tarihleri arasında başvuran 7-17 yaş grubu, akar duyarlılığı ve hafif-orta astımı olan hastalar arasından viral solunum semptomları olan veya olmayan akut atakta olan 35 ve astımı kontrol altında olan 32 çocuk ve 21 sağlıklı çocuk eş mevsimde olmak üzere çalışmaya alındı. D vit düzeyini etkileyen faktörler (dışarıda geçirilen süre, diyetle alınan günlük D vit miktarı, cilt rengi) açısından anket yapıldı. Tüm gruplarda serum 25-OH vitamin D, vitamin D bağlayıcı protein (VDBP) ve katelisin düzeyleri, allerji belirteçleri, viral seroloji ve spirometrik indeksler araştırıldı. D vit düzeylerini ve astım atağı gelişimini etkileyen faktörler için multivaryans analiz yapıldı.

Serum D vitamini düzeyi ortalaması; atak grubunda  $14,09 \pm 5,75$  µg/L, kontrollü astım grubunda  $28,47 \pm 13,88$  µg/L ve sağlıklı grupta  $12,95 \pm 7,15$  µg/L olup atak grubu ile kontrollü astım grubu arasında anlamlı fark vardı ( $p < 0,001$ ). Katelisin düzeyleri açısından gruplar karşılaştırıldığında; atak grubunda, kontrollü astım grubuna göre katelisin düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p = 0,002$ ). Astımlılarda katelisin ile D vit düzeyi arasında ters yönde ilişki saptandı ( $p = 0,006$ , pearson korelasyon katsayısı;  $-0,331$ ). Multivaryans analizde yaş ( $p = 0,046$ ), BMI ( $p = 0,010$ ), güneşe maruziyet süresi ( $p < 0,001$ ) ve diyetle alınan vitamin D miktarı ( $p < 0,001$ ) serum D vit düzeyini anlamlı olarak etkileyen faktörlerdi. Astım atağında rol oynayabilecek faktörlerin önemi tek ve çok değişkenli analizler ile araştırıldığında; serum D vit düzeylerindeki artışın yaş, cinsiyet, alerjik belirteçler, inhale steroid kullanımı, BMI,

dışarıda geçirilen süre, FEV1 mutlak post değeri, serum VDBP ve katelisinin düzeylerinden bağımsız olarak astım atağı riskini anlamlı olarak azalttığı ( $p < 0,001$  ve odds oranı; 0,829) saptandı.

Astım ataklarının gelişiminde D vit eksikliği, diğer faktörler ve kronik astım ağırlılığıyla ilişkili aktivite azlığı sonucunda güneş temasının azalmasından (tersine nedensellik) bağımsız olarak önemli rol oynamaktadır. D vitamini desteğinin atakları önlemedeki yararı araştırılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** D vitamini, akut astım atağı, katelisinin

## ABSTRACT

### **The Roles of Vitamin D and Cathelicidin in the Development of Acute Asthma Attacks in Children**

Recent evidence about the various effects of vitamin D (vit D) on innate and adaptive immunity has led to search for its role in asthma and allergic diseases. Cathelicidin is a multifunctional host defense molecule essential for normal immune responses to infections. It's postulated that the decrease in cathelicidin levels due to low vit D status may predispose to infectious complications in healthy and asthmatic children. The aim of this study was to determine the role of vit D and cathelicidin in the development of acute asthma attacks among allergic asthmatic children.

The study included 35 patients with acute asthma exacerbation with or without viral respiratory symptoms, 32 children with controlled asthma and 21 healthy children in the period of November 2011-February 2012, all matched by sampling season and for asthma subgroups, matched by mono-mite sensitization and previous severity and medication score of asthma. In all groups, a comprehensive questionnaire, serum 25-OH vit D, vitamin D binding protein (VDBP) and cathelicidin levels, markers of allergy, viral serology, cytokines and spirometric indices were employed. Factors that influence serum vit D levels and the development of asthma attacks were evaluated with multivariate linear and logistic analysis.

The mean serum vit D level was  $14,09 \pm 5,75$   $\mu\text{g/L}$  in the attack group,  $28,47 \pm 13,88$   $\mu\text{g/L}$  in the stable asthma group, and  $12,95 \pm 7,15$   $\mu\text{g/L}$  in healthy controls. The difference between attack and stable asthma groups was highly significant ( $p < 0.001$ ). On the contrary, mean cathelicidin level was significantly higher in acute asthma group than controlled asthmatics ( $p = 0.002$ ). Cathelicidin levels showed a negative correlation with vit D levels ( $p = 0.006$ ,  $-0.331$  pearson correlation coefficient). Multivariate analysis of risk factors that may influence vit D levels revealed that age ( $p = 0.046$ ), BMI ( $p = 0.010$ ), duration of sun exposure ( $p < 0.001$ ) and amount of dietary vitamin D ( $p < 0.001$ ) independently affected serum vit D levels. Furthermore, multi-variate analysis of risk factors that may result in acute asthma vs controlled asthmatics showed that the increase in serum levels of vitamin D significantly reduced the risk of asthma attacks ( $p < 0,001$ , adjusted odds ratio 0.829), independent of age, sex, allergic markers, use of inhaled steroids, BMI, time spent outside (as a marker of activity level), serum levels of cathelicidin and VDBP.

Vitamin D deficiency plays an important role in the development of asthma attacks independent from systemic cathelicidin deficiency and other factors associated with severity of chronic asthma. Serum cathelicidin seems to reflect a host response to exacerbation. Benefits of vitamin D replacement in preventing asthma attacks should be investigated.

**Key words:** vitamin D, acute asthma attack, cathelicidin



## GİRİŞ

Astım, en çok görülen kronik hastalıklardan biridir ve dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir<sup>1</sup>. 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<sup>2,3</sup>. Amerika'da 2004'de astım atakları nedeniyle 14,7 milyon poliklinik viziti, 1,8 milyon acil servis viziti, 497.000 hastane yatışı ve 4055 ölüm saptanmıştır. Astımlıların sadece %20'sinin acil serviste müdahale ya da hastanede yatmasını gerektiren atağı gözlenmesine rağmen bu durum astım nedeniyle total tedavi maliyetinin %80'ini oluşturmaktadır<sup>4</sup>.

Astımın gerçek nedeni bilinmemekle birlikte birçok genetik ve çevresel faktörün etkileşiminden köken aldığı düşünülmektedir<sup>5</sup>. 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<sup>6</sup>. Dünyada yaklaşık 1 milyar kişide D vitamini eksikliği veya yetersizliği olduğu tahmin edilmektedir<sup>7,8</sup>. Son yıllarda D vitamininin immunomodülatör etkisinin de keşfiyle birlikte, düşük D vitamini düzeyi ve artan astım prevalansı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar artmıştır<sup>6</sup>.

D vitamini organizma için önemli bir yapı taşı olup kemik metabolizması ve kalsiyum homeostazı üzerindeki etkileri uzun zamandır bilinmektedir<sup>9</sup>. Vücutta birçok doku ve hücrede Vitamin D reseptörünün (VDR) bulunmasının keşfiyle ve lokal olarak aktif D vitamini sentezinin gerçekleştiğinin anlaşılmasıyla D vitamininin birçok biyolojik işlevi araştırılmaya başlanmıştır<sup>7,10,11</sup>. Son yıllarda D vitamininin hem doğal hem adaptif immünite üzerinde etkileri olduğu keşfedilmiştir. Ayrıca, D vitamini eksikliği ile birçok otoimmün hastalık, kanser ve enfeksiyonlara yatkınlık arasında ilişki tesbit edilmiştir<sup>7,12</sup>. D vitamininin enfeksiyonları önlemedeki etkisi doğal immün sistemin bir komponenti olan antimikrobiyal peptidler üzerinden oluşmaktadır<sup>13</sup>. İnsan katelisinidin antimikrobiyal peptid bunlardan en iyi bilinendir<sup>14</sup>. Astım ataklarının en sık nedeni viral enfeksiyonlar olup katelisinidin bunlara karşı savunmada önemli rol oynamaktadır.

D vitamininin anti-inflamatuar etki, astım alevlenme nedeni olan solunum yolu enfeksiyonlarını engelleme, yeniden yapılanma inhibisyonu, akciğer işlevlerini

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<sup>15</sup>.

Bu çalışma ile astımlı çocuklarda akut alevlenme veya astım ataklarının gelişiminde D vitamini düzeyi ve katelisinin rolünün araştırılması amaçlanmıştır. Astımın önemli bir sorun oluşturduğu günümüzde bu çalışma, astım tedavisine ek katkıda bulunacaktır.

# GENEL BİLGİLER

## Astım Tanımı

Astım çocukluk çağının en sık görülen kronik inflamatuvar akciğer hastalığıdır<sup>1,16</sup>. Kronik hava yolu inflamasyonu sonucunda tekrarlayan hışıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük atakları ortaya çıkar<sup>17,18</sup>. Bu ataklar kendiliğinden veya tedaviyle geri dönüşlü değişken bir hava yolu obstrüksiyonu ile birlikte dir<sup>19,20,21</sup>.

## Epidemiyoloji

Astımın dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir. Değişik toplumlarda astım sıklığı % 1-18 arasında değişmektedir<sup>1</sup>. Astım prevalansının çocuklarda % 2-15 ve erişkinlerde ise % 2-5 arasında dağılım gösterdiği görülmektedir<sup>22,23</sup>. Astım prevalansı ülkemizde şehirler ve bölgeler arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Genelde kıyı kesimleri, şehirler ve düşük sosyoekonomik yaşam koşullarında daha sıktır<sup>24,25</sup>. Türkiye'nin güneyinde Adana'da yapılan çalışmada 6-18 yaş arası çocuklarda astım prevalansı %12,6 olarak bulunmuştur<sup>26</sup>. Astım hastalığı toplumu sadece ekonomik anlamda değil sosyal anlamda da etkilemektedir. Tüm dünyada önemli bir okul ve iş gücü kaybı nedenidir. Astım kontrolünün hasta ve topluma maliyeti yüksek olmakla beraber astımın tedavi edilmemesinin maliyeti daha da yüksektir<sup>2,3</sup>.

## Risk Faktörleri

Astım gelişiminde rol oynayan faktörler kişisel ve çevresel olarak iki başlıkta toplanabilir:

### 1-) Kişiyeye ait Faktörler

a) Genetik faktörler:

- atopi
- havayolu aşırı duyarlılığı
- Th1/Th2 dengesi

b) Cinsiyet

c) Obesite

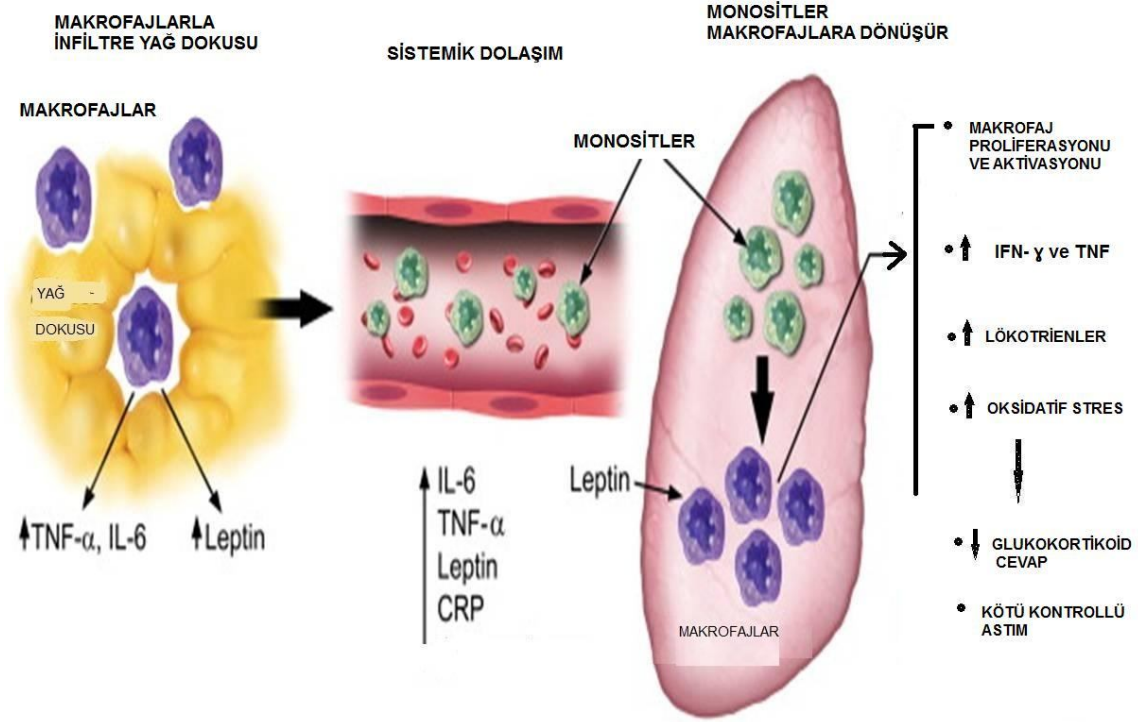
## 2-) Çevresel Faktörler

- a) Alerjen maruziyeti (akarlar, polenler, küf, kedi, köpek, hamamböceği)
- b) Enfeksiyonlar
- c) Beslenme ve anne sütü
- d) Hava kirliliği
- e) Sigara maruziyeti

Genetik; Astımın genetik bir hastalık olduğuna dair birçok veri bulunmaktadır. 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. Astım patogeneğinde birden çok genin yer aldığı bilinmektedir<sup>27,28</sup>. Genlerin çevresel faktörler ile etkileşerek bireyin astıma eğilimini artırdıkları düşünülmektedir<sup>5,29</sup>. Kromozom 2q14'de yerleşen dipeptidil peptidaz 10, A disintegrin and metalloprotease 33 (ADAM33), filaggrin<sup>32</sup>, Orosomucoid-like 3 (ORMDL3),  $\beta$ 2 adrenerjik reseptör genleri, interlökin-4 reseptör geni astımla ilişkili genler olarak bulunmuştur<sup>30,31,32</sup>.

Obesite; Astım obez hastalarda daha sık görülmekte ve kontrol altına alınması daha zor olmaktadır. Astımlı obez hastaların, obez olmayan astımlılara göre akciğer fonksiyonlarının daha kötü olduğu ve komorbidite sıklığının arttığı saptanmıştır<sup>33,34</sup>. Sistemik glukokortikoid kullanımı ve sedanter hayat tarzı ağır astımlı hastalarda obesiteye sebep olabileceği gibi, obesite astım gelişimini kolaylaştırmaktadır<sup>34</sup>. Obesitenin genetik, gelişimsel, hormonal, nörojenik etkilerinin yanında pro-inflamatuar bir durum oluşturduğu ve akciğer mekanikleri üzerine etkileri ile astım gelişimine sebep olabileceği düşünülmektedir<sup>35,36</sup>.

Adipositlerden çeşitli pro-inflamatuar sitokinlerin (leptin, adiponektin, plasminojen aktivatör inhibitör) ve IL-6, tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), eotaksin gibi mediyatörlerin salınması obez kişilerde sistemik inflammatuar durumu açıklamaktadır. Astım obesite ilişkisi Şekil 1'de anlatılmaktadır<sup>37</sup>.



Şekil 1. Obesite ve astım ilişkisi<sup>37</sup>

Cinsiyet; Erkek cinsiyet çocukluk dönemi astımı için önemli bir risk faktörüdür. Yetişkin döneme gelindiğinde astım kadınlarda daha sık görülmektedir<sup>1,5</sup>.

Allerjenler; Ev içi ve dış ortam allerjenlerine maruziyet duyarlanmaya neden olur. Duyarlanmanın da alerjik hastalıkların gelişimi için risk faktörü olduğu bilinmektedir<sup>29</sup>. Allerjenle karşılaşmanın etkisi allerjen türüne, dozuna, maruziyet süresine, yaş ve genetik faktörlere bağlıdır<sup>38,39,40</sup>.

Enfeksiyonlar; Çocukluk çağında hışıltının eşlik ettiği alt solunum yolu enfeksiyonu geçirme ile astım gelişimi arasındaki ilişki bilinmektedir<sup>41</sup>. RSV ile alt solunum yolu enfeksiyonu geçirme çocukluk çağında vizing riskini 3-4 kat arttırmaktadır<sup>42,43</sup>. Erken çocukluk döneminde rinovirüs enfeksiyonu ile vizing geçirme astım gelişimi için önemli bir göstergedir<sup>41,44</sup>.

Astımdaki hijyen hipotezi erken çocukluk döneminde enfeksiyonlara maruziyetin, çocuğun immün sistemini Th1 yönünde kaydıracağını ve astım ile diğer alerjik hastalık riskini azaltabileceğini ileri sürmektedir. Evde büyük kardeşi olan ve kreşe giden çocuklarda enfeksiyon riski artarken, bu durum ileriki yıllarda alerjik hastalık ve astım gelişme riskine karşı koruyucu olabilmektedir<sup>45</sup>. Ancak hijyen ile ilişkili çeşitli faktörlerin araştırıldığı epidemiyolojik çalışmalarda çelişkili sonuçlar da dikkati çekmektedir. Bunun en önemli nedenlerinden birinin, çalışmaların tasarım ve

niteliğindeki farklılıklar olduğu vurgulanmaktadır. Viral enfeksiyonlar ile atopinin birlikte bulunmasının ileride astım gelişiminde sinerjistik etki gösterdiği düşünülmektedir<sup>46</sup>.

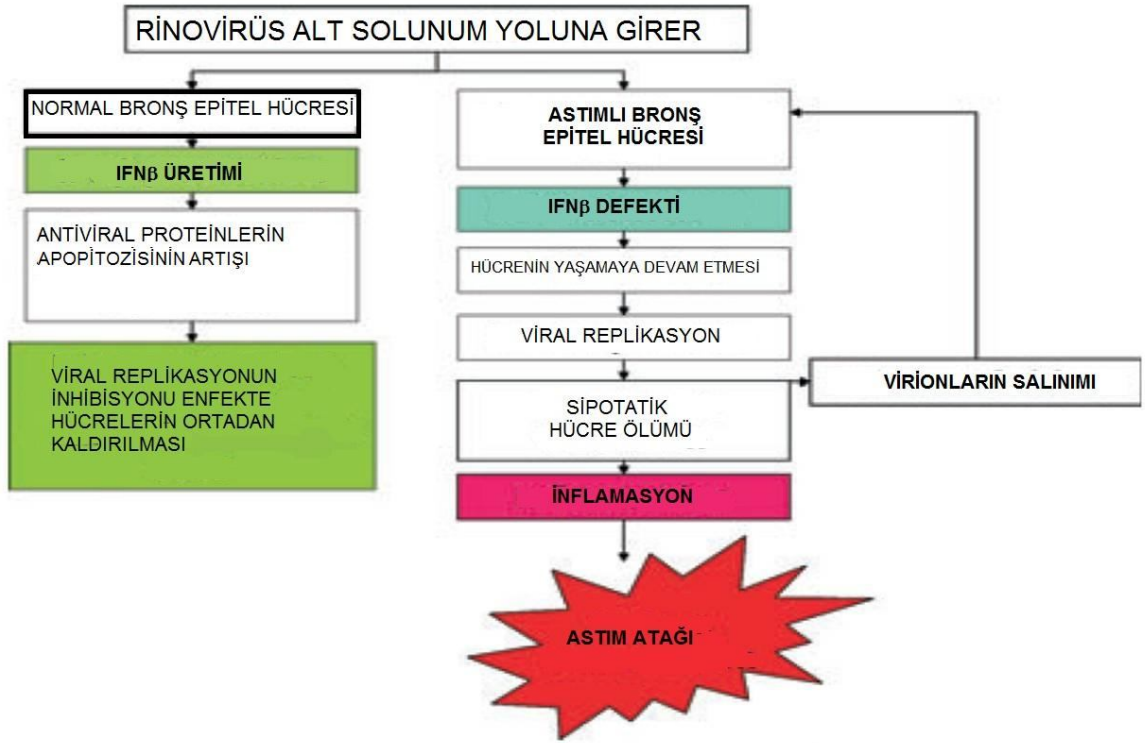
Sigara maruziyeti; Çalışmalarda maternal sigara içiminin akciğer gelişimini etkilediği ve erken çocukluk çağı hışıltısı ve astım için risk faktörü olduğu gösterilmiştir<sup>47</sup>. Prenatal ve/veya postnatal olarak sigara dumanına maruziyet, erken çocukluk döneminde astım benzeri semptomlara yol açmaktadır. Pasif sigara maruziyetinin alt solunum yolu enfeksiyonu riskini hem ilk bir yılda hem de çocukluk çağında arttırdığı bilinmektedir<sup>48</sup>. 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 güçleştirmektedir<sup>49,50</sup>.

Hava Kirliliği; Ev içi ve ev dışı hava kirliliğinin yoğun olduğu ortamlarda büyüyen çocuklarda solunum fonksiyon testlerinde zamanla azalma olduğu gözlenmiştir<sup>51</sup>. Sık astım alevlenmeleri ise hava kirliliğindeki artışla ilişkili bulunmuştur. Hava kirliliğinin hava yollarında proinflamatuvar etkilerinin olduğu gösterilmiştir<sup>52</sup>.

Beslenme; Astım gelişiminde beslenmenin, özellikle anne sütünün rolü yoğun araştırma konusu olmuştur. Anne sütü ile beslenmenin hem inek sütü ile karşılaşmayı geciktirmesi, hem de anne sütünün immunomodülatör etkileri nedeniyle alerjik duyarlanmayı önleyebileceği düşünülmektedir<sup>53,54</sup>. 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 sürülmektedir<sup>55,56,57</sup>. Bir doğum kohort çalışmasında düşük vitamin E alımının yaşamın beşinci yılında astım riskini arttırdığı gözlenmiştir<sup>58</sup>.

### **Astımda İmmünopatogenez**

Astım hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığı olup patogenezinde kompleks mekanizmalar rol oynamaktadır<sup>59</sup>. Hava yolu epiteli akciğerin dış ortamlarla temas ettiği ilk yüzeydir. Yabancı antijenlerin geçişine izin vermeyerek fiziksel bariyer oluşturmanın yanı sıra antiproteaz ve antioksidan etkileri de mevcuttur<sup>60</sup>. Ayrıca astımlı hastalarda havayolu epitel hücrelerinin rhinovirus ile enfeksiyona karşı IFN-beta ve IFN-gamma yanıtının bozuk olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>61</sup> (Şekil 2).



Şekil 2. Rinovirüsün alt solunum yoluna girdikten sonra normal ve astımlı bireyde verilen cevaptaki farklılık<sup>61</sup>.

Erken çocukluk döneminde virüs, alerjen, sigara maruziyetiyle oluşan epitel hasarı ve defektif tamirle başlayan kronik senaryo yeniden yapılanma ile sonuçlanmaktadır<sup>61</sup>.

İnhalasyon yoluyla akciğere ulaşan alerjen, antijen sunan hücreler aracılığıyla immün sisteme sunulur. Akciğerde en iyi antijen sunumunu gerçekleştiren hücre dendritik hücredir<sup>62</sup>. Antijeni sunan dendritik hücre antijeni işler, küçük peptidlere ayırır ve yüzeyinde bulunan MHC Class II içinde bölgesel lenf nodunda CD4+ T lenfositlere sunulur<sup>63</sup>. Bu noktada ortamdaki sitokinlere, kişinin genetik yapısına ve sunulan alerjenin özelliğine göre naif Tho hücreler yardımcı Th2 hücrelere dönüşür. Ortamda IL-10 varlığında naif Tho hücreler T regülör (T reg) hücrelerini oluşturur. Treg lenfositler IL-10 ve transforming büyüme faktörü (TGF-β) salgılayarak immün yanıtı baskılama özelliğine sahiptir<sup>64,65</sup>.

Allerjik inflamasyonun temel taşı allerjene spesifik IgE oluşmasıdır. Th2 lenfositlerden salınan IL-4 ve IL-13 aracılığıyla B lenfositlerden IgE sentezi gerçekleşir<sup>66</sup>. Sentezlenen IgE, yüksek afiniteli IgE reseptörü taşıyan mast hücre ve bazofile, düşük afiniteli IgE reseptörü taşıyan lenfosit, eozinofil ve makrofaja bağlanır<sup>67</sup>. Tekrar alerjen maruziyetinde, alerjen mast hücre üzerinde kendisi için

hazır bekleyen IgE molekülüne bağlanarak mast hücrelerinin aktive olmasına ve mediatörlerin salınımına neden olur<sup>68</sup>. Böylece alerjik inflamasyonun ilk klinik bulgusu olan erken faz reaksiyonu gerçekleşmiş olur. 6-8 saat sonra asıl olarak hücresel elemanların rol oynadığı geç faz cevabı gözlenir. Geç faz yanıtı başlıca eozinofiller olmak üzere lenfosit, bazofil, makrofaj ve nötrofillerin karmaşık etkileşimi ile ortaya çıkar<sup>69</sup>.

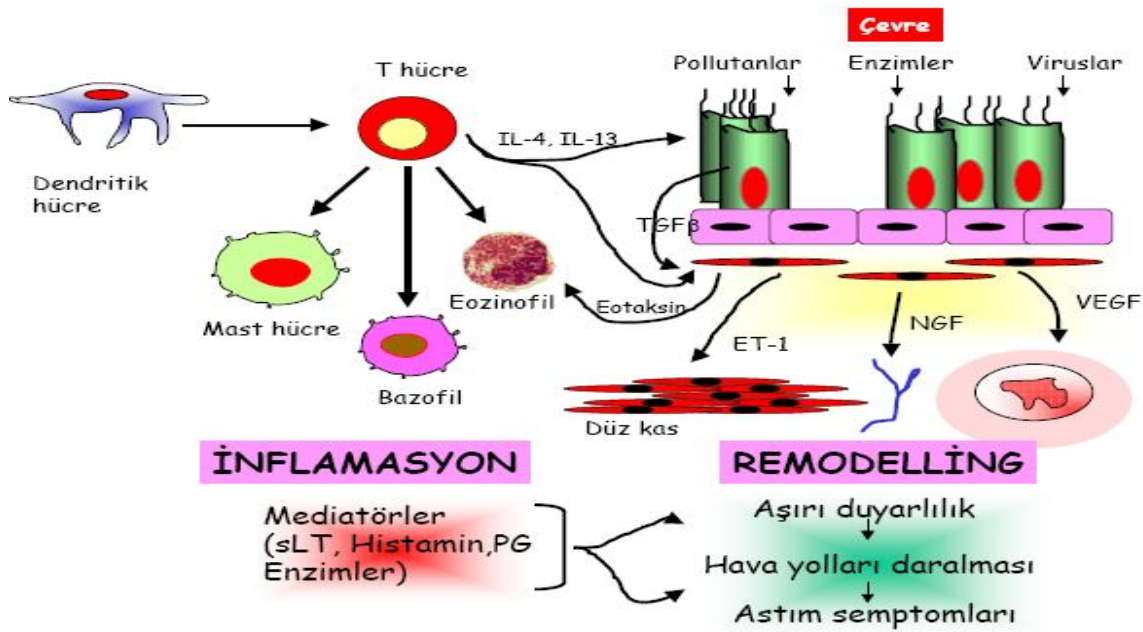
Mast hücresi sadece erken faz cevabında değil, geç faz cevabında da önemli rol oynar, sitokin ve mediatörler sentezleyerek eozinofil aktivasyonunu sağlar<sup>68</sup>. Alerjik inflamasyonun hücresel komponentinde görev alan makrofajlar tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve metalloproteinazları salgılayarak hava yolunun yeniden yapılanmasına katkıda bulunur<sup>70</sup>. T hücreler, epitel ve mast hücrelerinden salınan IL-3, IL-5 ve granülosit makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF) eozinofillerin çoğalmasına, farklılaşmasına ve dolaşıma geçmesine neden olur. Dolaşıma geçen eozinofillerin hedef dokuda tutulabilmesi E-P selektin ile endotele tutunması intraselüler adezyon molekülü (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1) ile olur<sup>63</sup>. 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 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<sup>69,70</sup>.

Matriks komponentleri matriks metalloproteazları ile yıkıma uğrar. Matriks metalloproteazları (TNF- $\alpha$ ), transforming büyüme faktörü (TGF- $\beta$ ), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi uyarılara cevap olarak sentezlenir. Astımlı olgularda metalloproteaz doku inhibitörlerinin azalmasına bağlı olarak bronkoalveolar lavaj sıvılarında MMP-2 ve MMP-9 düzeylerinin artmış olduğu saptanmıştır<sup>67,71</sup>.

Bu inflamatuvar hücrelerin dışında hava yolunun yapısal hücreleri olan epitel, düz kas, endotel, fibroblastlar da sentezledikleri sitokin, kemokin ve mediatörlerle önemli bir rol oynarlar. Astım hastalarının hava yollarında inflamatuvar cevaba ek olarak, hava yolu yeniden yapılanması (remodelling) olarak adlandırılan karakteristik yapısal değişiklikler de olmaktadır<sup>70</sup>. Epitel hasarı, metaplazisi, bazal membranda



kalınlaşma, düz kas hipertrofisi, goblet hücre hiperplazisi, yeni vasküler ve sinir yapılarının oluşması, bazal membran altında kollajen liflerinin birikimine bağlı olarak subepitelyal fibrozis gerçekleşir<sup>71</sup>. Epitel hücrelerinden salınan TGF- $\beta$ , 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 olurlar<sup>67</sup> (Şekil 3).



Şekil 3. Astımda yeniden yapılanmanın gelişimi ve inflamasyonla etkileşimi<sup>67</sup>

Hava yolu epitel yapılarında nötral endopeptidazları barındırır. Nötral endopeptidazlar ise alerjik inflamasyonun nörojenik bileşeninde görev alan taşıkininleri yıkar<sup>61,70</sup>. Astımda epitel bütünlüğü bozulduğu için nötral endopeptidazlar görevini yapamaz ve taşıkininlerin artışına bağlı olarak düz kas kontraksiyonu, vazodilatasyon ve mukus hipersekresyonu gerçekleşir<sup>70</sup>. Astım patofizyolojisinde iki temel unsur; kronik inflamasyon ve hava yolunun yeniden yapılanması birbirine paralel ve birbirlerini güçlendirerek ilerler<sup>71</sup>.

Astımlı her hastanın steroid tedavisine iyi yanıt vermemesi ve bazı hastalarda steroid tedavisi ile astım ataklarının ve yeniden yapılanmasının önlenememesi Th2 baskın olmayan astım modellerini gündeme getirmiştir. Bu nedenle astımda yeni bir tanımlama olan endotip kavramı tanımlanmıştır<sup>19</sup>. Alerjik bronkopulmoner mikozis, astım prediktif indeksi pozitif okul öncesi vizingli grup, aspirin duyarlı, ağır geç

başlangıçlı hipereozinofilik, virüslerle indüklenen, egzersizle indüklenen, steroid dirençli, eozinofilik ve nötrofilik astım endotip sınıflamasına örneklerdir. Endotip kavramında astım ortaya çıkış mekanizması, patofizyolojisi baz alınarak belli gruplar oluşturulmaya çalışılmakta ve patofizyoloji baz alınarak tedavi seçenekleri sunulmaktadır. Sonuç olarak, astımda farklı mekanizmaların ortaya konulması hastaların tedavilerinin yönlendirilmesi açısından önemlidir<sup>72</sup>.

## **Klinik Tanı**

### **Semptomlar**

Astım tanısı ayrıntılı bir öykü ve fizik inceleme ile birlikte kullanılan laboratuvar testleri ile konulur. Tipik semptomların varlığında öykü tanıda altın standarttır<sup>1,16</sup>. Astımı düşündüren ana semptomlar nefes darlığı, hışıltı, öksürük ve göğüste sıkışma hissidir. Yakınmalar epizodiktir, hastaların asemptomatik olduğu dönemler vardır. Semptomların önemli bir özelliği tekrarlayıcı karakterde olmasıdır. Semptomlar kendiliğinden veya ilaçlarla düzelebilmekte, mevsimsel değişkenlik gösterebilmektedir. Yakınmaların gece veya sabaha karşı sık görülmesi, bazı tetikleyici faktörlerle artması (alerjenler, viral enfeksiyonlar, egzersiz, sigara dumanı, hava kirliliği ve stres gibi etkenler) ve uygun astım tedavisine yanıt vermesi astım tanısını destekler<sup>17,18</sup>. Ailede astım öyküsünün bulunması ve atopik hastalıkların varlığı tanıyı koymaya yardımcı olan diğer özelliklerdir. Hastanın besin alerjisi, egzema veya rinit hikayesi olması astım gelişimi ile ilişkili olması nedeniyle tanıyı destekler. Ayrıca eşlik edebilecek rinit, sinüzit, polip ve reflü yönünden mutlaka sorgulanmalıdır<sup>73</sup>.

### **Fizik Muayene**

Astımlı bir çocukta atak dışında muayene bulguları normal olabilir, fakat fizik muayenenin normal olması astım tanısını dışlamaz. Atak sırasında hava yolu daralmasını gösteren ekspiratuar vizing, ekspiryumun uzaması ve ronküs duyulması en sık rastlanan muayene bulgusudur<sup>1</sup>. Astım ataklarındaki hava hapsi ve hava akım kısıtlanması solunum işini belirgin düzeyde arttırır. 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<sup>1,16</sup>. Astımlı hastaların büyük çoğunluğunda alerjik rinit görülebildiğinden, fizik inceleme sırasında nazal pasaj değerlendirilmelidir; nazal mukoza soluk, ödemli, konkalar hipertrofik ve seröz akıntı tesbit edilebilir. Nadir de olsa nazal polip görmek mümkündür ve nazal obstrüksiyon bulguları açısından üst solunum yolu muayenesinin de yapılması önerilir<sup>1,18</sup>.

## **Astımda Tanı ve Takip için Kullanılan Testler**

### **Eozinofil sayısı:**

Astımlı kişilerde ayrıntılı alerjik değerlendirme yapılması tanı ve tedavi yönünden yararlı olabilir<sup>1</sup>. Eozinofiller alerjik hastalıkların temel efektör hücreleridir, bu nedenle kanda ve dokuda sıklıkla artmış olarak bulunurlar<sup>74</sup>. Periferik kanda eozinofillerin 450/ $\mu$ L veya %4'ün üzerinde olması eozinofili olarak tanımlanır. Alerjik hastalıkların varlığında her zaman eozinofili olmayabileceği gibi, eozinofili de her zaman alerjik hastalığı göstermez<sup>75</sup>.

### **Total IgE ölçümü:**

Serum IgE düzeyleri yaşa bağlı olarak değişim gösterir. Ortalama IgE seviyelerinde 10-15 yaşa kadar giderek bir artış olurken yirmili yaşlardan sonra azalma saptanır. Atopik süt çocuklarında serum seviyelerinde daha erken ve fazla bir artış gözlenmektedir. Alerjik hastalığı olan bireylerde serum IgE seviyeleri karşılaştırıldığında en yüksek değerler atopik dermatitli çocuklarda saptanırken, alerjik astımlı çocuklarda alerjik rinitlilere göre daha yüksek seviyeler görülür. Alerjik hastaların yaklaşık dörtte birinde ise normal seviyede saptanır. Bununla birlikte, alerjik bireyler ve non-allerjik bireylerde serum IgE seviyelerinde örtüşme olması nedeniyle tanısal değeri yoktur. Alerjik hastalıklar dışında birçok hastalıkta da total IgE seviyelerinde yükselme gözlenmektedir<sup>74,76</sup>.

### **Allerjene özgü IgE ölçümü:**

Deri prik testi ya da kanda spesifik IgE ölçümü ile yapılan değerlendirme semptomlara yol açan risk faktörlerinin saptanmasında yardımcıdır. Deri prik testi basit, hızlı uygulanabilen, düşük maliyetli ve yüksek duyarlılıklı bir testtir. Ancak

yanlış uygulamalarla yanlış pozitif ya da yanlış negatif sonuçlara sebep olabilir<sup>77</sup>. Spesifik IgE ölçümü, pahalı ve duyarlılığı düşük bir yöntemdir. Bu değerlendirmeler alerjik duyarlılığı göstermekle birlikte her zaman alerjik hastalığın varlığını göstermez. Sonuçlar klinik öykü göz önüne alınarak yorumlanmalıdır çünkü sağlıklı bireylerde de test pozitifliği ile karşılaşılabilir<sup>75</sup>.

### **Balgam İncelemesi:**

Hava yolu inflamasyonunu değerlendirmede kullanılan indüklenmiş balgam incelemesi non-invaziv ve değerli bir yöntemdir. Balgamdaki eozinofiller kandaki eozinofillere göre astım varlığı için daha duyarlı ve özgündür. Balgam örneklerinde eozinofil oranının %2,5 ve üzerinde olması eozinofilik inflamasyon olarak kabul edilmektedir. Astımlı hastalarda balgam eozinofil yüzdesinin normal bireylerden yüksek olduğu gösterilmiştir. Balgamda eozinofil artışının, antiinflamatuvar tedavinin kesilmesinden sonra atak görülme riskiyle ilişkili olduğu bildirilmektedir<sup>78</sup>.

### **Solunum Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi**

Hışıltı, öksürük ve nefes darlığı gibi astım semptomlarının varlığı tanıda çok önemlidir. Solunum yollarında geri dönüşümlü daralma oluşturması astımın önemli bir özelliğidir<sup>1,20</sup>.

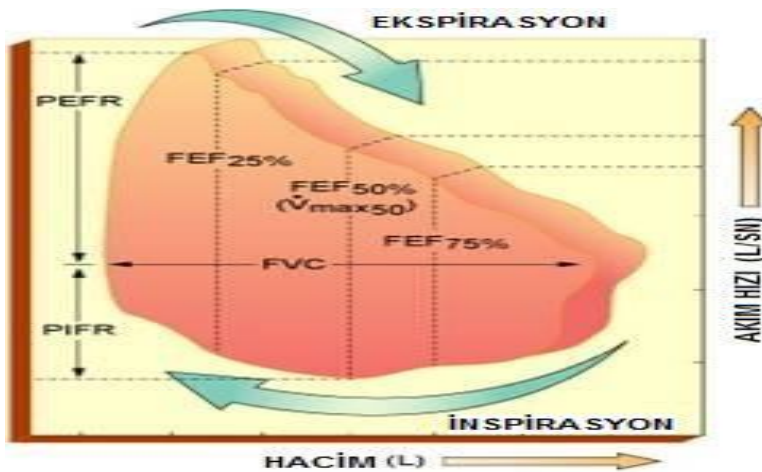
Solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesi hava yolu kısıtlılığının ağırlığını, geri dönüşümlülüğünü ve değişkenliğini göstererek astım tanısını desteklemektedir. Fakat solunum fonksiyon testlerinin normal olması astım tanısını dışlamaz. Solunum fonksiyonları ile semptomlar ve hastalık kontrolünü belirleyen diğer kriterler arasında güçlü bir korelasyon olmamasına rağmen bu ölçümler astım kontrolünün diğer yönleri için tamamlayıcı bilgiler sağlamaktadır<sup>79</sup>.

Astımda solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesi; hastalığın tanısı, başlangıçta şiddetinin belirlenmesi, kontrolün değerlendirilmesi ve bozulmanın erken saptanması açısından önemlidir. Astımda solunum fonksiyonlarının temel özelliği;<sup>1,20</sup>

- 1- Obstrüksiyon
- 2- Reversibilite
- 3- Değişkenlik
- 4- Bronşial hiperreaktivite

Hava yolu kısıtlılığını değerlendirmek için çeşitli metodlar vardır ama beş yaş ve üzerindeki hastalarda özellikle bu metotlardan iki tanesi genel olarak kabul edilmektedir. Bunlar spirometri (spirometri ile ölçülen zorlu ekspiryumun birinci saniyesinde verilen hava hacmi (FEV<sub>1</sub>) ve zorlu vital kapasite (FVC) değerleri) ve zirve akım hızı (PEF) ölçümleridir<sup>19</sup>. Zorlu ekspirasyon manevrası ile FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC ve PEF ölçülebilir. Şekil 4'de akım-volüm eğrisi görülmektedir. Astım dışında diğer birçok akciğer hastalığı FEV<sub>1</sub> değerinde azalmaya yol açtığından hava akımı kısıtlılığının değerlendirilmesinde FEV<sub>1</sub>/ FVC oranı yararlı olmaktadır. FEV<sub>1</sub>/ FVC oranı normal olarak % 80'den büyüktür, bu değerlerin altındaki değerler hava akımı kısıtlılığına işaret eder<sup>79,80</sup>.

Astım tanısı konulabilmesi için genel olarak FEV<sub>1</sub> değerinin bronkodilatör öncesi saptanan değere göre  $\geq\% 12$  veya  $\geq 200$ ml artış göstermesi erken reverzibilite olarak kabul edilmektedir. 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 geç reverzibilite ortaya konulabilir. Tedavi sonrası FEV<sub>1</sub> değerlerinde başlangıca göre en az % 15 artış görülmesi geç reverzibilite olarak değerlendirilir<sup>19,20</sup>.



Şekil 4. Astımda akım hacim eğrisi görülmektedir

### Zirve Ekspirasyon Akımının Değerlendirilmesi

Zirve akım hızı değerleri, spirometre dışında PEF ölçer (PEF metre) ile de ölçülebilir. PEF ölçümü astımın tanısının doğrulanması ve takibinde önemlidir. Genellikle PEF değerleri sabah bronkodilatör ilaç kullanılmadan önce yani PEF

değerinin en düşük olmasının beklendiği zamanda; akşam ise bronkodilatör kullanıldıktan sonra yani değerler en yüksek durumdayken ölçülür<sup>81</sup>.

Sağlıklı kişilerde sabah ve akşam ölçülen PEF değerleri birbirine yakındır ve aralarındaki fark %20'den azdır. Gün içerisindeki en yüksek ve en düşük PEF değerleri arasındaki fark ortalama günlük PEF değeri yüzdesi olarak belirtilir ve 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<sup>81,82</sup>.

PEF takibinin astımda;

1. Astım tanısının doğrulanmasında
2. Astım tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde
3. Semptom algılaması iyi olmayan hastalarda astım kontrolünün sağlanmasında yardımcıdır<sup>81</sup>.

### **Bronş Aşırı Duyarlılığının Değerlendirilmesi**

Bronş aşırı duyarlılığı solunum yollarının çevresel spesifik ve nonspesifik uyarılara karşı normalden daha hızlı ve daha aşırı yanıt vermesi olarak tanımlanır ve astımın önemli bir özelliğidir<sup>1,20</sup>. Astım semptomları olan hastalarda çeşitli fiziksel yöntemler veya farmakolojik ajanlar kullanılarak bronkokonstrüksiyon oluşturulur. Bu testler bronş provokasyon testleri olarak isimlendirilir. Bronş provokasyon testleri kullanılan yöntemlere göre direkt (metakolin, asetilkolin, histamin) ve indirekt (adenozin, hipertonic salin, egzersiz) testler olarak sınıflandırılır<sup>20</sup>. Direkt testlerde kullanılan uyarılar hava yolu düz kasına direkt etki ederek bronş daralmasına neden olurlar. Astımlı hastalardaki metakolin aşırı cevaplılığının hava yolundaki yapısal değişiklikleri yansıttığı düşünülmektedir<sup>83</sup>. İndirekt uyarı ise mast hücre aktivasyonuna sekonder olarak hava yolu daralmasına neden olur. Mannitol gibi hipertonic solusyonlara sekonder hava yolu kalibresindeki değişikliklerin hava yolu inflamasyonunu yansıttığı düşünülmektedir<sup>84</sup>. Hava yolu aşırı duyarlılığı ölçümü, hava yollarının astım semptomlarına sebep olan faktörlere duyarlılığını gösterir; FEV<sub>1</sub>'de % 20 düşüğe sebep olan doz provokatif konsantrasyon olarak belirtilir. Direkt testlerin seçiciliği daha yüksektir ve negatif olması astım tanısından uzaklaştırır. Direkt testlerin

özgüllüğü düşüktür, çünkü astım dışında rinit, kistik fibrozis, bronşektazi ve kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında da hava yolu aşırı duyarlılığı tanımlanmıştır<sup>20,83</sup>.

## Hava Yolu İnflamasyonunun Göstergeleri

Astımın etyopatogenezinde inflamasyon önemli rol oynamaktadır. Hastalığın ağırlığının değerlendirilmesinde ve tedavinin yönlendirilmesinde hava yolu inflamasyonunun izlenmesinin önemi giderek artmaktadır. İnflamasyonun izlenmesinde invazif yöntemlerin getirdikleri zorluklar nedeniyle, tolere edilebilir ve kolay uygulanabilir invazif olmayan yöntemlerle ilgili çalışmalara ilgi artmıştır<sup>85</sup>.

Ekspirasyon havasında bulunan nitrik oksit düzeyleri, astımdaki hava yolu inflamasyonunun invazif olmayan göstergesi olarak kullanılmaktadır. Astımlı hastalarda inflamatuvar hücrelerden açığa çıkan sitokinler aracılığıyla iNOS (indüklenbilir nitrik oksit sentaz) aktive olur ve yüksek konsantrasyonda NO sentezlenir ve ekspirasyon havasında ölçülebilir<sup>86</sup>. Ekspirasyon havasında NO'nin (eNO) yüksek saptanması astıma spesifik olmamakla beraber, astımla ilgili inflamasyonu yansıtmadaki yeri kabul edilmiştir. Astım ataklarında, kontrol altında olmayan astımda, steroide dirençli astımlılarda ve antiinflamatuvar ilaç dozunun azaltıldığı olgularda eNO düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir<sup>87</sup>.

Hava yolu inflamasyonunu değerlendirmek için kullanılan diğer bir yöntem kendiliğinden ya da hipertonic sodyum klorür ile indüklenerek elde edilen balgamın incelenmesidir. Balgam örneklerinde eozinofil oranının %2,5 ve üzerinde olması eozinofilik inflamasyon olarak kabul edilmektedir<sup>88</sup>. Astımlı hastalarda balgam eozinofil yüzdesinin normal bireylerden yüksek olduğu gösterilmiştir. Balgamda eozinofil yüzdesinin yüksek olmasının, antiinflamatuvar tedavinin kesilmesinden sonra atak görülme riskiyle ilişkili olduğu bildirilmektedir<sup>89</sup>.

Bronş aşırı duyarlılığı ile eNO arasında ve balgam eozinofilisi ile eNO arasında anlamlı korelasyon olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. eNO ölçülmesinin bronkospazma neden olmaması nedeniyle indükte balgamdan avantajlı olduğu görüşü bulunmaktadır<sup>20,85</sup>. Balgamın proksimal hava yollarını yansıttığı, fakat aktive eozinofillerin 2 mm'den küçük hava yollarında proksimal hava yollarına göre daha fazla olduğu, yani periferik hava yollarında daha yoğun olan inflamasyonu yansıtmada balgamın yetersiz kalabileceği, eNO ile beraber kullanımının tamamlayıcı olabileceği belirtilmektedir<sup>85,90</sup>.

## **Astım Ayırıcı Tanısı**

Astımda görülen nefes darlığı, öksürük ve hırıltılı solunum pek çok akciğer hastalığında da izlenebilmektedir. Astımda öykü çok tipik özellikle gösteriyorsa tanı koymak kolaydır, ancak her hasta tipik astım semptomları göstermeyeceği gibi bazı olgularda da semptom paterni değişebilir<sup>91,92</sup>. Astım ayırıcı tanısında akılda tutulması gereken hastalıklar şunlardır; tekrarlayan viral alt solunum yolu enfeksiyonları, gastroözefageal reflü, trakeoözefageal fistül, trakeobronkomalazi, intratorasik hava yollarının daralmasına neden olan konjenital malformasyonlar, bronkopulmoner displazi, üst hava yolu obstrüksiyonu ve yabancı cisim aspirasyonu, kistik fibrozis primer silier diskinezi, tüberküloz, konjenital kalp hastalıkları, immün yetmezlikler, vokal kord disfonksiyonu, pulmoner parazitik infestasyonlar, kronik süpüratif akciğer hastalıkları, hipersensitivite pnomonisi, akciğerin eozinofilik pnomonileri ve Churg Straus Sendromu<sup>91,93,94,95</sup>.

## **Astım Sınıflaması, Şiddet ve Kontrol Değerlendirilmesi**

Astım heterojen bir hastalık olup semptomları, semptomların şiddetleri ve süreleri, solunum fonksiyon testlerinin etkilenmesi, tetikleyicilerden etkilenmeleri, tedaviye yanıtları ve prognozları birbirinden farklı gruplar içermektedir. Günümüzde bu farklı klinik durumlara göre astım fenotipleri belirlenmeye çalışılmakta hatta farklı fenotiplerin etyolojik ve biyolojik temellerinin farklı olabileceği yani endotip kavramı gündeme gelmiştir<sup>19,96</sup>. Astım fenotipleri erken başlayan alerjik, geç başlayan eozinofilik, obezite ilişkili, egzersiz ilişkili, steroid dirençli, fiks hava yolu kısıtlılığı bulunan, atak geçirmeye meyilli ve nötrofilik astım olarak gruplandırılabilir (Şekil 5). Farklı fenotipler için farklı tedavi şekillerinin gerekebileceği ileri sürülmektedir<sup>97</sup>.



## ASTIM FENOTİPLERİ



Şekil 5. Astım fenotip örnekleri

Bazı hastalarda yüksek dozda inhale steroid ile astım kontrol altına alınamamaktadır. İki ya da daha fazla kontrol edici ilaçla hala semptomatik kalmaya devam eden bu hasta grubu astımın en çok problem oluşturduğu gruptur. Ağır astımlıların sağlık hizmetlerini daha fazla kullanmaları nedeniyle tedavi maliyetleri de daha fazladır. Dünya Sağlık Örgütü ağır astımı sık ve ağır atak hatta ölüm riski olan veya ilaç tedavisine bağlı ciddi istenmeyen yan etkiler görülen veya ciddi morbiditesi (akciğer gelişiminde yavaşlama ve akciğer fonksiyonlarının bozulması) olan kontrolsüz astım olarak tanımlamaktadır<sup>98</sup>. Ağır astımlı çocukların aeroallerjenlerle cilt prik testlerinde daha fazla pozitif reaksiyon verdiği, periferik kan eozinofil sayısının, serum total IgE ve ekshal nitrik oksit düzeylerinin yüksek olduğu ve solunum fonksiyon testlerinde belirgin hava hapsinin olduğu (rezidüel volüm / total akciğer kapasitesinin artması) saptanmıştır<sup>99,100</sup>. Hastaların özelliklerine göre, yüksek doz inhaler steroid ile uzun etkili beta agonist tedavilerine ek olarak oral steroid, ince partiküllü inhale steroid, lökotrien reseptör antagonistleri, anti-IgE tedavisi ve immünmodulator tedaviler ağır astımlılarda kontrolü sağlamada yardımcı tedavi olarak kullanılmaktadır<sup>101</sup>.

## Astım Ağırılık Derecesinin Belirlenmesi

Astımlı hastalarda başvuruda astım ağırlığının belirlenmesi ve buna göre takip ve tedavi yapılması gereklidir<sup>1</sup>.

Astım ağırlık derecesinin belirlenmesinde kullanılan parametreler;

1- Bozulma derecesi

a-) Günlük semptom sıklığı

b-) Semptom kontrolü için beta agonist ihtiyacı

c-) Gece semptomları sıklığı

d-) Solunum fonksiyonları düzeyi

e-) Gün içi PEF değişkenliği

2- Risk derecesi;

a-) Son 1 yıldaki orta ağır veya sistemik steroid gerektiren atak sıklığı (Tablo 1 ve 2)<sup>1</sup>.

Bu parametreler kullanılarak hastalar intermittan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan olarak sınıflanır (Tablo 1 ve 2). Hastalar bu ağırlık dereceleri arasında yer değiştirebilir<sup>1,18</sup>.

	İntermittan	Hafif persistan	Orta persistan	Ağır persistan
Gündüz semptom	Haftada $\leq 2$ gün	Haftada $>2$ gün	Her gün	Gün boyunca
Gece uyanması	Yok	Ayda 1-2 kez	Ayda 3-4 kez	Haftada 1'den fazla
Beta-2 agonist kullanımı	Haftada $\leq 2$ gün	Haftada $>2$ gün	Her gün	Günde birkaç kez
Egzersiz kısıtlılığı	Yok	Hafif	Biraz	İleri derecede
Steroid gerektiren atak	Yılda 0-1	Son 6 ayda $\geq 2$ atak veya yılda $>1$ gün süren $\geq 4$ vizing ve persistan astım için risk faktörleri olması	Son 6 ayda $\geq 2$ atak veya yılda $>1$ gün süren $\geq 4$ vizing ve persistan astım için risk faktörleri olması	Son 6 ayda $\geq 2$ atak veya yılda $>1$ gün süren $\geq 4$ vizing ve persistan astım için risk faktörleri olması

Tablo 1. 0-4 yaş grubunda tedavi öncesinde astım ağırlığının derecelendirilmesi<sup>1</sup>

	İntermittan	Hafif persistan	Orta persistan	Ağır persistan
Gündüz semptom	Haftada $\leq 2$ gün	Haftada $>2$ gün	Her gün	Gün boyunca
Gece uyanması	Ayda 2'den az	Ayda 3-4 kez	Haftada 1'den fazla	Günde 1 kez
Beta-2 agonist kullanımı	Haftada $\leq 2$ gün	Haftada $>2$ gün	Her gün	Günde birkaç kez
Egzersiz kısıtlılığı	Yok	Hafif	Biraz	İleri derecede
Solunum fonksiyonları	FEV1 $>$ %80	FEV1 $>$ %80	FEV1 %60-80	FEV1 $<$ 60
Steroid gerektiren atak	Yılda 0-1	Yılda $\geq 2$ atak	Yılda $\geq 2$ atak	Yılda $\geq 2$ atak

Tablo 2. 5 yaş üzerindeki çocuklarda tedavi öncesinde astım ağırlığının derecelendirilmesi<sup>1</sup>

### **Astım Kontrol Durumunun Belirlenmesi**

Astımlı hastaların semptomlarındaki dalgalanmalar ve tedavinin semptomları azaltmasından dolayı astımda şiddet kavramından farklı olarak kontrol kavramı ortaya çıkmıştır. Günümüzde uluslar arası rehberlerde tedavi altındaki astımlı hastalarda şiddet sınıflaması yerine kontrol sınıflamasının kullanılması ve halen ilaç kullanan hastalarda tedavinin bu kontrol basamaklarına göre düzenlenmesi önerilmektedir. Astımda tedavinin amacı uzun süreli kontrol sağlanması ve bu kontrolün devam ettirilmesi olmalıdır<sup>1,102</sup>.

Astım kontrolü değerlendirilirken sadece klinik belirtilerin kontrol altına alınması değil aynı zamanda semptomları gidermek için gereksinim duyulan günlük bronkodilatör ilaç miktarı, aktivite kısıtlılığı, akciğer fonksiyonlarındaki kötüleşme, alevlenme ve tedavi yan etkileri açısından da değerlendirilmesi gerekmektedir (Şekil 6, Tablo 3). Astım klinik kontrol değerlendirilmesinde kullanılmak üzere geçerliliği kabul edilmiş astım kontrol testi anketleri kullanılmaktadır<sup>103,104</sup>.



Şekil 6. Astım kontrolünün sağlanmasında hedeflenen faktörler

 <b>Astım Kontrol Düzeyleri</b> GINA 2006			
Karakteristik	Kontrollü	Kısmen kontrollü (Herhangi bir haftada herhangi birinin varlığı)	Kontrolsüz
Gündüz semptomları	Nadir (haftada 2 ve daha az)	Haftada ikiden sık	Kısmen kontrollü astımın 3 veya daha fazla özelliği herhangi bir haftada mevcut
Aktivite Kısıtlılığı	Yok	Var	
Noktürnal semptom/uyanma	Yok	Var	
Rahatlatıcı ilaç ihtiyacı	Nadir (haftada 2 ve daha az)	Haftada ikiden sık	
Akciğer fonksiyonları (PEF or FEV <sub>1</sub> )	Normal	Herhangi bir günde beklenen veya en iyi değerinin < % 80	
Atak	Yok	Yılda bir veya daha sık	

Tablo 3. Astım kontrol durumunun belirlenmesi<sup>1</sup>

## **Astım Atak Tanımı**

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. Astım atakları önemli morbidite ve mortalite nedenidir<sup>1,18</sup>.

## **Astım Atak Nedenleri**

Astım atağının nedenleri; tetikleyici faktörlerle karşılaşma (alerjen maruziyeti, viral enfeksiyonlar, sigara ve hava kirliliğine maruziyet, stres, egzersiz, nonsteroidal anti-inflamatuar ve beta bloker ilaçlar) ve antiinflamatuvar tedavinin yetersiz ve uygunsuz kullanımı olarak sayılabilir<sup>105,106</sup>.

Virüsler, hem erişkinlerde hem çocuklarda astım atağını tetiklemektedir. Infantlardaki en sık bronşiolit nedeni olan Respiratuar sinsityal virüs'ün (RSV) dışında astım atağına en sık neden olan virüs Rinovirüstür. Astımlılarda rinovirüs ile alt solunum yolu enfeksiyonu astımlı olmayanlara göre semptomların daha ağır ve daha uzun sürmesine neden olmaktadır<sup>4,41</sup>. 2-17 yaş arası astım atağı olan ve kontrollü astımlı çocukların alındığı vaka kontrollü bir çalışmada Rinovirüs %60 oranında astım ataklarında tesbit edilmiştir. Ayrıca astım atakları ile belirgin ilişkili (OR; 6,8) tek virüs olarak saptanmıştır<sup>107</sup>. Özellikle Rinovirüs tip C'nin diğer rinovirüs serotiplerine göre daha virülan ve daha sık atak nedeni olabileceği düşünülmektedir<sup>105</sup>. Astım atağı nedeniyle acil servise başvuran 2-16 yaş arası çocuklarda respiratuar virüslerin tesbiti için nazal aspirat örnekleri alınmış ve atak şiddeti skorlaması yapılmıştır. Rinovirüs A, B ve diğer virüslerle enfekte olan astımlılara göre Rinovirüs tip C ile enfekte olan astımlıların atak şiddet skorlaması daha yüksek bulunmuştur<sup>108</sup>. İnfluenza virüsü daha çok kış aylarında astım atağı nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Rinovirüs, İnfluenza ve RSV dışında Koronavirüs, Human metapnömovirus, Parainfluenza virüs, Adenovirüs, Bocavirüs gibi diğer solunum yolu virüsleri de astım atağına neden olmaktadır<sup>105</sup>.

Duyarlı bireylerde allerjen maruziyeti hava yolunda eozinofilik inflamasyon oluşturarak, steroid direnci yaratarak, doğal immüniteyi bozarak birçok mekanizma ile astım şiddetini arttırmaktadır<sup>101</sup>. Rosenstreich ve ark'nın çalışmasında, şehrin yoksul bölgesinde yaşayan, hamamböceği duyarlılığı olan ve hamamböceği alerjenine yüksek oranda maruz kalan astımlı çocukların duyarlı olmayanlara ve maruz kalmayanlara göre daha çok acil servis viziti ve daha çok hastaneye yatış

gerektirdiğini saptamışlardır<sup>109</sup>. Sporik ve ark'nın çalışmasında, akut astım atağı ile hastaneye başvuran çocuklardan akar duyarlı olan ve akar alerjenine maruz kalanların bir sonraki ay tekrar hastaneye başvuru risklerinin artmış olduğunu belirtmişlerdir<sup>110</sup>.

Viral solunum yolu enfeksiyonu ve alerji interaksiyonunun astım atak riskini arttırdığına dair gün geçtikçe daha çok kanıt vardır. Murray ve ark'nın 3-17 yaş arasında 84 astımlı çocukta yaptığı çalışmada, inhalan alerjenlere karşı IgE antikor titrlerinin astım atak nedeniyle hastaneye yatış riskini predikte etmede önemli olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca IgE konsantrasyonları ile viral solunum yolu enfeksiyonunun belirgin interaksiyonunun astım atak riskini önemli ölçüde arttırdığını vurgulamışlardır<sup>111</sup>. Sonuçta atopik durum alerjinin varlığını göstermekle kalmayıp hastalığın ağırlık spektrumundaki yerini de belirlemektedir.

Sigara dumanı astımlı hastalarda non-eozinofilik bir inflamasyon oluştururken aynı zamanda rölatif bir steroid direnci yaratmaktadır. Erişkin astımlılarda atak nedeniyle acil servise başvuran ve hastaneye yatış gerektiren grubun daha çok sigara içenler olduğu tesbit edilmiştir<sup>112</sup>. Sigara kullanımı ölümcül astım için bir risk faktörüdür<sup>113</sup>. Çocuklarda da sigara maruziyeti astım morbiditesini arttırmaktadır. Mackay ve ark'nın çalışmasında, İskoçya'da sigara içme yasağı getirildikten sonra çocuklarda astım ilişkili hastaneye yatışlarda yılda %18,2 oranında azalma olduğu tesbit edilmiştir<sup>114</sup>.

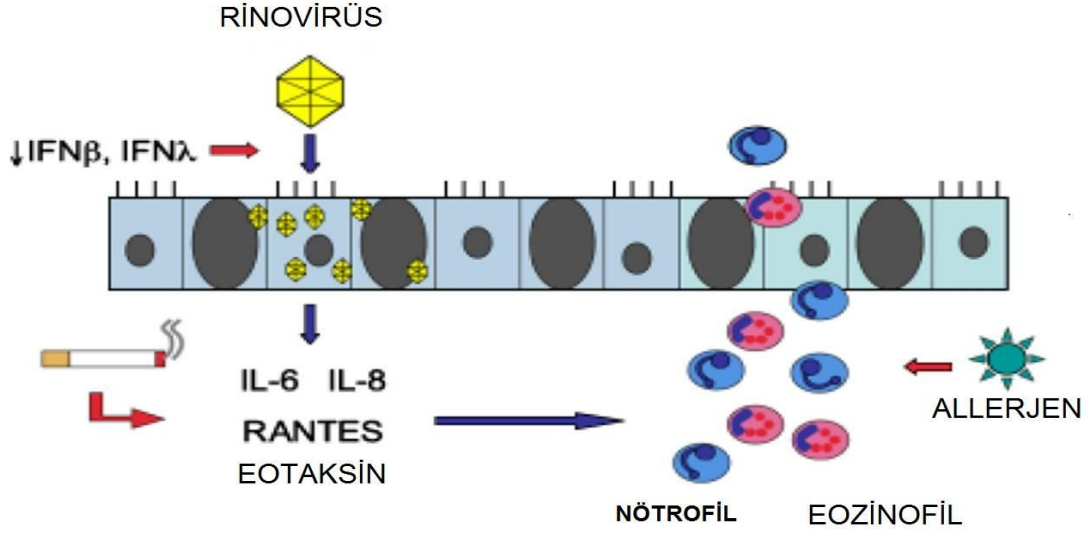
Hava kirliliğinin astımdaki etkisi virüs veya aeroallerjenlerden daha az bilinmektedir. Fakat hava kirliliğinin akut maruziyetinin astım atak şiddetini arttırdığı ve semptomları kötüleştirdiği ile ilgili güçlü kanıtlar vardır. Doğal gaz, motor yakıtı, nitrojen dioksit en çok suçlanan hava kirleticilerdir. Ev içi ortamda dahi birçok nitrik oksit kaynağı mevcuttur<sup>115</sup>. Astımlı çocuklarda artmış nitrik oksit maruziyeti virüsle indüklenen astım atak şiddetini arttırmaktadır. Hava kirliliği ve virüs gibi iki inflamatuvar uyarının potansiyel sinerjistik etkisi vurgulanmaktadır<sup>116</sup>.

### **Virüs ile İndüklenen Astım Atağının İmmünopatogenezi**

Astımlı hastaların rinovirüs enfeksiyonuna yatkın olduğu bilinmektedir. Bronş epitel hücrel hücredeki defektif interferon üretiminin bu yatkınlığın nedeni olduğu düşünülmektedir. Viral enfeksiyon solunum yolunda nötrofil, eozinofil, CD4 ve CD8 hücre, mast hücre artışına neden olarak inflamasyona yol açar<sup>117</sup>. İnflamatuvar hücrelerden salınan IL-6, IL-8 (potent bir nötrofil kemoatraktandır), eotaksin,

RANTES (eozinofil ve lenfositler için kemoatraktandır), IP-10 (IFN- $\gamma$  ile indüklenen protein-10, T hücrelerini olay yerine çağırır ve mast hücre aktivasyonu yapar) gibi birçok kemokin ve proinflamatuvar sitokinler solunum yollarında inflamasyon, bronş düz kasların kasılması, hava yolu aşırı cevaplılığı, ödem ve mukus hipersekresyonuna neden olmaktadır<sup>4</sup> (Şekil 7).

## ASTIM ATAĞI



Şekil 7. Virüsle indüklenen astım atağının mekanizması<sup>4</sup>

### Astım Atak Sınıflaması

Astım atağı hafif ile çok ağır klinik tablo arasında değişkenlik gösterir. Atakta kısa öykü alınmalı, fizik muayene ve laboratuvar çalışmalarından da yararlanılarak atak şiddeti belirlenmelidir (Tablo 4). Atağın başlama zamanı ve nedeni, semptomların ağırlığı, kullanılmakta olan ve atak nedeniyle başlanan ilaçlar ve dozları, tedavi yanıtları, astımla ilişkili ölüm için risk faktörleri sorgulanmalıdır<sup>1</sup>. Fizik muayenede kalp ve solunum hızı belirlenmeli, pulsus paradoksus, aksesuar kasların kullanımı değerlendirilmeli ve pnömoni, atelektazi, pnömotoraks gibi komplikasyonlar teşhis edilmelidir. Oksijen (O<sub>2</sub>) satürasyonu pulse oksimetre ile yakın takip edilmelidir. O<sub>2</sub> satürasyonunun ölçümü özellikle akciğer fonksiyonlarının objektif ölçümü zor olan çocuklarda faydalıdır ve O<sub>2</sub> satürasyonunun <%92 olması hastaneye yatış gereksiniminin önemli bir belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. Solunum fonksiyon testleri ciddi hava yolu kısıtlılığını, semptom şiddetinden daha güvenilir şekilde gösterir. İlk tedaviye yanıt vermeyen, PEF değerleri beklenen değerlerin %30-

50'si olan, yüksek akımlı O<sub>2</sub> verildiği halde O<sub>2</sub> satürasyonu <%90, saptanan hastalar için arteriyel kan gazları analizleri önerilmektedir<sup>18</sup> (Tablo 4).

	Hafif Atak	Orta Atak	Ağır Atak	Hayatı tehdit eden atak
Bilinç	Huzursuz olabilir	Çoğunlukla huzursuz	Uykulu, konfüzyon var	Konfüzyon
Konuşma	Cümleler	Kısa cümleler	Kelimeler	
Nefes darlığı	Yürürken	Konuşurken	Dinlenirken	Yüzeyel solunum
Solunum hızı	Artmış	Artmış	> 30/dak	Azalmış veya arrest
Yardımcı solunum kaslarının katılımı	Genellikle yok	Genellikle var	Genellikle var	Paradoksal solunum
Wheezing	Ekspiryum sonunda	Ekspiryum boyunca	Hem inspiryumda hem ekspiryumda	Sessiz göğüs
Nabız	<100	100-120	>120	Bradikardi
Pulsus paradoksus	Yok <10 mmHg	Olabilir 10-25 mmHg	Sıklıkla var 20-40 mmHg	Yok
PEF	>%80	%60-80	<%60	<%25
PaO <sub>2</sub>	>60 mmHg	>60 mmHg	<60 mmHg	Hipoksi
PaCO <sub>2</sub>	<45 mmHg	<45 mmHg	>45 mmHg	Hiperkapni
%SaO <sub>2</sub>	>%95	%91-95	<%90	

Tablo 4. Astım atak şiddetinin sınıflaması<sup>1</sup>

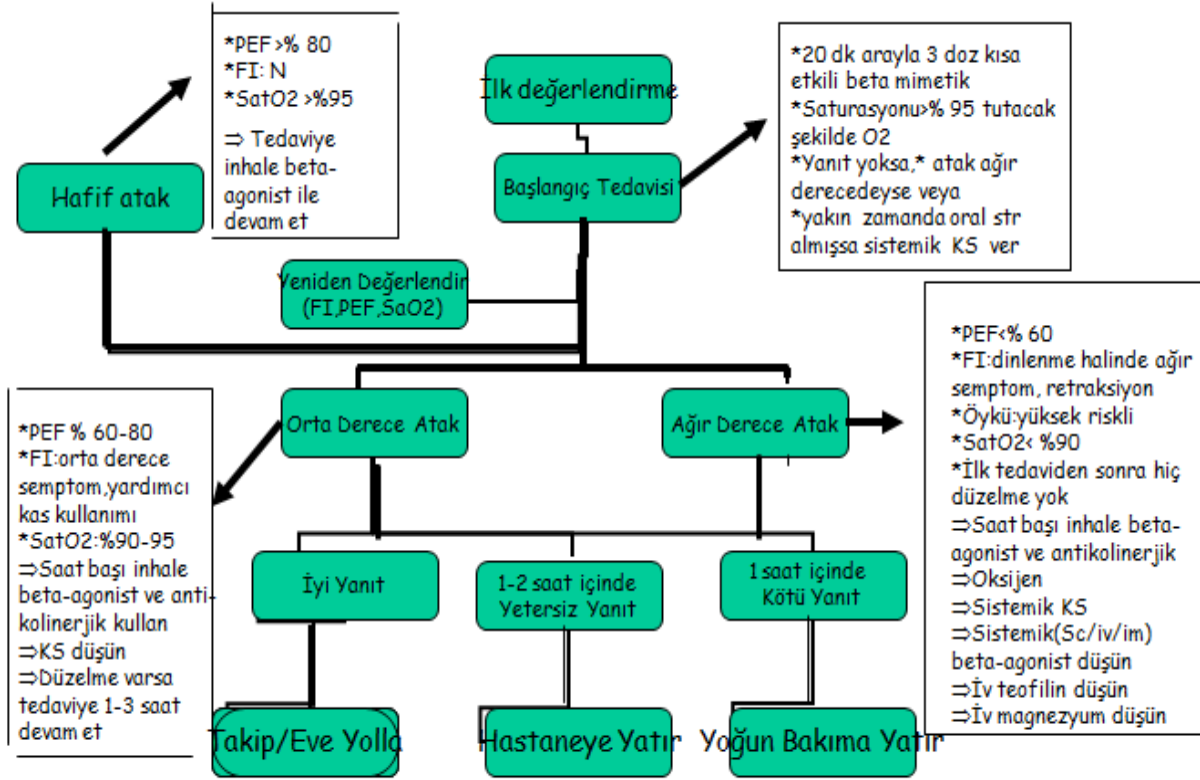
#### **Ağır astım atağı için risk faktörleri<sup>1</sup>;**

- 1- Entübasyon ve mekanik ventilasyon gerektiren ağır astım atağı geçirme öyküsü
- 2- Son bir yılda atak nedeniyle acil servise başvuru veya hastaneye yatırılma öyküsü
- 3- Oral glukokortikoid kullanmakta olan veya yeni kesen hastalar
- 4- 1 ayda bir kutudan fazla salbutamol inhaler kullanım ihtiyacı olması
- 5- Yazılı astım eylem planı olmaması
- 6- Dispne algılaması zayıf olan kişiler
- 7- Düşük sosyoekonomik düzey
- 8- Psikososyal sorunlar

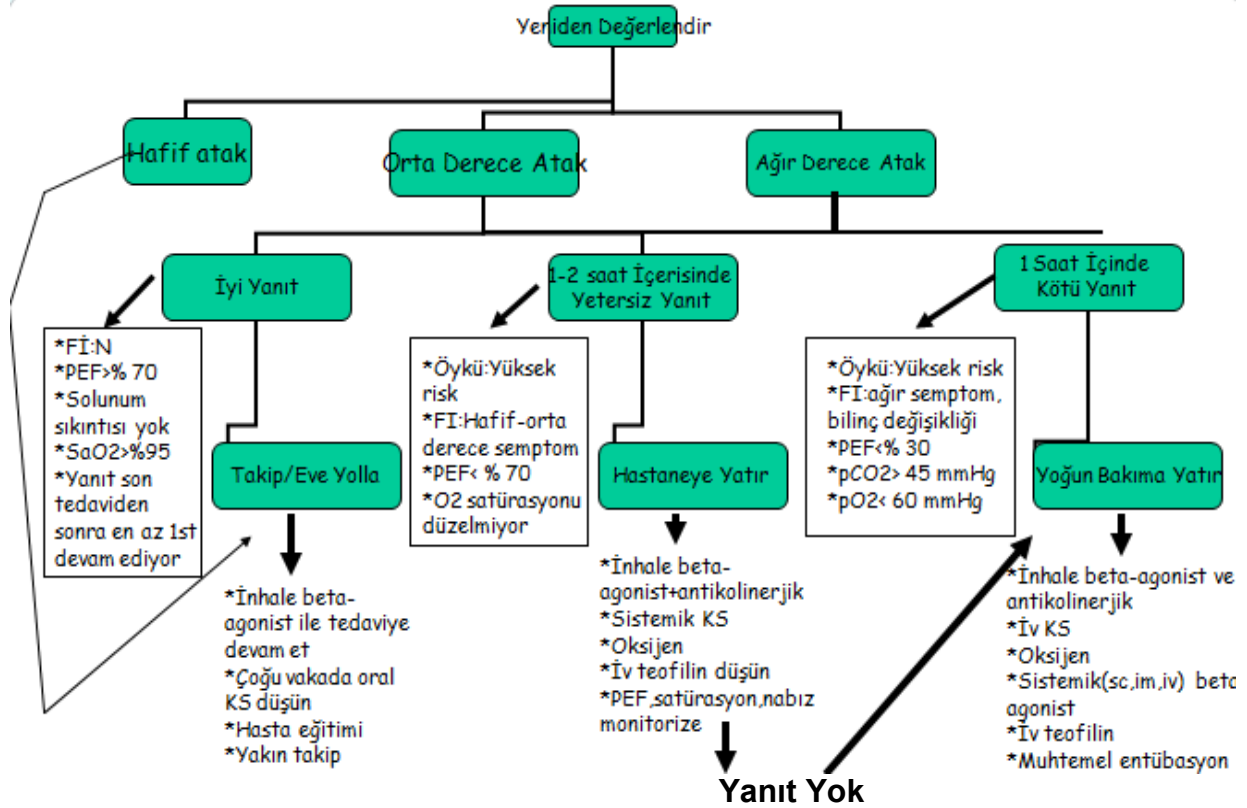
#### **Astım Atağı Tedavisi**

Astım atağında bir hasta acile başvurduğunda çok hızlı davranılmalı ve hastanın astım atağının şiddetine göre tedavisi yapılmalıdır.





Şekil 8. Astım atağı tedavisinde ilk değerlendirme<sup>1</sup>



Şekil 9. Astım atağı tedavisinde yeniden değerlendirme<sup>1</sup>

## **Astım Atak Tedavisinde Kullanılan İlaçlar**

**O<sub>2</sub> Tedavisi:** O<sub>2</sub> satürasyonu  $\geq$ %95 tutulmaya çalışılmalıdır.

**Beta-2 Agonist Tedavisi:** Hafif ve orta atakta ÖDİ + aracı tüp 20 dakika ara ile 3 kez 2-4 püskürtme şeklinde uygulanmalı, klinik yanıtta göre 1- 4 saat aralıklarla devam edilmelidir. Daha şiddetli ataklarda 10 püskürtmeye kadar çıkılabilir. Nebulizatörle verildiği zaman 0,15 mg/kg/doz (min: 1,25- maks 5 mg/doz) 20 dakika ara ile 3 kez verilmeli ve klinik yanıtta göre 1- 4 saat aralıklarla devam edilmelidir. Ağır ataklarda sürekli inhale beta-2 agonist tedavisinin aralıklı tedaviye göre PEF'i daha fazla düzelttiği ve hastanede kalış süresini kısalttığı gösterilmiştir. Standart tedaviye yanıt vermeyen ağır ataklarda nebulizatör ile sürekli inhalasyon uygulanmalıdır (salbutamol 0,5 mg/kg/saat, maks: 15mg/saat). Tremor, taşikardi ve hipokalemi gibi yan etkileri vardır<sup>1,18</sup>.

**Epinefrin:** İn hale veya parenteral beta-2 agonistlerin verilemediği ağır atakta subkutan (sc) veya intramusküler (IM) olarak verilebilir. Hızlı etkili inhale beta-2 agonistlere yanıt alınamayan ağır astım ataklarında tedaviye öncelikle epinefrin değil IV beta-2 agonist eklenmelidir<sup>1,119</sup>.

**Antikolinergikler:** Nebulize beta-2 agonist ve ipratropium bromid kombinasyonu tek ilaç kullanımına göre daha iyi bronkodilatasyon sağlamaktadır Başlangıç beta-2 agonist tedavisine yanıtı iyi olmayan orta ve ağır ataktaki hastalara ikinci ve üçüncü beta-2 agonist dozuna ilave olarak dört yaş altında 125 µg, üstünde 250 µg ipratropium bromid verilmelidir<sup>1</sup>.

**Sistemik Steroidler:** Oral steroidler (1-2 mg/kg/gün prednizolon ya da eşdeğeri, maksimum 60 mg) atakların tedavisinde, özellikle kısa etkili inhale β2-agonistlere yanıt alınamadığında veya yanıt korunamadığında kullanılmalıdır. Hastanın atağı ağır ise veya yakın zamanda sistemik steroid almış veya halen almaktaysa tedaviye eklenmelidir<sup>1,18</sup>.

**Magnezyum:** Fizyolojik kalsiyum (Ca) antagonistidir. Standart tedaviye yanıt vermeyen ağır ve hayatı tehdit eden ataklarda önerilmektedir. IV 40 mg/kg (maks: 2gr) infüzyon halinde 20 dk'dan uzun sürede verilir<sup>1</sup>.

**Metilksantinler:** Inhale beta-2 agonistlerle eş düzeyde bronkodilatasyon sağlarlar. Maksimal dozdaki bronkodilatör ve steroid tedavisine yanıtı olmayan, hayatı tehdit edici bronkospazm nedeniyle yoğun bakımda izlenen çocuklarda aminofilin kullanımı

önerilmektedir. Aminofilinin 5mg/kg yükleme dozu ardından 1 mg/kg/saat dozunda sürekli infüzyona geçilmeli ve serum düzeyi takip edilmelidir<sup>1</sup>.

## **Kronik Astım Tedavisi ve Takibi**

### Astım tedavisinde amaçlar:

- 1- Semptomları minimuma indirmek, yaşam kalitesini arttırmak
- 2- Risk faktörlerinin tanımlanması ve azaltılması
- 3- Akut astım ataklarının tedavisi edilmesi ve önlenmesi
- 4- Solunum fonksiyonlarını normale yakın tutmak
- 5- Akciğerde progresif işlev kaybını veya akciğer gelişim defektini engellemek
- 6- İlaç yan etkilerini engellemek<sup>1,16,18</sup>

## **Astım Tedavisinde Kullanılan İlaçlar**

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar semptomları kontrol eden ilaçlar (koruyucu) ve semptom giderici (rahatlatıcı) ilaçlar olmak üzere 2 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  $\beta_2$  agonistler, yavaş salımlı teofilin, kromonlar, anti-IgE ve oral steroidler bulunmaktadır. En etkili koruyucu ilaçlar inhale kortikosteroidlerdir<sup>1,18</sup>.

Rahatlatıcı ilaçlar ise gereksinim olduğunda kullanılan, bronkokonstriksiyonu ve bronkokonstriksiyon semptomlarını gideren ilaçlardır. Bu grupta kısa etkili inhale  $\beta_2$  agonistler, inhale antikolinergik ilaçlar, kısa etkili teofilin ve oral steroidler bulunmaktadır<sup>1,18,120</sup>.

İnhale glukokortikoidler günümüzde astım tedavisinde kullanılan en etkili anti inflamatuvar ilaçlardır<sup>1</sup>. İnhale steroidlerin yan etkileri doza bağlıdır, bu nedenle yakınmaları kontrol edecek en düşük doz hedeflenmelidir. İnhale steroidler yüksek dozda kullanıldığında büyüme geriliği görülebilmektedir. Kortikosteroidlerin kemikler üzerine istenmeyen etkisi osteopeni ve kırıklardır. Yüksek dozlarda hipotalamik-pituitar-adrenal aksı baskılanma yapabileceği gösterilmiştir<sup>1,121</sup>.

İnce partiküllü kortikosteroidler küçük hava yolu inflamasyonunda etkili olmak için geliştirilmiş mikropartiküllü inhale steroidlerdir. Bu gruptan siklesonid, flutikazon furoat ve beklametazon ile yapılan çalışmalarda klinik etkinlik gösterilmiştir<sup>122</sup>.

Uzun etkili inhale  $\beta_2$  agonistler, orta doz inhale steroidlerle astımı iyi kontrol altında olmayan beş yaş üzeri çocuklarda ek tedavi olarak kullanılmaktadır<sup>123</sup>.

### Astımda Başlangıç Tedavisinin Seçimi

İlk kez tedavi başlanacak olan astımlı hastada tedavi astımın ağırlığına göre düzenlenir. Daha önce tedavi başlanmamış astımlı hastalar intermittan, hafif, orta ve ağır persistan olarak astım şiddetine göre değerlendirilmelidir. Astımda basamak tedavisinde kullanılan ilaçlar Tablo 5 ve 6'da gösterilmektedir<sup>1</sup>. Yeni tedavi başlanan astımlılar 1-3 ay aralarla değerlendirilerek tedavinin yeterli astım kontrolü sağlayıp sağlamadığına bakılmalı, kontrol sağlanana kadar tedavi her vizitte basamak yükseltilecek şekilde tekrar düzenlenmelidir. Hedef astımın tam kontrolünün devam ettirilmesidir<sup>18,19</sup>.

1. Basamak	2. Basamak	3. Basamak	4. Basamak**	5. Basamak
Hasta eğitimi Çevresel Kontrol				
Gerektiğinde hızlı etkili $\beta_2$ -agonist				
Kontrol edici tedaviye gerek yok	<b>İlk seçenek kontrol edici tedavi</b>			
	Düşük doz İKS*	Düşük doz İKS + LTRA	Orta/yüksek doz İKS + LTRA	Yüksek doz İKS + LTRA ve/veya LABA
	<b>Alternatif tedavi</b>	<b>veya</b>	<b>Alternatif tedavi</b>	<b>Veya</b>
	Lökotrien reseptör antagonisti (LTRA)	Orta doz İKS**	Orta - yüksek doz İKS + uzun etkili $\beta_2$ -agonist (LABA)	+ Oral steroid (en düşük doz)

Tablo 5. 5 yaş altındaki çocuklarda astım tedavi basamakları<sup>1</sup>

1. Basamak	2. Basamak	3. Basamak	4. Basamak	5. Basamak**
Hasta eğitimi Çevresel Kontrol				
Gerektiğinde hızlı etkili $\beta_2$ -agonist				
Kontrol edici tedaviye gerek yok	<b>İlk seçenek kontrol edici tedavi</b>			
	Düşük doz İKS*	Düşük doz İKS+ uzun etkili $\beta_2$ -agonist	Orta - yüksek doz İKS+ uzun etkili $\beta_2$ -agonist	4. basamak tedavisine
	<b>Alternatif tedavi</b>	<b>Alternatif tedavi</b>	<b>Yetersiz kalırsa eklenebilecekler</b>	<b>eklenebilecekler</b>
	Lökotrien reseptör antagonisti	Orta doz İKS	Lökotrien reseptör antagonisti	Oral kortikosteroid (en düşük doz)
		<b>veya</b>	<b>ve/veya</b>	ve/veya
		Düşük doz İKS+ Lökotrien reseptör antagonisti	Yavaş salımlı oral teofilin	Anti Ig-E tedavisi***
		<b>veya</b>		
	Düşük doz İKS+ yavaş salımlı oral teofilin			

Tablo 6. 5 yaş üzerindeki çocuklarda astım tedavi basamakları<sup>1</sup>

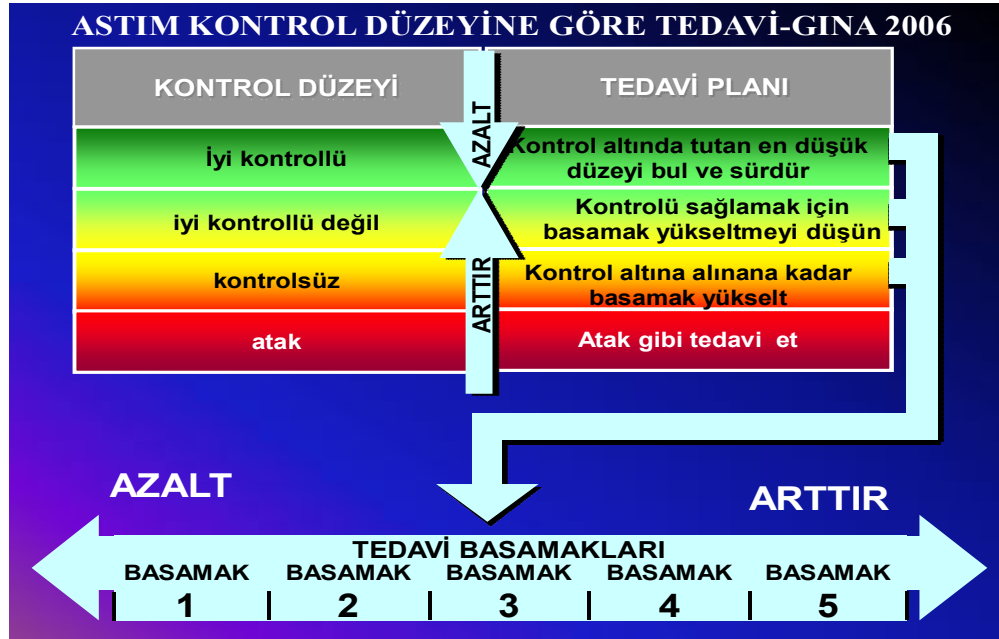
### Kontrol sağlamaya yönelik tedavi:

Astım tedavisinde amaç tam kontrolün sağlanmasıdır. Astım kontrolünü sağlamak amacıyla basamak tedavisi önerilir. Hastanın kontrol düzeyi ve halen kullandığı ilaçlar tedavi seçimini belirler. Kontrol altında olmayan bir hastada kontrolü sağlamak amacıyla tedavi ayarlanmadan önce hastanın tedaviye uyumu, inhaler tekniği doğru kullanıp kullanmadığı ve tetikleyici faktörler açısından değerlendirilmelidir. Tüm bunlar değerlendirildikten sonra kontrol sağlanamıyorsa kontrol sağlanıncaya kadar tedavi basamağı arttırılmalıdır<sup>1</sup> (Tablo 7).

Her tedavi basamağında semptomların hızla giderilmesi için rahatlatıcı olarak hızlı etkili bir bronkodilatör verilmelidir. Ancak bu semptom giderici ilacın günde 2'den fazla kullanım gereksinimi, kontrol edici tedavinin arttırılması gerektiğine işaret etmektedir<sup>1</sup>.

Kontrol altına alınan ve en az 3 aydır kontrolde olan hastada ise kontrolü sağlayacak en düşük tedavi basamağı ve dozu belirlemek amacıyla tedavi azaltılır. Astım kontrol altına alınınca kontrolün sürekliliğini sağlamak için hasta yakından izlenmelidir. İdeal olarak hastaların tedavilerinin düzenlendiği ilk vizitlerinden sonra

kontrol sağlanana kadar ayda bir, daha sonrasında her üç ayda bir değerlendirilmeleri gereklidir<sup>1,18</sup>



Tablo 7. Astım kontrol düzeyine göre tedavi şekli<sup>1</sup>

### Astımda Primer ve Sekonder Korunma

Astım gelişmesinin engellenmesi, semptomların kontrol altına alınması ve atakların önlenmesi için tetikleyici faktörlerin ortadan kaldırılması veya azaltılmasına yönelik tedbirler ilaç tedavisinin yanısıra uygulanmalıdır. Henüz astım gelişmemiş ancak aile öyküsü nedeniyle risk taşıyan çocuklarda astım gelişimini önlemek adına yapılan uygulamalar primer korunma olarak ifade edilmektedir<sup>124</sup>. Kronik astım geliştirecek popülasyonun hedeflenmesi ve erken tanıyı sağlayacak biyolojik belirteçlerin saptanması temel hedef olmalıdır. Yaşamın erken döneminde viral enfeksiyon geçirme, alerjenlerle temas, anne sütü alımı, beslenme ve sigara maruziyeti astım gelişiminde rol oynamaktadır<sup>125,126</sup>.

Dünya Sağlık Örgütü alerjiden korunmada özellikle ilk 4-6 ayda sadece anne sütü ile beslenmeyi ve katı gıdaların erken dönemde başlanmamasını önermektedir. Anne sütüyle beslenmenin hem inek sütüyle tanışmayı geciktirmesi, hem de anne sütünün immünomodülatör etkileri nedeniyle alerjik duyarlanmayı dolayısıyla atopik marşı önleyebileceği düşünülmektedir<sup>127</sup>.

Astım gelişmiş kişilerde semptomların ve atak gelişiminin önlenmek adına uygulanan stratejiler sekonder korunma olarak ifade edilmektedir. Viral enfeksiyonlar, alerjenler, sigara, hava kirliliği ve ilaçlar gibi çok sayıda faktör astım atağını tetiklemektedir. Çevresel tetikleyiciler ile temasın azaltılması hem astım gelişiminin önlenmesi hem de hastalık gelişmiş kişilerde semptomların kontrol altına alınabilmesi açısından önem taşımaktadır<sup>128,129</sup>.

## D Vitamini

D vitamini organizma için önemli bir yapı taşı olup kemik metabolizması ve kalsiyum hemostazı üzerindeki etkileri uzun zamandır bilinmektedir. D vitamini kalsiyum (Ca) ve fosforun (P) kan düzeylerinin düzenlenmesinde, kemik döngüsünün uygun biçimde devamının sağlanmasında gereklidir<sup>130</sup>. Vücutta birçok doku ve hücrede VDR'ünün bulunmasının keşfiyle ve lokal olarak aktif D vitamini sentezinin gerçekleştiğinin anlaşılmasıyla son zamanlarda D vitamininin birçok biyolojik işlevi araştırılmaya başlanmıştır<sup>131</sup>.

Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Grubunun (NHANES) 2001-2004 yılları arasında Amerika'da yapılan çalışma verilerine göre, 1-21 yaş arasındaki bireylerin %61'inde D vitamini yetersizliği saptanmıştır. Çalışmaya alınan adölesan ve yetişkinlerin ancak dörtte birinde D vitamini düzeyi yeterli bulunmuştur<sup>132</sup>. Dünyada yaklaşık 1 milyar kişide D vitamini eksikliği veya yetersizliği olduğu tahmin edilmektedir<sup>7,8</sup>. Bu veriler D vitamini eksikliğinin giderek artan önemini ortaya koymaktadır.

Son yıllarda D vitamininin immunomodülatör etkisinin de keşfiyle birlikte, düşük D vitamini düzeyi ve artan astım, kanser, kardiyovasküler ve otoimmün hastalıklar prevalansı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar da artmıştır<sup>9,12</sup>. D vitamini eksikliği halinde oluşabilecek olumsuz sonuçlar göz önüne alındığında, sık görülen bu durumun aslında ciddi bir toplum sağlığı sorunu olduğu ortaya çıkmaktadır.

## D Vitamini Metabolizması

D vitamininin deride sentezlenen kolekalsiferol (D<sub>3</sub> vitamini) ve besinlerle alınan ergokalsiferol (D<sub>2</sub> vitamini) olmak üzere iki kaynağı vardır. Normal koşullar altında insan vücudunda bulunan D vitamininin %90'ı güneş ışınlarının etkisi ile deride 7-dehidrokolesterol'den sentez edilir. 290-315 dalga boyundaki ultraviyole B güneş ışınları ile 7-dehidrokolesterolden önce previtamin D<sub>3</sub> sonra izomerizasyon ile vitamin D<sub>3</sub> sentezlenir. Vitamin D<sub>2</sub> ise bitkilerin güneş ışınları ile karşılaşması sonucu oluşur<sup>130,133</sup>.

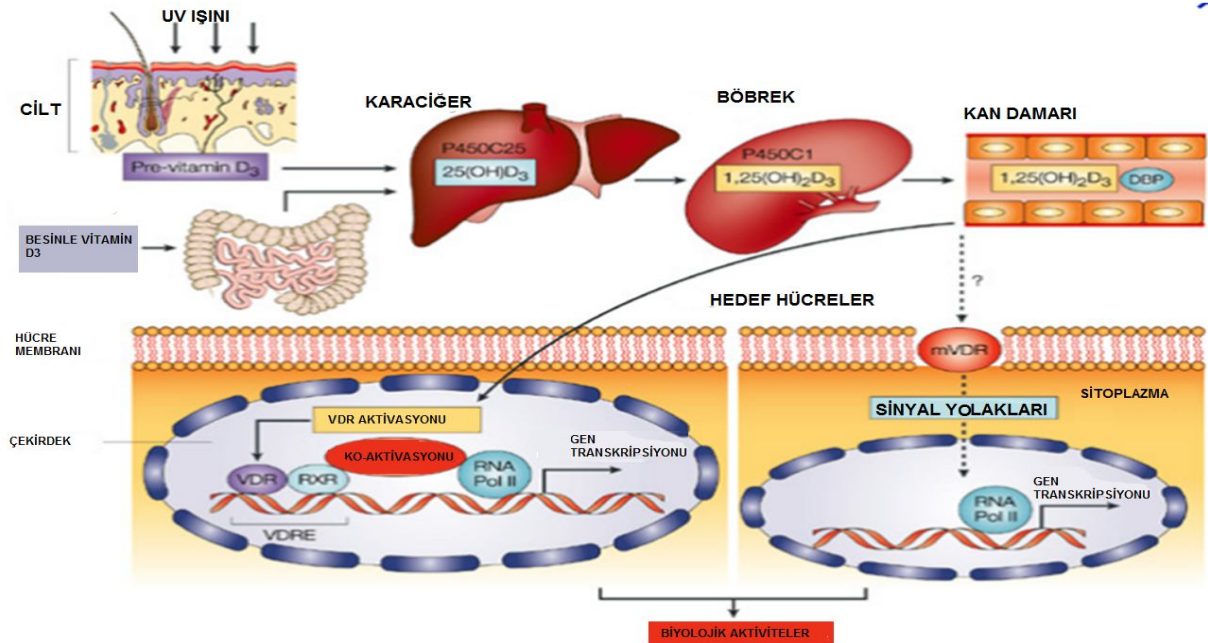
D vitamini, karaciğer mikrozomal P450 sisteminde, 25-hidroksilaz enzimi ile gerçekleşen 25 hidroksilasyon sonucu 25-hidroksivitamin D'ye {25(OH)D} dönüşür. 25(OH)D, D vitamininin dolaşımda en fazla bulunan formudur. Dolaşımda 25(OH)D



vitamin D bağlayıcı proteine (VDBP) bağlanarak böbrek tübül hücresinin plazma membranında bulunan megalin ile hücre içine taşınır. Burada 1- $\alpha$ hidroksilaz (1- $\alpha$ OHaz) enzimi ile aktif D vitamini formu olan 1-25(OH) $_2$ D'ye dönüşür. Eğer 1-25(OH) $_2$ D yeterli ise 25(OH)D'nin bir kısmı 24-25(OH)D'ye dönüştürülür. Bu daha az aktiftir ve katabolize edilir<sup>130,131</sup>.

Hücelere VDBP ile taşınan aktif 1-25(OH) $_2$ D hücre içerisinde iki yolak ile işlevsellik kazanır. Bunlar genomik ve nongenomik yolak olarak adlandırılır. Genomik yolakta VDBP'lerle dokulara taşınan 1-25(OH) $_2$ D hücre içine girerek vitamin D reseptörü (VDR) ile kompleks yapar. Bu kompleks retinoik asit X-reseptörünü de yanına alarak üçlü kompleks halinde belirli DNA bölgelerine bağlanır<sup>11</sup>. Üçlü kompleks bazı genlerin (osteokalsin, kalsiyum bağlayan protein, 24-hidroksilaz) transkripsiyonunu artırırken bazı genlerin ise (inflamatuar genler, IL-2, IL-12) transkripsiyonunu azaltır<sup>12,134</sup>.

Non-genomik yolakta ise D vitamini plazma membranındaki VDR reseptörlerine bağlanarak sitoplazma içerisinde ikincil mesaj yollarını aktive eder. Bu yolak sonucunda hücre membranındaki kalsiyum kanalları aktive edilir. Non-genomik yolak daha çok pankreas beta hücrelerinde, düz kas, kalp kası ve bağırsak hücrelerinde aktiftir. Bu yolağın tip I diyabet, romatoid artrit, Crohn hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar ve bazı kanserlerin gelişimi ile ilgili olduğu ileri sürülmektedir<sup>9,11,131</sup>. D vitamini yolağı şekil 10'da gösterilmektedir<sup>134</sup>.



Şekil 10. D vitamini biosentezi, genomik ve non-genomik yolak<sup>134</sup>

## **Vitamin D Bağlayıcı Protein ve Genetik Özellikleri**

Son yıllarda akciğer hastalıklarında D vitamini aksının önemi ilgi kazanmıştır. D vitamini aksı; D vitamini, vitamin D reseptörü ve vitamin D bağlayıcı proteini (VDBP) kapsamaktadır. Dolaşımdaki D vitamininin büyük bir kısmı VDBP'e bağlı olarak bulunur, bir kısmı da serbest olarak bulunur<sup>135</sup>. Serbest D vitamini hücreye difüzyonla alınırken, VDBP ile bağlı D vitamini megalin ve cubulin aracılığıyla endositoz yoluyla alınır<sup>136,137</sup>. Dolaşımdaki D vitaminini taşımanın dışında VDBP'in anti-inflamatuar ve immunomodülatör işlevleri mevcuttur. VDBP, makrofaj aktivasyonu ve nötrofil kemotaksisi gibi immünomodülatör işlevlere sahiptir<sup>138,139</sup>. Ağır akciğer enfeksiyonları ve akut akciğer hasarı ile ilişkili olarak nekrotik hücrelerden salınan ekstraselüler G-aktin'in temizlenmesinde çöpçü protein olarak görev yapmaktadır<sup>140</sup>. VDBP, birçok dokuda (karaciğer, böbrek, gonadlar yağ dokusu ve nötrofillerde) eksprese olmaktadır<sup>141</sup>.

VDBP geninde (GC) birçok polimorfizm tesbit edilmiştir, en sık tanımlanan varyantlar; GC1F, GC1S ve GC2'dir. Bu polimorfizmler VDBP işlevini etkilemektedir. GC2 taşıyıcılarında makrofaj aktivasyon işlevinin ve D vitamini bağlama kapasitesinin azaldığı gözlenmiştir. D vitamini bağlama afinitesinin en fazla olduğu GC1F genotipi esmer tenli ırklarda daha fazla görülmektedir<sup>142</sup>. GC genotipine göre serum D vitamini, VDBP düzeyleri ve VDBP işlevleri değişmektedir ve bu değişkenlik birçok akciğer hastalığı ile ilişkilendirilmektedir<sup>143</sup>.

## **Vitamin D Reseptörü ve Genetik Özellikleri**

VDR'ü, ligand ile aktifleşen transkripsiyon faktörleri olarak bilinen nükleer reseptör ailesindedir<sup>144,145</sup>. VDR'ü, DNA bağlayıcı kısım ve  $\alpha$ -helikal ligand bağlayıcı kısım olmak üzere 2 parçadan oluşmaktadır<sup>146</sup>. İmmün sistem, cilt, kemik gibi birçok dokuda hücre büyümesi, diferansiyasyonu ve işlevsel aktivitesi için gerekli genlerin ekspresyonunda rol alır ve D vitamini gen transkripsiyonunun düzenleyicisidir. D vitamini hücre içine girerken VDR'e bağlanır, VDR ve retinoid X reseptör ile heterodimer oluşturur, nukleusa translokasyon gerçekleşir ve genomun vitamin D cevaplı elementlerine bağlanarak genin ekspresyonu sağlanır<sup>147,148</sup>. VDR'ü taşıyan hücreler D vitamini aktivitesi için hedef hücrelerdir. VDR'ü insan vücudunda respiratuar epitelyal hücrelerde, bronş düz kasında, periferik kan mononükleer hücreler ve aktive T hücreleri de içeren çok çeşitli hücre ve dokularda bulunmaktadır.

Respiratuar epitelyal hücrelerde ve bronş düz kas hücrelerinde VDR aracılığıyla 1- $\alpha$  hidroksilaz indüklenir ve 25(OH)D aktif formu olan 1,25(OH)D<sub>2</sub>'e dönüştürülür<sup>149</sup>. VDR geni 12. Kromozomda olup astım tanısı ve şiddetiyle ilişkili genlerle yakın lokalizasyondadır<sup>150</sup>. Geniş populasyon bazlı bir çalışmada, VDR ile ilgili 8 tek nükleotid polimorfizm astım ve atopi ile ilişkili bulunmuştur<sup>151</sup>. Bu veriler D vitamini metabolizma genetiğinin astımla ilişkili olabileceğini göstermektedir.

VDR gen polimorfizmi ile ilgili çalışmalar, D vitamini ve diğer enfeksiyöz hastalıklar arası ilişkiyi desteklemektedir. Janssen ve ark. RSV bronşiyolitine genetik yatkınlık ile VDR ve doğal immün işlevlerle ilgili genlerde bazı tek nükleotid polimorfizmleri (SNPs) arasında önemli ilişkiyi göstermiştir<sup>152</sup>. Roth ve ark. hastaneye akut alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) nedeniyle yatan çocuklarda D vitamini konsantrasyonlarını ve akut ASYE ile ilişkisini araştırmışlardır. Çalışma popülasyonunda VDR'e ait iki genetik polimorfizmde ff genotipine sahip çocuklarda akut ASYE özellikle RSV bronşiyoliti gelişme riskinin FF genotipine göre 7 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. VDR'nin ff genotipi daha az aktif VDR kodlamakta ve immün hücrelerin antimikrobiyal aktivitesi ve immünmodulatör etkisi için D vitamini kullanımını azalmaktadır<sup>153</sup>.

### **D Vitamini Düzeyini Belirlemede 25(OH)D**

D vitamininin yeterliliğini gösteren en uygun parametre serum 25(OH)D düzeyidir. 25(OH)D<sub>3</sub>, D vitamininin dolaşımdaki majör formudur ve yarı ömrü yaklaşık 2-3 haftadır<sup>154</sup>. Hem deride sentezlenen hem de beslenmeyle alınan D vitamini düzeyini yansıtır. D vitamininin kas iskelet sistemi üzerindeki etkileri baz alınarak D vitamini düzeyi eksikliği, yetersizliği ve yeterliliğinden bahsedilmektedir<sup>155</sup>. Çalışmalarda D vitamini eksikliği serum 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi 20 ng/ml ve altında olması; D vitamini yetersizliği ise serum düzeyinin 21-29 ng/ml arasında olması şeklinde tanımlanmaktadır. Parathormonu (PTH) aktive etmeyecek en düşük 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi 30 ng/ml'dir (75 nmol/l). Bu nedenle D vitamini için yeterli düzey >30 ng/ml (75 nmol/l) olarak kabul edilmektedir<sup>156,157</sup>.

<b><u>D vitamini durumu</u></b>	<b><u>Serum 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi (ng/ml)</u></b>
D Vitamini eksikliği	≤ 20
D Vitamini yetersizliği	21-29
D Vitamini yeterli	≥ 30

## D Vitamini Düzeyini Etkileyen Faktörler

Normal şartlarda vücuttaki D vitamini seviyesini deride sentezlenen D3 ve besinlerle alınan D2 oluşturur. D vitamini düzeyini etkileyen faktörler; D vitaminin yetersiz sentezi ya da yetersiz alımı ve D vitamini metabolizması bozuklukları ve yetersiz emilimidir<sup>158</sup> (Tablo 9).

Etnik ve genetik faktörler; D vitamini metabolizmasındaki ve fizyolojisindeki farklılıklar, değişik populasyonların D vitamini ihtiyaçlarını farklı kılmaktadır.

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

Cilt pigmentasyonu; Melanin, 290 nm ve üzerindeki dalga boyuna sahip güneş ışınlarını absorbe ederek epidermal provitamin D<sub>3</sub> ile UVB fotonları için yarışır. 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<sup>159</sup>.

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<sup>158</sup>.

Mevsimler, enlem ve günün bazı saatleri; Mevsim ve enlem farklılıkları ciltteki D vitamini sentezini etkiler. Bunun nedeni güneş ışınlarının daha oblik açıyla düşmesi ve ozon tabakasından daha fazla emilmesidir. Oblik açıyla daha az fotonlar dünyaya ulaşır. Günün bazı saatleri, mevsim ve enlem oblik açıyı 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<sup>159</sup>.

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<sup>158</sup>.

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

Obesite: Artan yağ dokusu D vitamini deposu olarak görev yapacağından D vitamini eksikliği gelişebilir ya da sedanter yaşam şekli daha az güneş ışığına maruz kalmaya neden olur<sup>160</sup>.

Besinlerle yetersiz D vitamini alınması: D vitamini besinlerden en çok balık yağı, somon ve uskumru balığı, yumurta sarısı, sakatatta bulunmaktadır, diğer besinlerde oldukça azdır. 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<sup>161</sup> (Tablo 7).

	Amerika	Avrupa Birliği	İskandinavya
6-11 ay	5	10-25	10
1-3 y	5	0-10	10
4-10 y	5	0-10	7,5
11-17 y	5	0-15	7,5
18-50 y	5	0-10	7,5
51-60 y	10	0-10	7,5

Tablo 8. Ülkelere göre diyetle önerilen D vitamini miktarı<sup>161</sup>

Hava kirliliği: Hava kirliliği de emilebilen UVB fotonu miktarını azalttığı için ciltteki D vitamini sentezini azaltarak D vitamini eksikliğine yol açabilir<sup>158</sup>.

Metabolik hastalıklar: Karaciğer, böbrek, pankreas hastalıkları gibi D vitamini metabolizmasını ve emilimini bozan hastalıklar, sitokrom P-450 indüksiyonu yapan ilaçların kullanımı (fenitoin, fenobarbital)<sup>158</sup>.

<b>1. D Vitamininin yetersiz sentezi ya da yetersiz alımı</b>
Etnik ve genetik farklılıklar
Yaş
Cilt pigmentasyonu
Güneş koruyucu kullanımı
Mevsimler ve enlem
Dışarıda geçirilen süre
Kapalı giyinme
Obesite
Atmosferik hava kirliliği
D vitamini içeriği düşük olan besinlerin tüketilmesi
<b>2. D vitamini metabolizması bozuklukları ve yetersiz emilimi</b>
Kolestatik karaciğer hastalıkları
Renal hastalıklar
Pankreatik yetmezlik
Sitokrom P-450 enziminin indüksiyonu (fenitoin, fenobarbital)

Tablo 9. D vitamini düzeyini etkileyen faktörler<sup>158</sup>

### **D vitamini Eksikliğinin Epidemiyolojisi**

Birçok vertebralı canlı D vitamini ihtiyaçlarını güneş maruziyeti ile sağlamaktadır<sup>162</sup>. Güneş ışığına yetersiz maruziyet sonrası raşitizm gelişimi ilk defa 1822'de Sniadecki tarafından tanımlanmıştır<sup>163</sup>. 290-315 dalga boyundaki UVB ışınlarına maruziyetin raşitizmi önlediği ve tedavi ettiğinin anlaşılmasına kadar yüz yıl geçmiştir. 1930'lu yılların başlarında Amerika'da raşitizmi önlemek amacıyla güneş ışığı maruziyetinin yararlarını anlatan ve aileleri bilgilendiren kurum organize edilmiştir<sup>164</sup>. 1930'lu yıllarda Amerika ve Avrupa'da sütün 100 IU D vitamini ile zenginleştirilmesi raşitizmi önlemede etkili bulunmuştur. Daha sonra 1950'li yıllarda Büyük Britanya'da hiperkalsemi patlaması yaşanınca sütün D vitamini ile zenginleştirilmesi bunun nedeni olarak suçlandı ve sütün D vitamini ile zenginleştirilmesi yasaklandı<sup>165</sup>. Sonraki yıllarda Finlandiya ve İsviçre sütü D vitamini ile zenginleştirmeye başladı. Amerika'da süt ve yoğurt, margarin gibi süt ürünleri, kahvaltılık gevrekler D vitamini ile zenginleştirilmektedir. İngiltere'de D vitamini ile

zenginleştirilmiş süt ve suplemantasyon diyetdeki D vitamininin ana kaynağını oluşturmaktadır<sup>166</sup>.

D vitamini eksikliğinin zenginleştirilmiş besinlerle önlenilebileceği ve riketsin gözlenmeyeceği düşünülürken, son zamanlarda D vitamini eksikliği yeniden keşfedildi ve D vitamininin rikets dışında birçok hastalıkta rol oynayabileceği çalışmalarda gösterildi<sup>166</sup>.

Bener ve ark. nın 16 yaş altındaki 458 sağlıklı çocukta yaptığı çalışmada, D vitamini eksikliği 11-16 yaş grubunda %61,6, 5-10 yaş grubunda %28,9 ve 5 yaş altında %9,5 olarak tesbit edilmiştir<sup>167</sup>. Andıran ve ark.nın 0-16 yaş grubu 440 çocuk ve adölesanda yaptığı çalışmada, populasyonun %40'ında serum D vitamini 20 ng/ml'nin altında tesbit edilmiştir. 66 hastada (%15) ise D vitamini yetersizliği saptanmıştır<sup>168</sup>.

## **D Vitamini Fonksiyonları**

### **D Vitamininin Kemik Metabolizmasındaki Etkileri**

Kemik metabolizması üzerine 1-25(OH)<sub>2</sub>D vitamininin üç temel etkisi vardır:

D vitamini bağırsak kalsiyum emilimini artırır. Bağırsak epitel hücrelerinde VDR'ye bağlanan D vitamini kalsiyum bağlayan proteinin sentezini arttırarak kalsiyumun aktif transportunu arttırır. Aktif transport yanında kalsiyum bağırsaklarda hücre kenarlarında difüzyon yoluyla emilir. D vitamini varlığında diyetdeki kalsiyumun % 30-40'ı emilirken D vitamini yetersizliğinde kalsiyumun % 10-15'i emilir. D vitamini bağırsaklardan fosfor emilimini de arttırır<sup>130,169</sup>.

D vitamini böbreklerden de kalsiyum emilimini arttırır. Distal tübül hücrelerinden filtre edilen kalsiyumun % 1'i emilir. D vitamini parathormon (PTH) ile birlikte distal tübül hücrelerine etki ederek etkisini gösterir. Kalsiyum düşüklüğünde ilk aşamada D vitamini bağırsaklarda kalsiyum ve fosfor emilimini arttırır, eğer bu yeterli olmaz ise PTH kemik kalsiyumunu mobilize etmek için D vitamini sentezini arttırır. PTH ve hipofosfatemi böbreklerde 1,25(OH)<sub>2</sub>D sentezini arttıran önemli faktörlerdir. PTH renal proksimal ve distal tübül hücrelerinde kalsiyum emilimini arttırırken fosfor atılımını arttırır. Hipofosfatemi PTH'dan bağımsız olarak böbreklerde 1,25(OH)<sub>2</sub>D sentezini arttırır<sup>130,169</sup>.

D vitamini kemik dokusu üzerine etki ederek kalsiyum mobilizasyonunu arttırır. Bunun için PTH ile birlikte hareket eder. Aktif D vitamini osteoklast diferansiyasyonu

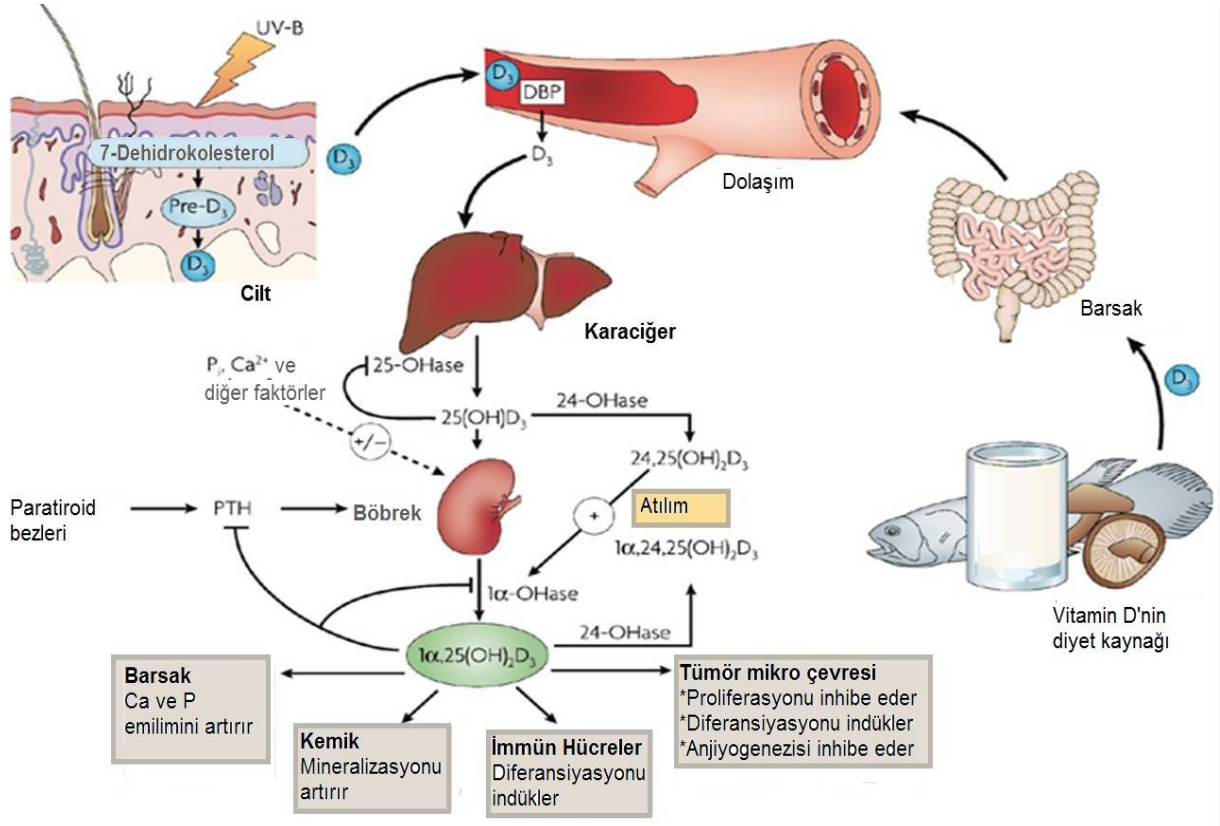
ve aktivasyonunu sağlar. Olgun osteoklastlar çeşitli hidrolitik enzimler salgılayarak kemik matriksinden kalsiyum mobilizasyonunu ve bunun yanında diğer minerallerin de dolaşıma salınmasını sağlarlar<sup>130,169</sup>.

### **D Vitamininin Kemik Metabolizması Dışındaki Etkileri**

D vitamini organizma için önemli bir yapı taşı olup kemik metabolizması ve kalsiyum homeostazı üzerindeki etkileri uzun zamandır bilinmektedir<sup>170</sup>. Vücutta birçok doku ve hücrede VDR'ünün bulunmasının keşfiyle ve lokal olarak aktif D vitamini sentezinin gerçekleştiğinin anlaşılmasıyla D vitamininin birçok biyolojik işlevi araştırılmaya başlanmıştır<sup>9,12</sup>. Şekil 11'de D vitamininin kemik metabolizması dışındaki etkileri görülmektedir<sup>171</sup>. Birçok hücrede (akciğer, kalp, deri, T ve B lenfositler, monositler) VDR vardır. Ayrıca 1- $\alpha$  hidroksilaz enzimi ile 25(OH)D'nin böbrek dışı dokularda (akciğer, cilt, kartilaj, kolon, pankreas ve immün hücreler) 1,25(OH)<sub>2</sub>D'ye dönüşebildiği gösterilmiştir. Monosit, makrofaj ve dendritik hücreler D vitamini için hedef hücreler olup hem VDR'ü hem de 1- $\alpha$  hidroksilaz enzimini eksprese ederler dolayısıyla 25(OH)D'yi kullanarak aktif 1,25(OH)<sub>2</sub>D konversiyonu lokalize olarak sağlar<sup>172,173</sup>. Monosit ve makrofajlarda intrakrin (D vitamininin üretildiği hücre üzerindeki etkisi) yolla sentezlenen aktif D vitamini enfeksiyonlarda antibakteriyel cevapta rol oynamaktadır. Dendritik hücrelerde intrakrin yolla sentezlenen aktif D vitamini dendritik hücre maturasyonunu inhibe ederek yardımcı T hücre işlevini düzenlemektedir. D vitamininin intrakrin immün etkileri 1- $\alpha$  hidroksilaz ve VDR'ü eksprese eden solunum epitelyal hücrelerinde de gözlenmektedir<sup>140,172,174</sup>.

D vitamini hücre proliferasyonunun, diferansiyasyonunun ve apoptozisinin regülasyonunda görev alan genleri kontrol eder. Son yıllarda D vitamininin hem doğal hem adaptif immün sistem üzerindeki etkileri keşfedilmiştir<sup>11,172</sup>. Gerçekten de, D vitamini eksikliği ile birçok otoimmün hastalık ve enfeksiyonlara yatkınlık arasında ilişki tesbit edilmiştir. D vitamininin kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve multipl skleroz, tip I diyabet, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis gibi bazı otoimmün hastalıkların gelişimiyle de ilişkisi olduğu düşünülmektedir<sup>9,175</sup>.





Şekil 11. D vitamini sentezi ve sistemler üzerindeki etkileri<sup>171</sup>

## D vitamininin Bağışıklık Sistemi Üzerindeki Etkileri

### A-) İmmün hücrelerde D vitamini metabolizması

D vitamininin güneş ışığına maruziyetle ciltte sentezlenmesinin yanında bir çok immün hücre tarafından da lokal olarak sentezlendiği bilinmektedir. Lokal olarak sentezlenen 1,25(OH)<sub>2</sub>D vitamini, parakrin etkiyle immün cevabı düzenler. Monosit, makrofaj ve dendritik hücreler D vitamini için hedef hücreler olup hem VDR'ü hem de 1-α hidroksilaz enzimini eksprese ederler, dolayısıyla 25(OH)D'ini kullanılarak aktif D vitamini sentezlenir. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, nükleusta VDR ve retinoid X reseptör ile heterodimer oluşturarak, gen ekspresyonunu düzenler<sup>147,176</sup>.

D vitamininin immün sistem üzerindeki etkileri başlıca monosit/makrofajlar, dendritik hücreler, antimikrobiyal peptidler, T ve B lenfositler, düzenleyici T lenfositler ile ilişkilidir<sup>176</sup>.

## **B-) D vitamininin Doğal Bağışıklık Sistemi Üzerindeki Etkileri**

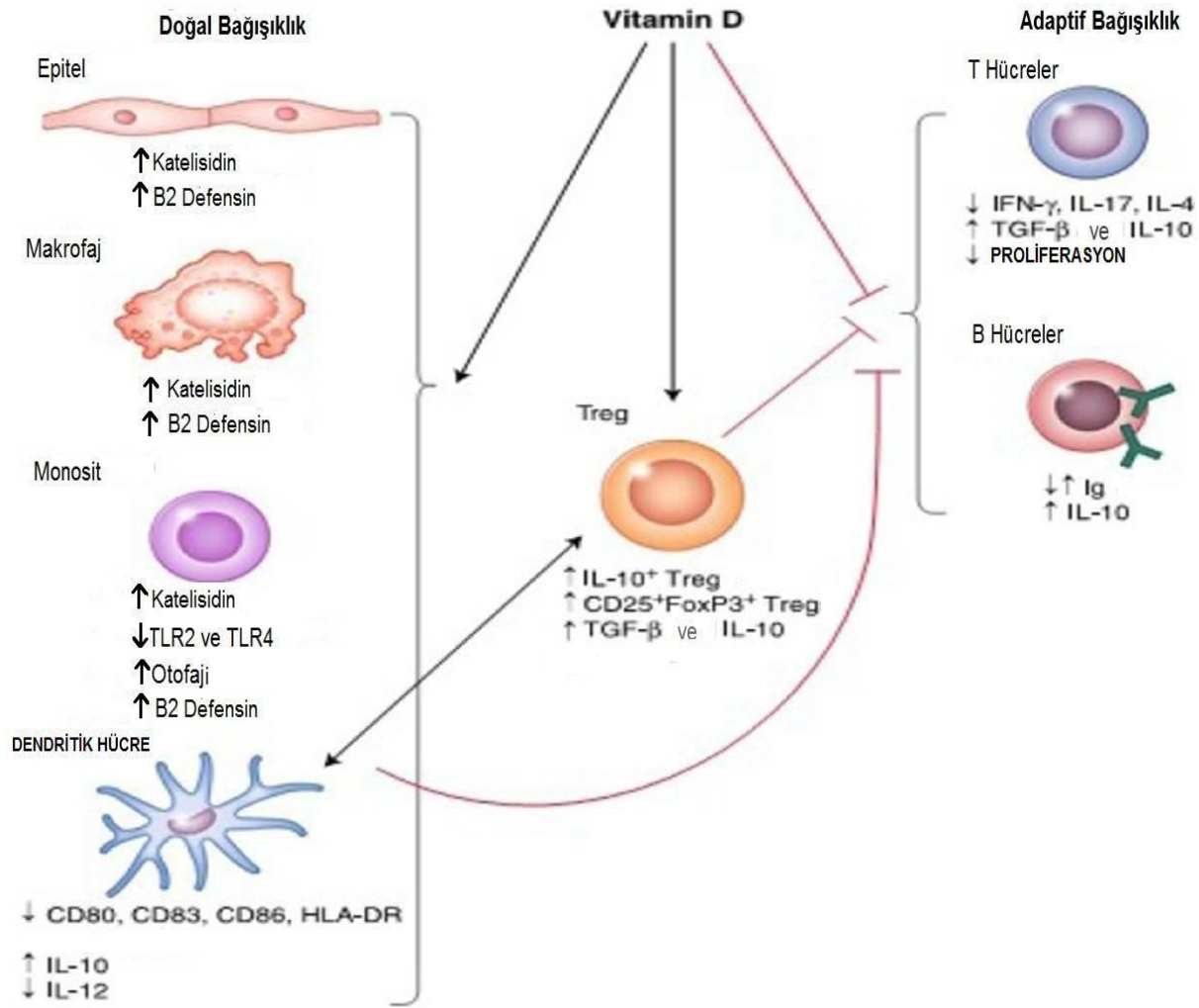
### **Monosit ve makrofajlar:**

Hücrel diferansiyasyon sırasında dendritik hücre ve makrofajlarda VDR ekspresyonunu azalırken 1- $\alpha$  hidroksilaz ekspresyonu artmaktadır. Bu da dendritik hücrenin 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'e cevabını önleyerek matür hale gelmesini önler, böylece tolerojenik dendritik hücrelerin gelişimi desteklenir<sup>140</sup>. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'in, monositlerin işlevsel makrofajlara diferansiyasyonunu fagositik kapasitelerini arttırarak indüklediği gösterilmiştir<sup>176</sup>.

Patern tanımlayıcı reseptörler erken inflamatuvar cevabın başlamasında önemlidir. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, patern tanımlayıcı reseptörlerin (TLR2 ve TLR4) ekspresyonunu inhibe eder. D vitamininin monositlerdeki TLR ekspresyonunu azaltarak proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azalttığı saptanmıştır<sup>173</sup> (Şekil 12).

### **Dendritik hücreler:**

Antijeni yakalama, işleme ve T hücrelerine sunma işlevi yapan dendritik hücreler D vitamini için hedef immün hücreler arasındadır. D vitamininin, dendritik hücrelerde MHC class II ve ko-stimülör moleküllerin (CD40, CD80 ve CD86) yüzey ekspresyonunu azalttığı saptanmıştır. Böylece dendritik hücrenin proinflamatuvar sitokin salgılamasını ve Th1 hücreleri indüklemesini engellediği düşünülmektedir<sup>176,177</sup>. D vitamininin, dendritik hücrelerin FoxP3+ eksprese eden ve IL-10 salgılayan Treg (regülatör T hücre) hücreleri indüklediği gösterilmiştir. Sonuçta 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün, dendritik hücrelerin tolerojenik fenotip ve işlev kazanmasını sağladığı düşünülmektedir<sup>140,172</sup> (Şekil 12).



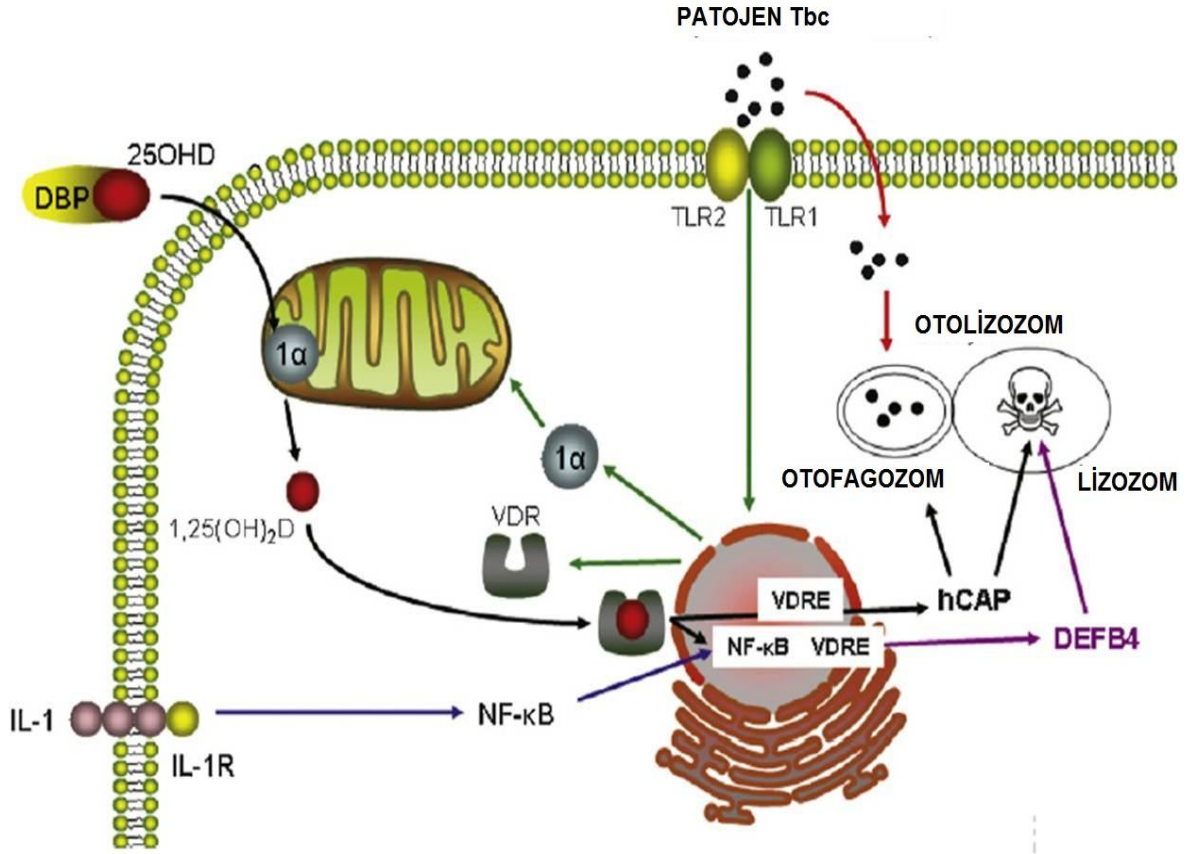
Şekil 12. D vitamininin immünolojik işlevleri<sup>178</sup>

### Antimikrobiyal Peptidler:

Organizmanın enfeksiyöz ajanlara ve çevresel tehlike sinyallerine efektif olarak cevabında doğal immünite önemli rol oynamaktadır<sup>179</sup>. Vücutta birçok görevi olan antimikrobiyal peptidler doğal immün cevabın vazgeçilmez parçasıdır<sup>173,179</sup>. Antimikrobiyal peptidler moleküler kompozisyonları, konformasyonel ve aminoasit yapılarına göre 4 ana gruba ayrılmaktadır; disülfid bağları olmayan düz  $\alpha$ -helikal yapısı olanlar (katelisinidin), disülfid köprüleri ile stabilize edilmiş  $\beta$ -yaprak yapısı olanlar ( $\alpha$  ve  $\beta$  defensinler), arginin, histidin, glisin ve triptofandan zengin aminoasit yapısına sahip olanlar (indolisidin) ve disülfid bağlı loop-yapısı olanlar (baktenesin). Antimikrobiyal peptidlerin biyolojik etkileri üç boyutlu yapılarına bağlıdır<sup>180,181</sup>. İnsan majör defans proteinleri defensin ve katelisinidinlerdir. Klasik defensin molekülleri

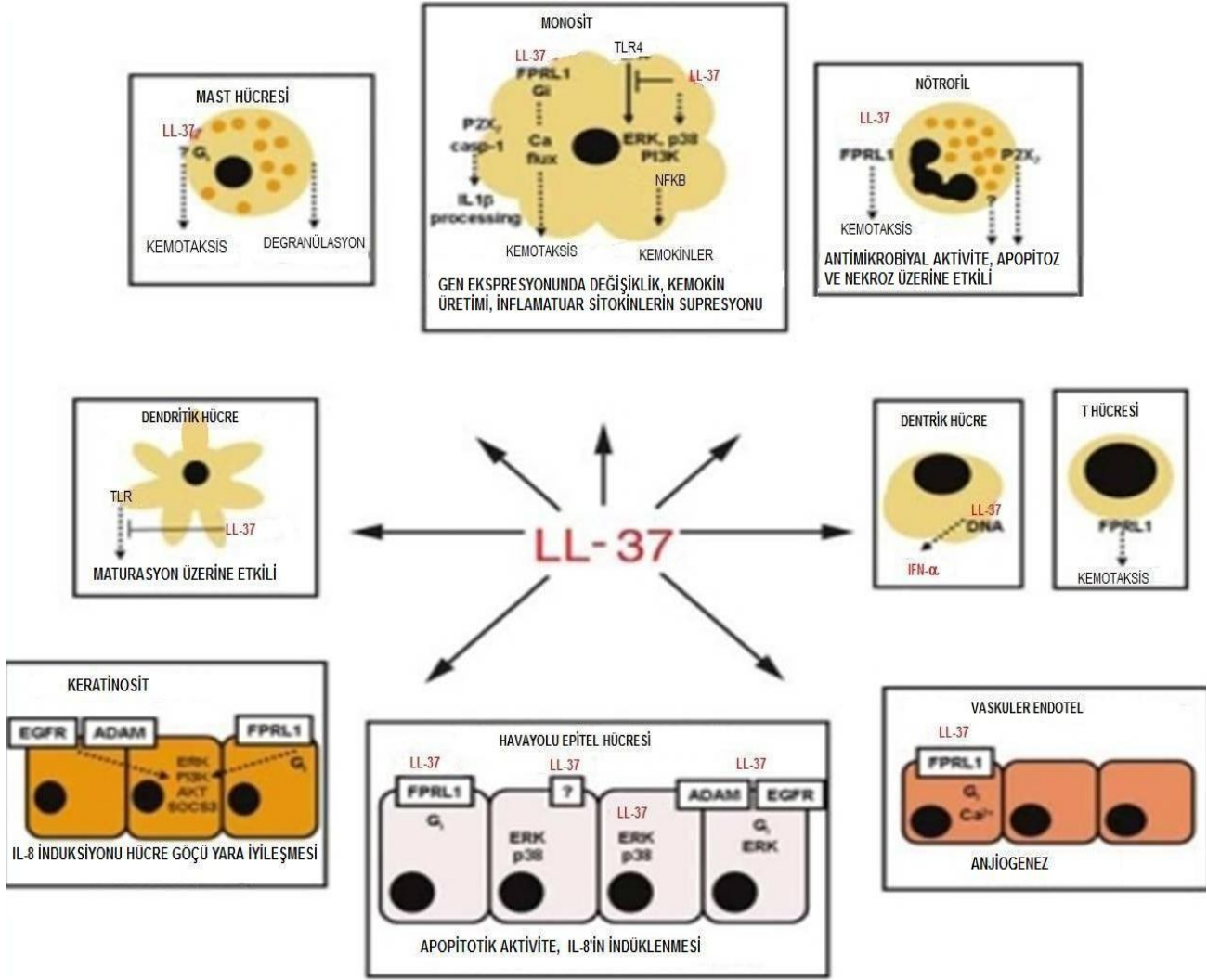
argininden zengin katyonik peptidler olup 29-45 aminoasitten oluşmakta,  $\alpha$  ve  $\beta$  defensin olarak ikiye ayrılmaktadır. Defensinler nötrofillerde, doku makrofajlarında, ince bağırsak epitel hücrelerinde, keratinositlerde ve kardiyomiyositlerde eksprese edilmekte ve inflamatuvar uyarı ile ekspresyonları artmaktadır.  $\alpha$  defensinler klasik olarak nötrofillerde bulunmaktadır.  $\alpha$  ve  $\beta$  defensinler nonspesifik olarak albumin,  $\alpha 2$  mikroglobulin gibi yüksek moleküler ağırlıklı proteinlere bağlanarak plazmada taşınırlar<sup>182</sup>.  $\alpha$ -helikal yapısı olan katelisinidin hCAP-18 (aynı zamanda LL-37 olarak da bilinmektedir) en çok araştırılan katelisinidin olmuştur. Katelisinidinler myeloid prekürsörlerde, nötrofillerde, alveolar makrofajlarda, epitelyal hücrelerde ve keratinositlerde gösterilmiştir<sup>183</sup>. İnaktif propeptidler olarak spesifik granüllerde depolanmakta ve enfeksiyöz ya da inflamatuvar uyarı sonrasında aktif hale gelmektedirler. 37 aminoasitlik katyonik C-terminal bölgesi LL-37, bakteri membranını tahrip ederek mikrobiyal öldürmeyi sağlar ve geniş antimikrobiyal aktiviteden sorumlu bölgesidir. Katelisinidinler ve defensinler birlikte doğal immün cevabı düzenlemede sinerjistik etki göstermektedir<sup>14</sup>.

Katelisinidinlerin sadece bakteri hücre duvarını tahrip ederek antimikrobiyal etkinlik göstermedikleri, ayrıca 1,25(OH)<sub>2</sub>D aracılığıyla sentezlenen hCAP-18'in makrofaj otofajisinde de rol oynadığı gösterilmiştir. Toll benzeri reseptörlerle (TLR) tanınan patojen (örneğin tüberküloz basili) monosit ve makrofajlarda fagositoza uğrar. TLR 1-2aktivasyonu ile VDR ve 1- $\alpha$  hidroksilaz ekspresyonu uyarılır ve VDBP ile taşınan D vitamini monosit ve makrofajlara iletdikten sonra intrakrin olarak aktif D vitamini sentezlenir. Aktif D vitamini VDR'e bağlanarak katelisinidin gibi hedef genlerin transkripsiyonu sağlanır. Hedef gen olan katelisinidin gen promoter bölgesi vitamin D cevap elementi (VDRE) içermektedir<sup>180</sup>. Antimikrobiyal protein  $\beta$ -defensin de VDRE gen promoter bölgesi içermekle birlikte transkripsiyonel aktivasyonu için NF-kB ve IL-1 gibi kostimülasyonlara ihtiyaç duymaktadır. Katelisinidin indüksiyonu ile otofagozom oluşumu sağlanırken, katelisinidin ve defensin birlikte otolizozom meydana getirerek bakteri ölümünü gerçekleştirmektedir<sup>173</sup> (Şekil 13). D vitamininin antimikrobiyal peptidlerin sentezini indükleyerek doğal immüniteyi desteklediği ve LL-37 ekspresyonunun düzenlenmesinde D vitaminin önemli rolü olduğu ileri sürülmektedir<sup>180</sup>.



Şekil 13. Monosit ve makrofajlarda, D vitamini ile doğal immün cevabın düzenlenmesi<sup>173</sup>. IL-1R: IL-1 reseptörü, VDRE: vitamin D cevaplı element, hcap: katelisidin, DEFB4: defensin beta-4, NF-kB: nükleer faktör kappa B, DBP: vitamin D bağlayıcı protein, TLR1 ve 2: Toll benzeri reseptör 1 ve 2.

Antimikrobiyal peptidlerin başka birçok görevleri vardır; anjiogenezis, kemotaktik işlevler, sitokin üretimi, histamin salınımı, yara iyileşmesi, lipopolisakkarit (LPS) bağlayıcı özellikleri ve diğer immünomodilatör aktiviteleri antimikrobiyal etkinliğini ve adaptif immün sistemin uygun şekilde düzenlenmesini sağlamaktadır<sup>180,182</sup> (Şekil 14.).



Şekil 14. İnsan katelisinin LL-37'nin vücuttaki çeşitli işlevleri<sup>180</sup>

Katelisinin düzeyini belirlemede D vitamini dışındaki diğer faktörlerin de rol oynadığı bilinmektedir. Vitamin D-VDR sistemindeki gen ekspresyonu sadece VDR'ünün hedef DNA'ya bağlanmasıyla olmamaktadır. Ko-aktivatör ve ko-repressör olarak rol oynayan düzenleyici küçük moleküller katelisinin düzeyini belirlemektedir<sup>184</sup>. Ayrıca D vitamini reseptöründen bağımsız bir yolak olan endoplazmik retikulum stres sinyal yolağı katelisinin düzeyini belirlemektedir<sup>185</sup>. Mikrobiyal ve inflamatuvar uyarıların katelisinin biyosentezini indüklediği gözlenmiştir. IL-4, IL-10 ve IL-13'ün, katelisinin gen ekspresyonunu inhibe eden Bcl-3 transkripsiyonel düzenleyici molekülünü indüklediği dolayısıyla katelisinin sentezini inhibe ettiği saptanmıştır<sup>186,187</sup>.

Th2 sitokinlerin alerjik bireylerde epitel antimikrobiyal aktivitesini azalttığı görüşünün tersini savunan çalışmalar da mevcuttur. Zuyderduyn ve ark'nın çalışmasında, ortamda bakteriyel veya proinflamatuvar uyarı olmadığında mukosilyer diferansiyasyon sırasında IL-4 ve IL-13 maruziyetinin bronş epitel hücrelerinin antimikrobiyal peptid (LL-37 ve defensin beta-2) ekspresyonunu ve aktivitesini arttırdığını tesbit etmişlerdir. Yorum olarak şu şekilde katkıda bulunmuşlardır; tek başına Th2 sitokinlerin varlığında diferansiyasyon antimikrobiyal peptid ekspresyonunun artışı ile sonuçlanırken, bakteriyel ve diğer proinflamatuvar uyarıların varlığında antimikrobiyal peptid ekspresyonunun engellenebileceğini vurgulamışlardır<sup>188</sup>.

Edfelt ve ark'nın çalışmasında, insan monositlerinde TLR ile indüklenen D vitamini bağımlı antimikrobiyal yolağın T hücre sitokinleri tarafından nasıl etkilendiğini araştırmışlardır. Katelisidin ve defensin-beta 4'ün T hücre sitokinleri ile farklı şekilde etkilendiğini saptamışlardır; IFN- $\gamma$  ile indüklenirken IL-4 ile inhibe olduğunu gözlemlemişlerdir<sup>189</sup>.

Allerjik bireylerin akciğerinde D vitaminin antimikrobiyal peptidlerle olan ilişkisini gösteren bir çalışmada, alerjenle maruziyet sonrası bronkoalveolar lavaj sıvısında D vitamini metabolitlerinin salin ile maruziyete göre belirgin arttığı gösterilmiştir. D vitamininin artışının inflamasyonla ve katelisidin artışı ile korele olduğunu gözlemlemişlerdir. Liu ve ark. nın bu çalışmasında alerjen maruziyeti sonrası BAL'da katelisidin düzeyinin 7 kat arttığını saptamışlardır<sup>190</sup>.

Walker ve ark. nın yaptığı çalışmada, kord kanı D vitamini düzeyinin doğal immün cevap üzerine etkisine bakılmıştır. Çalışmaya alınan 23 yenidoğanın kord kanında 25(OH)D düzeyi ölçülmüş, insan monositleri kord kanı plazması ile kültüre konulmuş ve TLR2-TLR4 ile uyarıldıktan sonra PCR ile antimikrobiyal gen (katelisidin) ekspresyonuna bakılmıştır. D vitamini yetersiz plazma ile kültüre konulan monositlerden TLR ile indüklenen katelisidin ekspresyonu, D vitamini yeterli plazma ile kültüre konulan gruptan belirgin daha az saptanmıştır. D vitamini yetersiz plazmanın in-vitro olarak D vitamini ile desteği antimikrobiyal peptid gen ekspresyonunu arttırmıştır. Kord kanı D vitamini eksikliği, katelisidin üretimi üzerindeki etkisiyle monosit cevabını değiştirmiştir ve eksojen D vitamini verilmesi TLR ile indüklenen antimikrobiyal cevabı düzeltmiştir<sup>191</sup>.

## C-) D Vitamininin Adaptif Bağışıklık Sistemi Üzerindeki Etkileri

### B lenfositler:

D vitamininin, B lenfositlerin hafıza ve plazma B hücelerine diferansiyasyonunu ve antikor üretme kapasitesini azalttığı saptanmıştır<sup>176</sup> (Şekil 12)

### T lenfositler:

D vitamininin T lenfosit işlevlerini düzenlediği; Th1 ve Th17 hücreleri inhibe ettiği saptanmıştır. İn vitro çalışmalarda, kalsitriolün T hücre proliferasyonunu, Th1 sitokinlerden interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) ve IL-2 yapımını inhibe ettiği gösterilmiştir<sup>147,172</sup>. D vitamininin Th<sub>2</sub> sitokinler olan IL-4, IL-5 ve IL-13 yapımına etkisi ise tartışmalıdır.

Th<sub>2</sub> cevabı geliştirdiğini gösteren çalışmaların yanı sıra Th<sub>2</sub> cevabı arttırmadığını gösteren çalışmalar da vardır; Pichler ve ark. D vitamininin kord kanı CD4+ ve CD8+ hücrelerinde sadece IL-12 aracılı IFN- $\gamma$  üretimini değil (Th1 tip), ayrıca IL-4 ve IL-13 (Th2 tip) ekspresyonunu da inhibe ettiğini göstermişlerdir. Prenatal dönemdeki naif T hücrelerin D vitaminine cevabının postnatal dönemdeki matür T hücrelerin cevabından farklı olabileceğini vurgulamışlardır<sup>192</sup>. İn vitro çalışmalarda D vitamininin dozunun ve verilme zamanının Th<sub>2</sub> cevaba etkisini belirlemede önemli olabileceği ileri sürülmektedir<sup>176,177</sup> (Şekil 12).

### Düzenleyici T Lenfositler:

D vitamininin, dendritik hücrelerde MHC class II ve ko-stimülatör moleküllerin (CD40, CD80 ve CD86) yüzey ekspresyonunu azalttığı saptanmıştır. Bu şekilde, dendritik hücrelerin FoxP3+ eksprese eden ve IL-10 salgılayan regülatör T hücreleri indüklediği düşünülmektedir<sup>176</sup>. D vitamininin dendritik hücreler üzerinden etkisinin dışında direkt olarak CD4+T hücrelerine etki ederek IL-10 sekrete eden CD4+Treg hücre popülasyonunu arttırdığı saptanmıştır<sup>178</sup> (Şekil 12).

Umbilikal kord plasma 25(OH)D konsantrasyonunun yenidoğanın immün hücreleri üzerindeki etkisini araştıran Chi ve ark.nın yaptığı çalışmada, LPS uyarımı sonrası umbilikal kord mononükleer hücrelerden IFN- $\gamma$  salınımının umbilikal kord 25(OH)D düzeyi ile zayıf pozitif ilişkili olduğunu göstermişlerdir. CD25+FOXP3 T hücre sayısı ile umbilikal kord 25(OH)D düzeyinin negatif ilişkili olduğunu ve uterus



içindeki yaşamda D vitamini düzeyinin hayatın erken dönemdeki immün regülasyonda önemli olabileceğini vurgulamışlardır<sup>193</sup>.

Astımlı çocuklarda D vitamini eksikliğinin T hücreleri üzerine etkilerini araştıran vaka kontrollü bir çalışmada sadece %15.38 vakada D vitamini düzeyi yeterli (>30 ng/mL) olarak tesbit edilmiştir<sup>194</sup>. Th1/Th2 oranı D vitamini düzeyi ile belirgin pozitif korelasyon göstermiştir ( $r=0,698$ ,  $p=0,0001$ ). Serum IL-17 ve D vitamini düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon tesbit edilmiştir ( $r= -0,617$ ,  $p=0,001$ ). Bu çalışmada D vitamini düzeyi ile CD25+FOXP3+ Treg hücreler arasında anlamlı bir pozitif korelasyon saptanmıştır ( $r=0,368$ ,  $p=0,021$ ).

Literatürde D vitamininin Th1 immün sistem üzerindeki inhibitör etkisi net iken, Th2 immün sistem üzerindeki etkisi net değildir. Çalışmalar arasındaki bu farklı sonuçların nedeninin D vitaminine maruziyet zamanının ve bireyin D vitamini durumunun (düşük doz D vitamini alımı ya da yüksek doz destek tedavisi) farklı olduğu düşünülmektedir<sup>6,192</sup>.

## **D Vitamini ve Enfeksiyon Hastalıkları ile İlişkisi**

Tüm dünyada enfeksiyonlar çocuklarda en sık morbidite ve mortalite nedenidir. Çocuklarda yetersiz D vitamini düzeyi ile solunum yolu enfeksiyonları arasında ilişkiyi gösteren çok çeşitli çalışmalar yapılmıştır<sup>195</sup>. Wayse ve ark. akut alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) ile hastaneye başvuran çocukları araştırmış, D vitamini eksikliğinin ağır ASYE için risk faktörü olduğunu tesbit etmişlerdir<sup>196</sup>. Bir çalışmada yenidoğanlarda akut ASYE ile D vitamini eksikliği arasındaki ilişki araştırılmış ve akut ASYE olan yenidoğanların serum 25(OH)D düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır<sup>197</sup>.

Ginde ve ark'nın yaptığı geniş çaplı NHANES 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 düzeyleri <25 nmol/L ile üst solunum yolu enfeksiyonu arasındaki ilişki astımlılarda (OR: 5,67) astımı olmayanlara (OR: 1,24) göre daha güçlü bulunmuştur<sup>198</sup>.

Viral enfeksiyonların insidansı, özellikle çocukluk yaş grubunda, ciltte D vitamini sentezinin doğal olarak yetersiz olduğu kış aylarında tipik olarak artmaktadır<sup>199</sup>. Birçok çalışmada yeterli D vitamini düzeyinin üst ve alt solunum yolu

enfeksiyonlarından koruyucu rolü olduğu gösterilmiştir<sup>13</sup>. Jartti ve ark.nın çalışmasında D vitamini eksikliği artmış üst solunum yolu enfeksiyon riski ve viral koenfeksiyon ile ilişkili bulunmuştur<sup>200</sup>. Prospektif bir doğum kohort çalışmasında, doğumda D vitamini eksikliği olan çocukların hayatın ilk bir yılında RSV enfeksiyon gelişim riskinin arttığı saptanmıştır<sup>201</sup>.

Sık solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda D vitamini desteğinin 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<sup>202</sup>.

Camargo ve ark. nın yaptığı doğum kohort çalışmasında, kord kanı 25(OH)D düzeyi ile ileride respiratuar enfeksiyon ve hışıltı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Kohortun %20'sinin kord kanı 25(OH)D düzeyi 25 nmol/L'nin altında (eksiklik) ve toplamda %73'ünün 25(OH)D düzeyi 75 nmol/L'nin altında (yetersizlik) tesbit edilmiştir. Kord kanı 25(OH)D düzeyiyle 15. ay, 3. ve 5. yaştaki hışıltı riski arasında istatistiksel olarak anlamlı ters ilişki bulunmuştur. Kord kanı 25(OH)D düzeyi ile 3 aylıkken respiratuar enfeksiyon riski arasında ters ilişki tesbit edilmiş ve 25(OH)D düzeyi 25 nmol/L'nin altında olanlarda 75 nmol/L'nin üzerinde olanlara göre bu risk 2 kat daha fazla gözlenmiştir. Takipte hastaların kord kanı 25(OH)D düzeyi ile katelisinin (hCAP-18) arasında anlamlı pozitif korelasyon ( $p=0,002$ ) tesbit edilmiştir<sup>203</sup>.

Katelisinin, doğal immün sistemde önemli rolü olan antibakteriyel ve antiviral bir peptittir. D vitamini aracılı otofajide katelisinin mediatör olarak görev almaktadır. Kemotaktik işlevleri, lipopolisakkarit (LPS) bağlayıcı özellikleri ve immünomodülatör aktiviteleri antimikrobiyal etkinliğinin optimum şekilde düzenlenmesini sağlamaktadır<sup>13</sup>.

Jeng ve ark'nın çalışmasında, yoğun bakımda yatan kritik hastalığı olan erişkinlerde plazma 25(OH)D vitamini ve katelisinin (LL-37) düzeyleri sağlıklı kontrollere göre belirgin olarak düşük saptanmıştır. Ayrıca 25(OH)D vitamini düzeyi ile LL-37 arasında belirgin pozitif korelasyon saptanmıştır. Sistemik LL-37 düzeyinin D vitamini ile düzenlenebileceğini ve sepsisli hastalarda optimum D vitamini düzeyinin doğal immünite için gerekliliğini vurgulamışlardır<sup>204</sup>.

D vitamini yetersizliği ve enfeksiyöz hastalıklara yatkınlık arasındaki ilişkinin en çok irdelendiği grup tüberkülozlu (tbc) hastalardır. D vitamininin makrofaj

fagositozunu arttırdığı ve antimikrobiyal peptid katelisininin üretimini artırarak tbc basilini öldürdüğü gösterilmiştir<sup>13</sup>. Birçok çalışmada serum 25(OH)D düzeylerinde düşüklük ile tbc enfeksiyonuna yatkınlık ve hastalığın ağırlığı arasında kuvvetli ilişki gösterilmiştir<sup>205</sup>. Yapılan bir çalışmada, tbc hastalarına 6 haftalık standart tbc tedavisine ek olarak D vitamini veya plasebo verilmiş, D vitamini tedavisi alan grupta, mikrobiyolojik ve radyolojik düzelme plasebo grubuna göre daha yüksek oranda tespit edilmiştir<sup>206</sup>.

## **D Vitamini ve Allerjik Hastalıklar**

1930'lu yıllardan beri pek çok ülkede infantlara rutin D vitamini desteği yapılmakta ve/veya pek çok temel besin ürününde D vitamini takviyesi bulunmaktadır. Buna rağmen D vitamini eksikliği yaygındır<sup>166</sup>. Son otuz yıldır allerjik hastalıklar prevalansında da artış gözlenmektedir. 20. ve 21. yüzyıllarda Yaşam koşullarında gözlenen önemli değişikliklerle birlikte D vitamini ve allerji arasında bir ilişki var mı sorusu gündeme gelmiştir<sup>207,208</sup>.

Gebelik sırasında D vitamini alan annelerin çocuklarında astım ve allerjik hastalıkların azaldığı ile ilgili çalışmalar vardır<sup>209,210</sup>. Camargo ve ark.'nın yaptığı çalışmada gebeliği sırasında yüksek doz D vitamini alan annelerin çocuklarında üç yaşta tekrarlayan hışıltı oranı daha az bulunmuştur<sup>210</sup>. Erkkola ve ark.'nın doğum kohort çalışmasına 1669 çocuk dahil edilmiş ve 5. yaşta astım, allerjik rinit ve egzema gelişimi izlenmiştir. Maternal diyet besin anketi düzenlenerek sorgulanmıştır. Maternal günlük ortalama D vitamini alımı  $6,5 \pm 3,8$  µg olarak bulunmuştur. Besinlerle D vitamini alımı ile astım ve allerjik rinit gelişimi arasında negatif ilişki saptanırken atopik egzema ile D vitamini arasında ilişki bulunmamıştır<sup>211</sup>.

Hyppönen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada D vitamini düzeyi ile IgE arasında lineer olmayan bir ilişki saptanmıştır. IgE düzeyi çok düşük olanlarda ve yüksek olanlarda D vitamini düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır. IgE ile D vitamini düzeyi arasında doğrusal olmayan bir ilişkiden bahsedilmiştir<sup>212</sup>.

D vitamininin anaflekside de rol oynayabileceği düşünülmektedir. ABD'nin kuzey bölgelerinde güney bölgesine göre anafeksi öyküsü nedeniyle daha yüksek oranda adrenalın otoenjektör kullanım oranı tesbit edilmiştir. Yüksek enlem bölgesinde yaşayanların güneş ışığına daha az maruz kalmaları ve bu nedenle D vitamini düzeylerinin düşük olmasını bu durumun nedeni olarak yorumlamışlardır<sup>213</sup>.

Th2 yanıtın ön planda olduğu atopik dermatitli hastalarda antimikrobiyal peptidlerin sentezi azalır, böylece cilt bakteriyel ve viral enfeksiyonlara duyarlı hale gelir<sup>214</sup>. Hata ve ark'nın yaptığı çalışmada, D vitamini desteğinin katelisinin düzeylerini artırarak atopik dermatit tedavisinde etkili olabileceği gösterilmiştir. 14 atopik dermatitli hasta ve 14 normal kontrol alınarak yapılan çalışmada, 21 gün boyunca verilen 4000 IU/gün D vitamini desteğinin atopik dermatitli hastalarda lezyonlu cilt bölgelerinde hCAP18 mRNA ekspresyonunu atopik dermatitli hastalardaki lezyonsuz cilt bölgelerine ve sağlıklı bireylerin ciltlerine göre anlamlı olarak arttırdığını saptamışlardır<sup>215</sup>.

Besin alerjisinin de D vitamini ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. D vitamini eksikliği sonucunda immün tolerans baskılanması, gastrointestinal sistemde yüksek antijenik maruziyet ve enfeksiyonlara yatkınlıkta artış, barsak geçirgenliğinde artış gibi nedenlerle besin alerjisi gelişiminde etkili olabileceği savunulmaktadır<sup>216</sup>. Allen ve ark'nın Avustralya'dan yaptığı çalışmasında, 5276 infanta önce besin prik testi sonra da besin provokasyon testleri yapılmıştır. 577 infanttın (344'ünde besin provokasyon pozitif, 74'ü besin alerjilerine duyarlı fakat besin provokasyonları negatif ve 159'unun hem cilt prik testi hem de besin provokasyon testi negatif) kan örneği alınabilmiştir. D vitamini düzeyi 50 nmol/L'nin altında (yetersizlik) olanların D vitamini düzeyi yeterli olanlara göre daha çok yer fıstığı ve/veya yumurta alerjisi olduğunu tesbit etmişlerdir. Ayrıca D vitamini yetersiz olan infantların D vitamini yeterli olanlara göre daha fazla besinle (2 veya daha fazla besin) alerjisi olduğu saptanmıştır<sup>217</sup>.

Sharief ve ark'nın çalışmasında, 2005-2006 NHANES populasyonunda serum D vitamini düzeyi ile alerjik duyarlanma arasındaki ilişkiye bakılmıştır. D vitamini eksikliği olan çocuk ve adölesanlarda daha fazla allerjenle duyarlanmanın olduğunu gözlemlemişlerdir. Serum 25(OH)D düzeyinin 15ng/mL altında olması yer fıstığı, yabancı ot ve meşe poleni alerjisi ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmalarda, D vitamini eksikliğinin erken şekilde düzeltilmesinin mukozal immüniyeti, sağlıklı mikrobiyal ekolojii ve alerjen toleransını artırıp çocuklardaki besin alerjisi epidemisini düzelteceği savunulmaktadır<sup>218</sup>.

D vitamininin alerji ve astıma neden olduğunu gösteren karşıt görüşte çalışmalar da vardır. Birçok doğum kohort çalışmasında infantil dönemde D vitamini takviyesi ile ileri dönemde alerji ve astım gelişimi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Finlandiya doğum kohort çalışmasında ilk bir yaşta 2000 IU/gün D vitamini kullanımının 31 yaşında alerjik rinit ve atopide artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bu

çalışmada annenin ve çocukların ilk bir yaşta ve daha sonraki dönemde serum D vitamini düzeyleri belli değildir<sup>219</sup>. İngiltere doğum kohort çalışmasında gebelikte serum D vitamini düzeyleri 30 ng/mL'nin üzerinde olan annelerin çocuklarında 9. ayda egzema ve 9. yılda astım riskinde artış olduğu saptanmıştır. Ancak bu çalışmada 9 yıllık takipte hastaların yalnızca % 40'ı çalışmayı tamamlamıştır ve çocukların D vitamini düzeyleri hakkında bilgi yoktur<sup>220</sup>.

Bu sonuçlar optimum D vitamini düzeyleri için verilme zamanı, süre ve dozun allerjik hastalık gelişimde önemli olabileceğini göstermektedir.

## **D Vitamini ve İnflamasyon**

İnflamasyon astımın temel komponenti olup, glukokortikoidler (GC) anti-inflamatuar özelliklerinden dolayı astım tedavisinde kullanılır. D vitamininin birçok dokuda olduğu gibi akciğer dokusunda da anti-inflamatuar etkinlik gösterdiği düşünülmektedir<sup>6</sup>.

Banarjee ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, akut astım atağındaki inflamasyonu taklit eder şekilde insan hava yolu düz kas hücreleri TNF- $\alpha$  ve/veya IFN- $\gamma$  ile tedavi edilip, öncesinde kalsitriol ve/veya glukokortikoid flutikazon eklenmiş ve RANTES ve IP-10 düzeyleri ölçülmüştür. TNF- $\alpha$  ile tedavi edilmiş hücrelerde kalsitriol, RANTES (eozinofil, monosit ve T hücrelerini çeken proinflamatuvar molekül) ve IP-10 (aktive T hücrelerini, NK ve mast hücrelerini çeken proinflamatuvar mediatör) sekresyonunu doz bağımlı şekilde azaltmıştır. TNF- $\alpha$ /IFN- $\gamma$  ile tedavi edilen hücrelerde flutikazon veya kalsitriol tek başına RANTES sekresyonunu parsiyel olarak inhibe ederken, flutikazon ve kalsitriolün kombine kullanılması ekstra inhibisyon sağlamıştır. Bu sonuçlar gösteriyor ki D vitamini, insan hava yolu düz kasında kemokin ekspresyonunu azaltmaktadır ve steroid dirençli astımlılarda yararlı etkileri vardır<sup>221</sup>.

McGlade ve ark.'nın hayvan çalışmasında, farelerin intraperitoneal duyarlandırılmasından önce verilen UVB ışınlarının (eritem oluşturacak tek doz) hava yolunda alerjenlere verilen hücrel inflamatuvar cevabı ve bronş aşırı cevaplılığını azalttığını göstermişlerdir. D vitamini dozunun ve verilme zamanının farklı etkiler doğurabileceği çalışmalarda vurgulanmaktadır<sup>222</sup>.

Kronik obstruktif akciğer hastalığı modeli oluşturulan hayvan çalışmasında, VDR'ü olmayan dolayısıyla D vitamini etkisi azalan farelerde vahşi tip farelere göre

artmış akciğer inflamasyonu gözlenmiş ve bronkoalveolar lavaj sıvılarında daha fazla nötrofil görülmüş ve aktive B hücrelerinden artmış NF-κB salınımı gözlenmiştir<sup>223</sup>.

Diğer bir çalışmada, RSV ile enfekte edilerek inflamasyon oluşturulan hava yolu epitel hücreleri enfekte olmadan önce D vitamini ile tedavi edildiğinde doz bağımlı şekilde aktive B hücrelerinde NF-κB'nin inhibisyonunun arttığı görülmüştür. Sonuçta akciğerde viral enfeksiyonlarla oluşturulan inflamasyonu D vitamini azaltabiliyorsa, hızlı inflamasyon artışı ile seyreden akut astım alevlenmelerini de potansiyel olarak engelleyebileceği düşünülmüştür<sup>224</sup>.

Topilski ve ark'nın oluşturdukları deneysel Th2 modelinde, ovoalbumin duyarlı astımlı farelerde D vitamininin rolünü araştırmışlardır. Duyarlı hale gelmiş farelerde ovoalbumin inhalasyonu bronkoalveolar lavaj sıvısında eozinofil ve lenfositleri indüklemiş, antijenle uyarımın birinci gününden itibaren 1,25(OH)D verilen grupta bronkoalveolar lavajda antijenle indüklenen eozinofil göçü ve IL-4 düzeyi D vitamini verilmeyen gruba göre belirgin azalmıştır. Fareler ovoalbumin ile duyarlandıktan 2 hafta sonra 1,25(OH)D verilmesiyle de benzer sonuçlar alınmıştır. Bu sonuçlar gösteriyor ki; duyarlanmanın başında veya CD4+ hücrelerin TH2 hücrelere doğru dönüştüğü sırada verilen 1,25(OH)D hava yolu inflamasyonunu ve bronkoalveolar lavajda (BAL) IL-4 düzeyini belirgin olarak azaltmaktadır<sup>225</sup>.

Pulmoner eozinofilik inflamasyon oluşturulan hayvan deney modelinde, D vitamini desteğinin sitokin ekspresyon profilini, IgE düzeylerini ve alerjik duyarlanma sırasında havayolu eozinofilik paternini değiştirdiği gözlenmiştir. Bu da D vitamini aksının alerji ve astım gelişiminde etkili olabileceğini düşündürmektedir<sup>143</sup>.

Chalmers ve ark. nın bronşektazili hastalarda yaptığı bir çalışmada, %50 hastada D vitamini eksikliği ve %43 hastada D vitamini yetersizliği saptanmıştır. D vitamini eksikliği olan hastaların daha fazla pseudomonas ile bakteriyel kolonizasyonu, daha düşük FEV1 düzeyleri, daha yüksek balgam inflamatuvar belirteçleri gösterdiği ve daha sık pulmoner atak geçirdiği gözlenmiştir. D vitamini eksikliği olan hastaların balgamlarında daha yüksek VDBP düzeyi tesbit edilmiş ve balgam VDBP düzeyi ile balgam myeloperoksidaz, elastaz, IL-8 ve IL-1β düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır<sup>226</sup>.

## D Vitamini ve Yeniden Yapılanma

Bronşial düz kas hücrelerinin hava yolu yeniden yapılanmasındaki önemi bilinmektedir. Kalsitriol, akciğer bronş düz kas hücrelerinde RANTES gibi sitokinlerin sentez ve salınımını inhibe ederek inflamasyonu azaltırken, MMP-9, MMP-33 (ADAM33), PDGF ekspresyonunu inhibe ederek bronş düz kas hücre proliferasyonunu ve yeniden yapılanmayı engeller<sup>15</sup>. 1,25(OH)D, anormal doku değişikliğini düzeltir; hava yolu düz kas hücrelerinde VDR-düzenleyici genler (aynı zamanda astımın ağının bir parçasıdır) olan VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü), IL-6 ve FN1'i (fibronektin, ekstraselüler matriks depolanmasını artırır) inhibe ederek yeniden yapılanmayı azaltır<sup>227</sup>.

Hücre siklusunu yavaşlatmak, hücreye DNA hasarını tamir etmek için daha çok zaman sağlar böylece daha organize bir rejenerasyon gerçekleşir. Astımlı ve sağlıklı bireylerin hava yolu düz kas hücreleri 1,25(OH)D ile tedavi edildikten sonra PDGF ve/veya trombin (her ikisi de hücre proliferasyonunu sağlar) ile uyarıldığında; 1,25(OH)D'in hücreleri G0/G1 fazında durdurarak proliferasyonu azalttığı gözlenmiştir. Böylece astımlılarda hava yolu remodellinginde vitamin D'nin önemli bir tedavi şeklini oluşturacağı hipotezini desteklemiştir<sup>228</sup>.

Diğer bir hayvan model çalışmasında, vahşi tip farelere göre VDR olmayan farelerin akciğerlerinde daha yüksek düzeyde pulmoner nötrofiller, matriks metalloproteinaz 2, matriks metalloproteinaz 9 ve matriks metalloproteinaz 12 (ekstraselüler matriks depolanmasını artırır) tesbit edilmiştir. VDR'ü olmayan farelerin hava yolu dokusunda artmış kollajen depolanması gözlenmiştir. Tüm bu çalışmalar 1,25(OH)D'in akciğer dokusunda remodellingi azalttığını göstermektedir<sup>223</sup>.

Gupta ve ark. astımlı çocuklarda serum D vitamini düzeyi ile hastalık şiddeti ve hava yolunun yeniden yapılanması arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Hava yolu inflamasyonunu ve yeniden yapılanmasını değerlendirmek üzere bronkoskopi yapılmış ve biyopsi alınmıştır. Ağır tedaviye dirençli astımlılarda serum D vitamini düzeyi ortalaması 28 nmol/L olup, orta persistan astımlılarda 42,5 nmol/L olarak bulunmuştur. Hava yolu düz kas kitlesi ile 25(OH)D3 düzeyleri arasında ters ilişki tesbit edilmiştir. Ağır astımlılarda düşük D vitamini düzeyleri artmış hava yolu düz kas kitlesi, azalmış akciğer fonksiyonu ve bozulmuş astım kontrolü ile ilişkili bulunmuştur.

Bu sonuç, D vitamininin ağır astımlılarda hava yolunun yeniden yapılanmasında önemli bir tedavi şekli oluşturacağını düşündürmektedir<sup>229</sup>.

## **D Vitamininin Akciğer Gelişimi ve Fonksiyonları Üzerindeki Etkileri**

Akciğer gelişimi uterus içinde başlar ve doğumdan sonra birkaç yıl devam eder. Memeli akciğer gelişimi 5 ayrı anatomik fazda gerçekleşmektedir. Embriyonik (4-7 hafta), pseudoglanduler (7-17 hafta), kanaliküler (17-26 hafta), sakküler (27-36 hafta) ve alveolar faz (36 hafta-2 yıl). Hayvan çalışmaları akciğer maturasyonunda vitamin D'nin sakküler ve alveolar fazda çok etkili olduğunu göstermektedir<sup>230</sup>. D vitamini eksikliği olan preterm infantlarda görülen solunum sıkıntısı bu verileri destekler tarzdadır<sup>231</sup>. Yapılan çalışmalarda, tip 2 alveolar hücrelerin D vitamini için hedef hücreler olduğu saptanmış ve maternal D vitamininin akciğer maturasyonunda ve sürfaktan sentezindeki önemi gösterilmiştir<sup>232</sup>. Hansdottir ve ark. akciğer epitelyal hücrelerinin yüksek oranda 1 $\alpha$ -hidroksilaz eksprese ettiğini böylece lokal olarak akciğer epitel hücrelerinde 25(OH)D'nin aktif formu olan 1,25(OH)D'e çevrildiğini göstermişlerdir<sup>149</sup>.

Tip 2 pnömosit ve sürfaktan üretimi üzerine etkilerinin yanında D vitamininin ayrıca akciğer büyümesi ve gelişimi üzerine de etkili olduğu saptanmıştır. Zosky ve ark.'nın yaptığı çalışmada, fare modelinde akciğer fonksiyonlarında D vitamininin direkt rolü araştırılmıştır. Dişi farelere standart D vitamini eksik yada D vitamini yeterli diyet verilmiştir. D vitamini eksik annelerden doğan bebek farelerin D vitamini yeterli annelerden doğan bebek farelere göre azalmış akciğer volümleri ve sınırda azalmış alveol sayıları tesbit edilmiştir<sup>233</sup>. Fetus gelişimi ve sonrasında gelişecek hastalıkların riskini kontrol eden spesifik gen ve genomik yolakların uterus içinde çevresel faktörlerin de etkisiyle epigenetik fetal programlanma ile indüklendiği düşünülmektedir<sup>234</sup>. Fetal orijin hipotezinde beslenme gibi çevresel faktörlerin dolayısıyla D vitamininin de etkili olabileceği düşünülmektedir<sup>235</sup>.

Gaultier ve ark.'nın yaptığı benzer bir çalışmada, diyetinde D vitamini eksikliği olan annelerden doğan 50 günlük bebek farelerde akciğer mekaniği araştırılmış ve diyetinde D vitamini desteği olan annelerden doğan bebek farelere göre diyetinde D vitamini eksikliği olan annelerden doğan bebek farelerde akciğer kompliyansı belirgin olarak azalmış bulunmuştur<sup>236</sup>.

Sakurai ve ark.'nın çalışmasında, fare modelinde fetustaki D vitamininin alveolar epitelyal-mezenkimal interaksyonu etkilediği ve lipofibroblastları inhibe ettiği



gösterilmiştir<sup>237</sup>. Bosse ve ark. insan bronş düz kas hücreleri 1,25(OH)D ile uyarıldıktan sonra morfogenezde, hücre büyümesinde ve sağ kalımında rol alan gen yolaklarının indüklendiğini saptamışlardır<sup>227</sup>. Damera ve ark. ise bronş düz kasının proliferasyonunun ve hipertrofinin D vitamini ile kontrol edildiğini tesbit etmişlerdir. İnsan hava yolu düz kas hücreleri kalsitriol, deksametazon veya kontrol noktası kinaz 1 (Chck1) inhibitörü varlığında platelet kökenli büyüme faktörüne (PDGF) maruz bırakılmıştır. PDGF ile indüklenen hava yolu düz kas DNA sentezini kalsitriolün inhibe ettiğini fakat deksametazon inhibe etmediğini tesbit etmişlerdir. Bu etki, hava yolu düz kas hücrelerinin apoptozisi ilişkili olmayıp, VDR aracılı sitokrom CYP24A1 ekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur. Kalsitriolün hem sağlıklı hem astımlı bireylerde PDGF ile indüklenen hava yolu düz kas hücre büyümesini belirgin düzeyde inhibe ettiğini, bunu da Chck 1'in fosforilasyonunu inhibe ederek yaptığını göstermişlerdir<sup>228</sup>.

Kesitsel çalışmalarda düşük D vitamini düzeylerinin azalmış akciğer fonksiyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. NHANES'in erişkinlerde yapılan kesitsel çalışmasında, D vitamini ile akciğer fonksiyonları arasında ilişki olduğu belirtilmiştir; serum 25(OH)D vitamini ile FEV1 ve FVC arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır<sup>238</sup>. Bu epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda gözlenen etkilerde D vitamininin gerçek etki mekanizması ile ilgili net bir bilgi yoktur.

## **Astım ve D Vitamini**

Astım patogenezinde D vitamininin rolünü araştıran çalışmalar son zamanlarda ilgi odağı olmuştur<sup>6,239,240</sup>. İskoçya'da yapılan doğum kohort çalışmasında annelerinde D vitamini alımı daha düşük olan bebeklerde beş yaşında tekrarlayan hışıltı riskinde artış bulunmuştur<sup>209</sup>. Boston'da yapılan benzer ikinci epidemiyolojik çalışmada da annenin gebelik boyunca aldığı D vitamini miktarının artışı, üç yaşında tekrarlayan hışıltı atağı riskinde azalma ile ilişkili bulunmuştur<sup>210</sup>. Bir diğer çalışmada besin ve takviyelerle alınan D vitamini alımı ile çocuklarda beş yaşındaki astım ve alerjik rinit gelişim riski arasında negatif bir ilişki saptanmıştır<sup>211</sup>. Bu çalışmalarda serum D vitamini düzeyi ölçülmemesi çalışmaların değerini kısıtlamaktadır.

D vitamini alımı ile astım arasında pozitif ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Hypponen'in yaptığı çalışmada süt çocukluğu döneminde yüksek doz (2000 IU/gün) D vitamini kullananlarda 31 yaşında atopi, alerjik rinit ve astım

görülme sıklığının arttığı gösterilmiş ancak bunun idameye göre daha yüksek doz kullanım ile ilgili olabileceği belirtilmiştir<sup>219</sup>. Bir diğer çalışmada ise gebelikte serum D vitamini düzeyleri yüksek olan annelerin çocuklarında 9. ayda egzema ve 9. yılda astım riskinde artış olduğu saptanmıştır. Ancak bu çalışmada 9 yıllık takipte hastaların yalnızca % 40'ı çalışmayı tamamlamıştır<sup>220</sup>.

Kord kanı 25(OH)D düzeyi ile yaşamın ileriki yıllarında respiratuar enfeksiyon, vizing ve astım gelişimi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmada 922 yenidoğan incelenmiş ve ortalama kord kanı 25(OH)D düzeyi 44 nmol/L bulunmuştur. Camargo ve ark.nın yaptığı bu çalışmada hastaların %89'u 5 yaşına kadar takip edilmiştir. Kord kanı 25(OH)D düzeyi ile 3. ayda respiratuar enfeksiyon geçirme riski ve 15. ay, 3. yaş, 5. yaşta vizing geçirme riski ile kord kanı 25(OH)D düzeyi arasında negatif ilişki saptanmıştır, ancak 5 yaşta astım gelişimi ile ilişki saptanmamıştır<sup>203</sup>.

Pike ve ark'nın çalışmasında; maternal D vitamini düzeyi ile çocuklarda 6. yaşta hışıltı, astım gelişimi, atopi ve akciğer fonksiyonları arasındaki ilişki incelenmiştir. Gebeliğin 34. haftasındaki serum 25-hidroksivitamin D düzeyi ölçülen 860 term bebeklerin 6. 12. 24. 36. ay ve 6. yaşta hışıltıları kaydedilmiştir. Hışıltı sınıflandırılması geçici veya persistan/geç olarak yapılmıştır. 6. yaşta spirometrik değerler kaydedilmiş ve atopi açısından cilt prik testi yapılmıştır. Maternal D vitamini düzeyi ile 6. yaştaki hışıltı veya astım arasında ilişki saptanmamıştır. Persistan/geç hışıltı atopi durumuna göre subgruplara ayrıldığında da maternal D vitamini ile hışıltı arasında ilişki saptanmamıştır, cilt prik testi pozitifliği ve akciğer fonksiyonları ile de korelasyon tesbit edilmemiştir<sup>241</sup>.

Searing ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada astımlı hastaların %47'sinde serum D vitamini düzeyi yetersiz olarak saptanmış, D vitamini düzeyi ile kullanılan steroid dozu, total IgE ve aeroallerjen cilt prik test pozitifliği sayısı arasında ters yönde ilişki olduğu, FEV1 ve FEV1/FVC arasında ise pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir<sup>242</sup>.

Gupta ve ark. astımlı çocuklarda serum D vitamini düzeyi ile hastalık şiddeti ve hava yolu remodellingi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Hava yolu inflamasyonunu ve remodellingi değerlendirmek üzere bronkoskopi yapılmış ve biyopsi alınmıştır. Ağır tedaviye dirençli astımlılarda serum D vitamini düzeyi ortalaması 28 nmol/L olup, orta persistan astımlılarda 42.5 nmol/L olarak bulunmuş, tüm hastalarda serum D vitamini düzeyi ile FEV1 ve FVC arasında pozitif korelasyon tesbit edilmiştir. Orta

persistan ve tedaviye dirençli ağır astımlılarda, 25(OH)D3 düzeyleri ile astım kontrol testi arasında pozitif, ataklar ve IKS kullanımı arasında negatif ilişki saptanmıştır<sup>229</sup>.

Costa Rica'dan yapılan diğer bir çalışmada, astımlı hastaların %28'inde D vitamini eksikliği olduğunu ve serum 25(OH)D düzeyinin total IgE ve periferik eozinofil sayısı ile ters ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Serum 25(OH)D düzeyindeki 10 ng/mL artışın total IgE'de 25 IU/mL ve periferik kan eozinofil sayısında 29/mm<sup>3</sup> azalma ile ilişkili olduğu tesbit edilmiştir. D vitamini düzeyinde görülen her log10'luk artışın antijen spesifik IgE ve cilt testi reaksiyonunda azalma, hastaneye başvuru ile bir önceki yıl hastaneye yatış oranında, anti-inflamatuar ilaç kullanımında ve bronşial hiperreaktivitede azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır<sup>243</sup>.

Astım ve D vitamini arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların kesitsel olması nedeniyle düşük D vitamini düzeyi mi astıma neden oluyor, yoksa astımlı hastaların hastalıklarının şiddetinden dolayı ev dışında daha az zaman geçirmelerinden dolayı mı D vitamini düzeyleri düşük sorusunun yanıtı çok net değildir.

## **D Vitamini ve Astım Atağı Gelişimi**

Astımlı bireylerde respiratuar enfeksiyonların hava yolu inflamasyonunu tetiklediği, astım alevlenme şiddetini arttırdığı ve normal bireylere göre daha ağır ve uzun süreli enfeksiyona sebep olduğu bilinmektedir. Viral respiratuar enfeksiyonlar, özellikle rinovirüsler astım ataklarının %50-85'i ile ilişkilidir<sup>41,43</sup>. Çocukluk çağında hışıltıya sebep olan rinovirüs enfeksiyonunun daha ileriki yıllarda astım gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çocukluk çağı viral enfeksiyonları ile astım arasındaki ilişki RSV enfeksiyonları için de gösterilmiştir<sup>244,245</sup>.

İmmün sistem üzerindeki olası etkileri aracılığıyla D vitamininin solunum yolu enfeksiyonlarını azaltarak hem astımın başlangıcı hem de ataklar üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir<sup>13</sup>.

NHANES verilerine göre serum 25(OH)D düzeylerinin 25 nmol/L'den düşük olması ile üst solunum yolu enfeksiyonu arasındaki ilişki astımlılarda (OR: 5,67) astımı olmayanlara (OR: 1,24) göre daha güçlü bulunmuştur<sup>198</sup>.

Serum D vitamini düzeyi ile ağır astım atakları arasındaki ilişkiyi irdeleyen bir çalışmaya 1024 hafif-orta persistan astımlı çocuk alınmıştır. Hastalar budesonide, nedokromil veya plasebo (ihtiyaç olduğunda  $\beta_2$  agonist) tedavisi için randomize edilmiş ve 4 yıl boyunca hastaneye veya acil servise başvuruları açısından takip

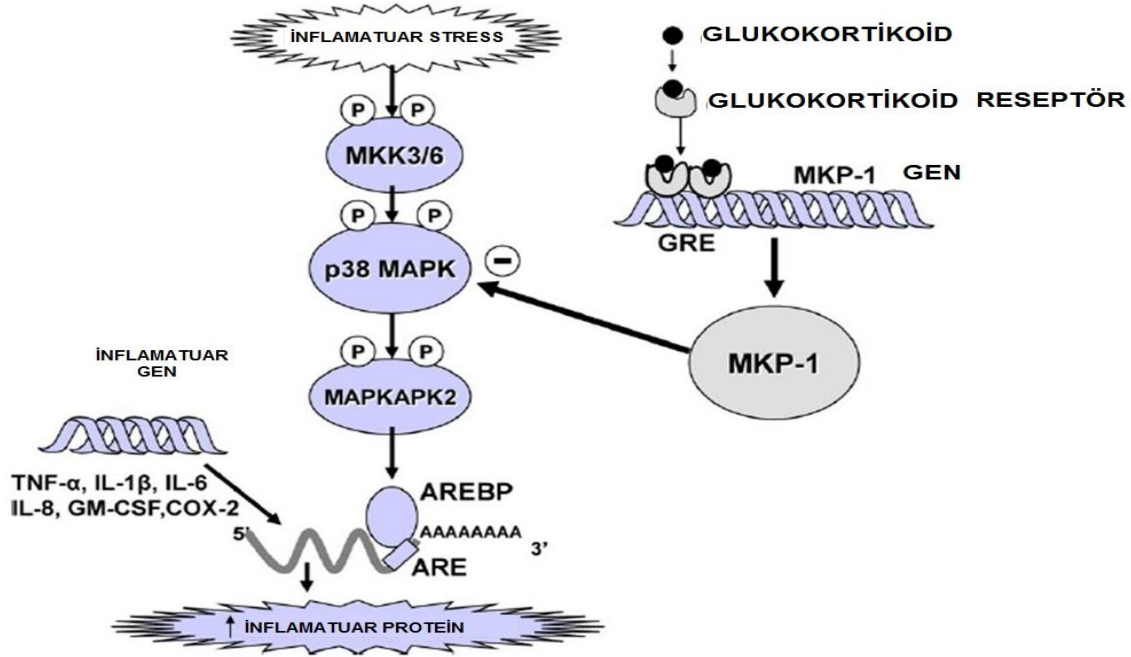
edilmiştir. Çalışmanın başlangıcında 25-hidroksivitamin D düzeyleri ölçülmüş ve hastaların %35'inde D vitamini yetersizliği (<30 ng/ mL) tesbit edilmiştir. Yetersiz D vitamini düzeyi, ağır astım atağı nedeniyle daha fazla hastaneye veya acil servise başvuru ile ilişkili bulunmuştur. İnhal steroid kullanmayan ve vitamin D eksikliği olan grubun ağır astım atak riski açısından en riskli grup olduğunu, inhale steroid kullanan fakat D vitamini düşüklüğü olan hasta grubunun da artmış ağır astım atak riski taşıdığını tesbit etmişlerdir<sup>246</sup>. Ancak başlangıçta bir kez D vitamini düzeyi bakılması bu çalışmanın kısıtlılığını oluşturmaktadır.

### **D vitamini ve Astımda Steroid Yanıtı**

Hava yolu inflamasyonunun astımın temelini oluşturduğu ve inhale glukokortikoidlerin de temel tedavi şekli olduğu bilinmektedir. Bazı astım hastalarında yüksek doz oral glukokortikoid tedaviye rağmen klinik cevabı kötüdür ve bu hastalar steroid dirençli olarak sınıflandırılmaktadırlar. Steroid direnci kronik hava yolu yeniden yapılanması ile de ilişkili bulunmuştur<sup>247,248</sup>. Glukokortikoid direnç mekanizması karmaşık olmakla birlikte, öne sürülen mekanizmalardan biri düzenleyici T hücrelerinin azalmasıdır. Bu hücreler, hava yolu inflamasyonu ve hava yolu aşırı duyarlılığına sebep olan immün yanıtın aktivasyonunu engeller<sup>249</sup>. Treg hücreler, Th<sub>2</sub> hücreleri direkt olarak ya da dendritik hücreler aracılığıyla inhibe etmek üzere IL-10 ve TGF- $\beta$  salgırlarlar<sup>65</sup>. D vitamininin Treg hücre sayısını arttırdığına dair veriler bulunmaktadır<sup>178,250</sup>. Xystrakis ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada steroide dirençli astımlı hastalardan alınan periferik kandan elde edilen kültür ortamında CD4+ T lenfositler deksametazon ile uyarıldığında IL-10 salgılamadığı, D vitamininin tek başına ve deksametazon varlığında Treg hücrelerinden IL-10 üretimini arttırdığı gösterilmiştir. Glukokortikoidler ile IL-10 salınımı bozulmuş olan steroid dirençli hastalarda D vitamininin, Treg hücrelerden IL-10 salınımını indüklediği gösterilmiştir<sup>251</sup>.

Glukokortikoidler düşük dozda inflamatuvar genlerin ekspresyonunu inhibe ederken, yüksek dozda anti-inflamatuvar gen ekspresyonunu aktive eder. Glukokortikoid reseptör fosforilasyonu mitojen aktive protein kinaz (MAPK) ile uyarılır ve bu uyarılma glukokortikoid reseptörlerinin işlev kaybına neden olur. Glukokortikoidler ise MAPK'nin inaktivatörü olan mitojen aktive protein kinaz fosfataz-

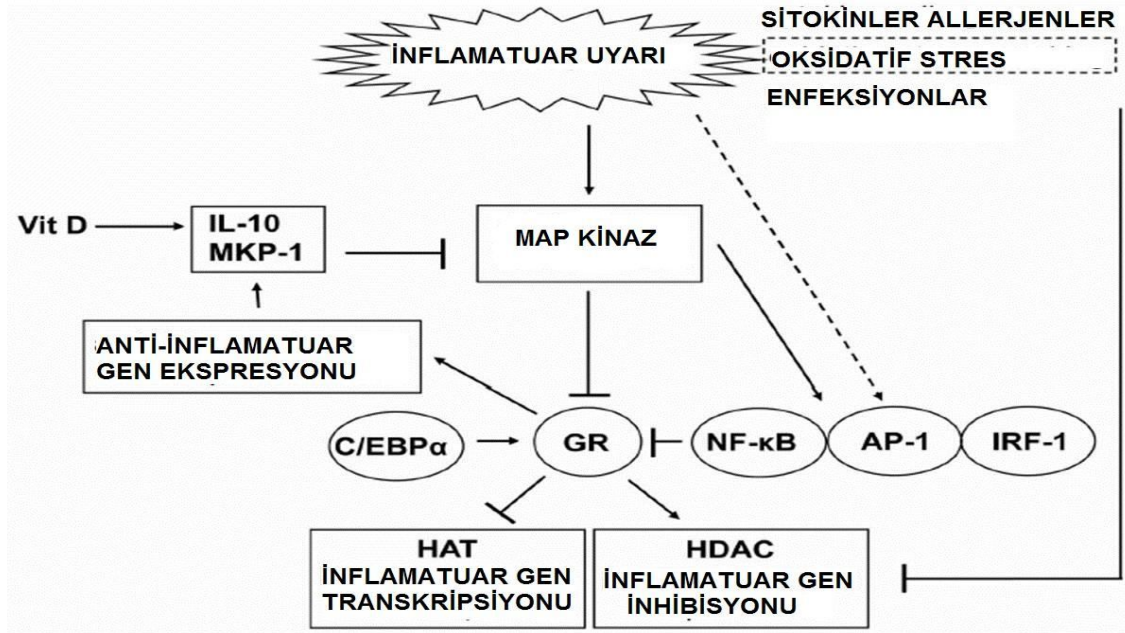
1 (MKP-1) ekspresyonunu arttırarak anti-inflamatuvar hücresel yanıt oluşturlar<sup>249</sup> (Şekil 15).



Şekil 15. p38 mitojenle aktive protein kinazın steroidlerle inhibisyonu<sup>249</sup>. TNF- $\alpha$ : Tümör nekroz faktör- $\alpha$ , GM-CSF; granülosit makrofaj koloni stimülan 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.

p38 MAPK aktivasyonu, NF- $\kappa$ B fosforilasyonuna neden olarak glukokortikoid reseptörünün (GR) etkileşimini azaltmaktadır. IL-2, 4 ve IL-13, p38 MAPK aktivasyonuna neden olup, glukokortikoidlerin etkisini azaltmaktadır<sup>249</sup>.

Glukokortikoidler antiinflamatuvar genlerin ekspresyonunu arttırırken inflamatuvar genlerin ekspresyonunu azaltır. Inflamatuvar uyarı protein kinaz yollarının ve transkripsiyon faktörlerin aktivasyonunu indükler, böylece glukokortikoid reseptör işlevi ve histon deasetilaz aktivitesi azalır<sup>252,253</sup>. D vitamini, MKP-1 ile IL-10 artışını sağlayarak steroid etkinliğini potansiyelize eder<sup>253</sup> (Şekil 16).

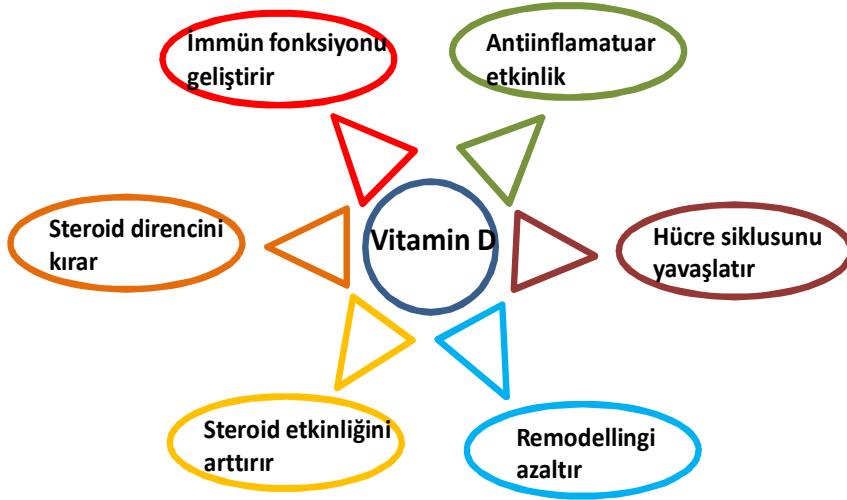


Şekil 16. Astımda steroid resistansı ile ilişkili faktörler, yollar ve D vitamininin steroid direnci üzerindeki etkinliği<sup>253</sup>. Glukokortikoidler antiinflamatuvar genlerin ekspresyonunu artırırken inflamatuvar genlerin ekspresyonunu azaltır. İnflamatuvar uyarı protein kinaz yollarının ve transkripsiyon faktörlerin aktivasyonunu indükler, böylece glukokortikoid reseptör işlevi ve histon deasetilaz aktivitesi azalır. HAT: histon asetil transferaz, HDAC: histon deasetilaz, GR: glukokortikoid reseptör, MAP Kinaz: mitojen aktive protein kinaz, MPK-1: mitojen aktive protein kinaz fosfataz, NF-Kb: nükleer faktör kapa B.

Searing ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada astımlı çocukların %47'sinde serum D vitamini düzeyi yetersiz olarak saptanmıştır. Hastaların periferik kan hücrelerinden hazırlanan kültür ortamına deksametazon (10 veya 100 nmol/L) ve 1,25(OH)D (10 nmol/L) eklenmesiyle mitojen aktive protein kinaz fosfataz 1 (MKP-1) ve IL-10 mRNA'da tek deksametazon verilmesine göre daha belirgin artış saptanmıştır. Ayrıca 1,25(OH)D ve steroidin kombine edilmesi MKP-1 ve IL-10 artışını sağlamak için gereken total steroid dozunu azalttığını göstermişlerdir<sup>242</sup>.

Banarjee ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, akut astım atağındaki inflamasyonu taklit eder şekilde insan hava yolu düz kas hücreleri TNF- $\alpha$  ve/veya IFN- $\gamma$  ile tedavi edilip, öncesinde kalsitriol ve/veya glukokortikoid flutikazon eklenmiş ve RANTES, IP-10 ve FKN (fraktalkin; astımda hava yolu düz kasına mast hücrelerinin yönelmesini sağlayan kemokin) düzeyleri ölçülmüştür. TNF- $\alpha$  ile tedavi edilmiş hücrelerde kalsitriol, RANTES (eozinofil, monosit ve T hücrelerini çeken proinflamatuvar molekül)

ve IP-10 (aktive T hücrelerini, NK ve mast hücrelerini çeken proinflamatuvar mediatör) sekresyonunu doz bağımlı şekilde azaltmıştır. TNF- $\alpha$ /IFN- $\gamma$  ile tedavi edilen hücrelerde flutikazon veya kalsitriol tek başına RANTES sekresyonunu parsiyel olarak inhibe ederken, flutikazon ve kalsitriolün kombine kullanılması ekstra inhibisyon sağlamıştır. Flutikazon fraktalkin (FKN, kemotaksisi uyaran bir kemokindir) sekresyonunu arttırırken, kalsitriol FKN sekresyonunu inhibe etmiştir. İlginç olarak kalsitriol, flutikazonun FKN üzerindeki indükleyici etkisini bloke etmiştir. Sonuç olarak D vitamininin insan hava yolu düz kasında kemokin ekspresyonunun inhibe ettiği ve steroid dirençli astımlılarda yararlı etkileri olabileceği düşünülmektedir<sup>221</sup>. Şekil 17’de D vitamininin astım patogenezindeki rolü gösterilmektedir<sup>15</sup>.



Şekil 17. D vitamininin astım patogenezindeki rolü<sup>15</sup>

### Astım ve Allerjik Hastalıklarda D vitamini desteği

D vitamini eksikliği gelişmemesi için doğumdan itibaren ilk yıl günde 400 IU D vitamini alınması ve günde 15-20 dakika güneş ışınları ile maruziyet önerilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, kas-iskelet homeostazının yanında optimum immün işlev için serum 25(OH)D düzeyinin 30 ng/ml'nin altında olmaması gerektiği belirtilmektedir<sup>10,13,156</sup>. Serum 25(OH)D düzeyini 20 ng/ml'den 30 ng/ml'ye çıkarmak için günlük yaklaşık 1000 IU D vitamini desteği gerekmektedir<sup>10</sup>. Günlük 200-400 IU D vitamini desteği, respiratuvar enfeksiyonları da önleyen yeterli bir immün sistem cevabı sağlamak ve serum 25(OH)D düzeyini 30 ng/ml ve üzerinde tutmak için yeterli olmayacak gibi görünmekle birlikte optimal destek tedavisi konusunda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır<sup>13,154</sup>.

Allerjik hastalıklar ve astımda D vitamini desteği son zamanlarda ilgi çeken bir konu olmuştur. Majak ve ark.'nın yaptığı çift kör plasebo kontrollü klinik çalışmada, 5-18 yaşları arasındaki yeni tanı almış astımlılarda D vitamini desteğinin (500 IU/gün kolekalsiferol 6 ay boyunca) astım semptom skoru, akciğer fonksiyonları ve atak sayısı üzerindeki etkisini değerlendirmişlerdir. Steroid+plasebo alan ve steroid+D vitamini alan gruplar arasında D vitamini düzeyindeki değişiklikler açısından fark olmamasına rağmen hastaların takiplerinde D vitamini ile tedavi edilen grupta, D vitamini düzeyinde düşüş olan çocuklar belirgin olarak daha az saptanmıştır. Akut solunum yolu enfeksiyonları ile tetiklenen astım atak sayısı steroid+D vitamini alan grupta anlamlı olarak daha az saptanmıştır. Her iki grupta da 6. ayın sonunda astım semptom skoru ve akciğer fonksiyonlarında belirgin düzelme sağlanmıştır. Verilen D vitamini dozu serum 25(OH)D düzeyini arttırmada yetersiz de olsa önemli klinik faydalar gözlenmiştir<sup>254</sup>.

Japonya'da Urashima ve ark.'nın astımlı okul ağı çocuklarında yaptığı çok merkezli, randomize, çift kör plasebo kontrollü çalışmada, 6-15 yaş grubu okul çocuklarına 4 ay boyunca günlük 1200 IU D vitamini desteği yapılmış ve primer sonuç olarak influenza A insidansı araştırılmıştır. D vitamini alan grupta Influenza virüsü %10,8 plasebo alan grupta %18,6 olarak saptanmıştır (p=0,04). Sekonder sonuç olarak ise daha önce astım tanısı alan çocuklarda astım atağı gelişimi açısından incelenmiş; D vitamini alan gruptan 2 kişide astım atağı gelişirken plasebo alan gruptan 12 kişide astım atağı gözlenmiştir (p=0,006). D vitamini desteğinin özellikle kiş aylarında influenza A insidansını azalttığını ve astımlılarda bu etkinin daha belirgin olduğunu belirtmişlerdir<sup>255</sup>.

Hata ve ark.'nın yaptığı çalışmada, D vitamini desteğinin katelisinin düzeylerini arttırarak atopik dermatit tedavisinde etkili olabileceği gösterilmiştir. 4000 IU/gün D vitamini desteğinin atopik dermatitli hastalarda lezyonlu cilt bölgelerinde katelisinin mRNA ekspresyonunu atopik dermatitlilerdeki lezyonsuz cilt bölgelerine ve sağlıklı bireylerin ciltlerine göre anlamlı olarak arttırdığını saptamışlardır<sup>215</sup>.



## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne Kasım 2011 - Şubat 2012 tarihleri arasında başvuran 6-18 yaş grubu, akar duyarlılığı ve son 3 ay boyunca hafif-orta persistan astımı olan hastalar arasından klinik olarak enfeksiyon semptomları olan veya olmayan akut atakta 35 çocuk ve astımı kontrol altında olan 32 çocuk ve aynı yaş grubundan 21 sağlıklı çocuk eş mevsimde olmak üzere 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.

Çocukların demografik bilgileri, hastaların astım semptomlarının süre ve özellikleri, astım tedavisi için almakta oldukları ilaçlar, son 3 aydaki astım kontrol düzeyi ve şiddeti, son 1 yılda geçirdiği atak 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 yapıldıktan sonra spirometrik inceleme için solunum fonksiyon testleri uygulanmıştır. Ayrıca çocuklardan alerji belirteçleri (mutlak eozinofil sayısı ve total IgE), 25(OH)vitaminD3 düzeyi, vitamin D bağlayıcı protein (VDBP), katelisidin, viral seroloji, düzenleyici T lenfositler ve sitokin düzeylerinin çalışılması amacıyla 15 cc periferik venöz kan örneği alınmıştır.

### 1-) Çalışma Grubunun Tanımlanması

#### Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1- Hastaların astım tanısı olmalı
- 2- 6- 18 yaş grubunda olmalı
- 3- Hafif persistan ve/veya orta persistan astım olması
- 4- Astımlı hastaların sadece akar duyarlılığının olması
- 5- Akut atakta olan astımlıların ataklarının viral enfeksiyonla tetiklenmesi ve buna uygun semptomlarının olması
- 6- Atakta olmayan hastaların astımının kontrol altında olması ve son 1 aydır viral enfeksiyon semptomlarının olmaması

## 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

Polikliniğe veya acil servise başvuran astımlı hastaların son 3 aydır mevcut belirti ve/veya bulgularına göre astım ağırlığı sınıflandırılmıştır. GINA Rehberi'ne göre hafif ve orta persistan astım tanısı koyulmuştur.

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.

Orta persistan astım; En az son üç aydır her gün semptomu olan, semptomlar nedeniyle günlük aktivitesi ve uykusu etkilenen, haftada birden fazla noktürnal semptomu olan, semptomları gidermek için her gün bronkodilatör ilaç kullanan, PEF değerleri % 60-80 arasında ve günlük PEF değişkenliği % 30'dan fazla olan hastalar.

Astım atağı tanısı GINA Rehberi'ne göre, astımlı bir hastada ilerleyen nefes darlığı, öksürük, hışıltı veya göğüste baskı hissi yakınmalarının ortaya çıkışı ve bu semptomlara solunum fonksiyon testi bozukluklarının eşlik etmesi olarak tanımlanmıştır. Atakta astımlıların atak skorları; solunum sayısı, oksijen saturasyonu, retraksiyon varlığı, dispne ve dinleme bulgularına göre hesaplanmıştır (Tablo 10). Atak skoru 5 ile 15 puan arasında değişmiştir. Pulmoner indeks skorları; solunum hızı, hışıltı, yardımcı solunum kası kullanımı ve inspiyum/ekspiryum oranı değerlendirilerek hesaplanmıştır (Tablo 11). Pulmoner indeks skoru 1 ile 12 puan arasında değişmiştir. Sistemik steroid veya hastaneye yatış gerektiren ataklar kaydedilmiştir. Atak sırasında ilk 6 saatte kullanılan  $\beta$ 2 agonist dozu hesaplanmıştır. Viral enfeksiyon sonrası bu belirti ve bulguları ortaya çıkan, 5 ve üzeri skora sahip hastalar atak grubuna alınmıştır.

Kontrol altındaki astım hastaları yine GINA Rehberinde belirtilen kontrollü astım kriterleri baz alınarak seçilmiştir ve son 1 ay içinde geçirilmiş viral enfeksiyon öyküsü olmamasına dikkat edilmiştir. Buna göre; gündüz semptomları ve bronkodilatör ihtiyacı nadir, gece semptomu, atağı ve aktivite kısıtlılığı olmayan, akciğer fonksiyon testleri normal olan hastalar kontrollü astım grubuna alınmıştır.

Sağlıklı kontrol grubu ise atopi ve astım öyküsü olmayan, kronik akciğer hastalığı veya sistemik hastalığı bulunmayan, son 1 ay içinde geçirilmiş viral enfeksiyon öyküsü olmayan çocuklar ve karın ağrısı, üfürüm, çarpıntı, psikiyatrik nedenlerle genel çocuk polikliniğine başvuran hastalar arasından seçilmiştir.

Viral semptomların değerlendirilmesi; Astımlı hastalarda respiratuar viral enfeksiyon; ateş, öksürük, boğaz ağrısı ve/veya farinkste hiperemi, baş ağrısı ve hapşurma/ burun akıntısı/ burun tıkanıklığı gibi semptomların en az 3 tanesinin varlığı olarak tanımlanmıştır<sup>256</sup>.

Parametreler	Astım skoru 1 puan	Astım skoru 2 puan	Astım skoru 3 puan
Solunum sayısı			
6-12 yaş	<26	27-30	>31
>12 yaş	<23	24-27	>28
Oksijen saturasyonu	>95	90-95	<90
Oskültasyon	Ekspiryum sonu vizing	Ekspiryum boyunca vizing	İnspiratuar ve ekspiratuar vizing azalmış solunum sesi
Retraksiyon	Yok veya interkostal	İnterkostal ve substernal	İnterkostal, substernal ve supraklaviküler
Dispne	Cümlelerle konuşma	Kısa cümlelerle konuşma	Tek kelimeyle konuşma

Tablo 10. Astım atak skorlaması<sup>257</sup>

Skor	Solunum hızı	Hışıltı	İnspiratuar/Ekspiratuar oran	Yardımcı solunum kası kullanımı
0	<30	Yok	5/2	Yok
1	31 - 45	Ekspiryum sonu	5/3 – 5/4	+/- şüpheli
2	46 – 60	Tüm ekspiryumda	1/1	++ belirgin
3	>60	Dışarıdan duyulan hışıltı / sessiz göğüs	<1/1	+++ maksimum

Tablo 11. Astım atak pulmoner indeks skorlaması<sup>258</sup>

### 1-) Solunum Fonksiyon Testleri

Kontrollü astımı olan ve akut astım atağında olan hastalara ve sağlıklı kontrollere GINA Rehberi kriterlerine uygun olarak Jeager (Germany) marka spirometre cihazı ile solunum fonksiyon testi yapıldı. Tüm hastalarda FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, PEF, MMEF 25-75 ve reverzibilite parametreleri değerlendirildi. Postbronkodilatör spirometrik değerler 3 puf salbutamol (her puf 90 µg içermektedir) uygulanmasından 15 dakika sonra elde edilmiştir. Reverzibilite FEV<sub>1</sub> değerinin bronkodilatör öncesi saptanan değere göre  $\geq$ % 12 ve  $\geq$ 200ml artış göstermesi olarak tanımlandı. Bu parametrelerin mutlak ve yüzde değerleri kaydedildi.

### 2-) Hastalara Anket Formu Uygulanması

Kontrollü astımı olan ve akut astım atağında olan hastalara ve sağlıklı kontrollere ebeveynlerinden de ayrıntılı bir öykü alınarak anket formu uygulanmıştır. Hastaların demografik bilgileri, astımlı bireylerin astım semptomlarının süre ve özellikleri, astım tedavisi için almakta oldukları ilaçlar, son 3 aydaki astım kontrol düzeyi ve şiddeti, son 1 yılda geçirdiği atak sayısı ve viral enfeksiyon semptomlarının varlığı 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 soruldu.

#### 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 12'de gösterilmiştir.

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

Tablo 12. Besinlerin D vitamini içerikleri<sup>161</sup>

### **b-) Günlük Güneşe Maruziyet Süresinin Sınıflandırılması**

Hastaların günlük güneşe maruz kalma süreleri sorgulanmıştır<sup>259</sup>. Son 1 ayda çocuklar 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-) Hastaların İnhal Steroid Profilaksisi Kullanımının Sorgulanması**

Hastalar inhale steroid kullanıp kullanmamasına göre gruplandırılmıştır.

### **e-) Vücut Kitle İndeksinin Hesaplanması**

Hastaların boy ve ağırlık ölçümleri yapıldıktan sonra ağırlığın (kg) boyun karesine (m<sup>2</sup>) oranı olarak hesaplandı.

## **3-) Kan Örneklerinin Çalışılması**

### **a-) Kan Mutlak Eozinofil Sayısının Ölçümü**

Hastalardan alınan venöz kan örnekleri EDTA'lı tüplere 2 cc konularak tam kan sayımı ölçümü yapıldı. Akım sitometre yöntemi ile (Sysmex XT 2000i cihazı) elde edilen tam kan sayımında belirlenen eozinofil yüzdesi, beyaz küre sayısı ile çarpılarak mm<sup>3</sup> deki eozinofil sayısı hesaplandı (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 edildi.

### **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 edildi<sup>155</sup>.

### **d-) Serum Vitamin D Bağlayıcı Protein düzeyi ölçümü**

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

### **e-) Serum Katelisin düzeyi ölçümü**

Serum katelisin düzeyi Elisa yöntemiyle (DSX System cihazı, Siemens marka, USA) USCN Enzyme-linked immunosorbent assay kit kullanılarak çalışılmıştır ve sonuçlar ng/mL olarak ifade edilmiştir.

### **f-) Viral serolojik parametrelerin ölçümü**

Kanda Influenza A IgA ve IgM, Influenza B IgA ve IgM, Parainfluenza 1,2,3 IgA, Rhinovirüs serolojisi için NovaTec Virus Elisa kitleri mikroelisa yöntemiyle (TEKTIME cihazı, BIOMERIEUX) çalışılmıştır ve sonuçlar ng/mL olarak ifade edilmiştir (Cut off değerleri; Influenza A IgM için 0,600, Influenza A IgA için 0,363, Influenza B IgA için 0,386, Influenza B IgM için 0,280, Parainfluenza IgA için 0,360 olarak belirtilmiştir).

### **g-) Sitokin Düzeylerinin Çalışılması**

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

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

Th2 immün sisteme ait sitokinlerden IL-4, DAsource 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- $\beta$ , RayBio Human TGF- $\beta$  ELISA kit kullanılarak çalışılmıştır ve sonuçlar ng/mL olarak ifade edilmiştir. IL-10 düzeyi ise DAsource IL-10-EASIA kit kullanılarak çalışılmıştır ve sonuçlar pg/mL olarak belirtilmiştir.

#### **h-) Akım Sitometrik İmmün Hücre Çalışması**

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

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

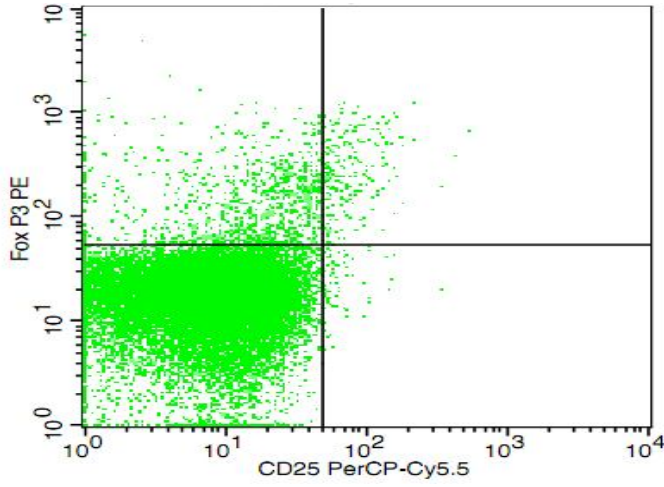
#### **Periferik Kan Mononükleer Hücre İzolasyonu**

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 antikolarla boyama işlemi gerçekleştirildikten sonra akım sitometrik analiz BD Cell Quest programında gerçekleştirildi. CD4 ve CD8 yüzdeleri için lenfosit kapısında 10.000 hücre sayımı gerçekleştirildi. CD4, CD25, Foxp3 yüzdeleri için CD4 kapısında 25.000 hücre sayımı gerçekleştirildi. Sonuçlar yüzde olarak verildi (Şekil 18).



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

#### 4-) İstatistiksel Çalışma

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, sayısal verilerin normal dağılım koşuluna uygunluğunu test etmek için Shapiro-wilk testi yapıldı. Grup karşılaştırmalarında bu test sonucuna göre parametrik ya da non-parametrik testler uygulandı. Parametrik testlerin uygulanabilmesi için normal dağılmayan katelisinin parametresi log katelisinin şekline dönüştürüldü.

Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma olarak verildi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare testi kullanıldı.

Sayısal ölçümlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Sayısal ölçümlerin ikiden fazla grup arasında karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı.

Sayısal ölçümler arasındaki korelasyon varsayımların sağlanıp, sağlanmamasına göre Pearson veya Spearman korelasyon katsayıları ile incelendi ve korelasyon grafikleri ile gösterildi.

Serum D vitamini düzeyini, VDBP ve katelisinin düzeyini etkileyen faktörleri analiz ederken lineer regresyon modeli, astım atak gelişimindeki etkili faktörleri analiz ederken logistic regresyon modeli kullanılmıştır.

Yapılan tüm testlerde  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistik programı olarak da SPSS 16 paket programı kullanılmıştır.

## BULGULAR

Bu çalışmaya 6-18 yaş grubu, akar duyarlılığı ve hafif-orta persistan astımı olan hastalar arasından klinik olarak enfeksiyon semptomları olan veya olmayan akut atakta 35 çocuk ve astımı kontrol altında olan 32 çocuk ve 21 sağlıklı çocuk alındı.

### 1-) Çalışma gruplarının demografik, klinik ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırılması

Çalışma grubunun yaş ortalaması  $11,34 \pm 3,15$  yaş (min:5,91, max:18,58 yaş) olup atakta astımlılarda yaş ortalaması  $10,08 \pm 3,70$  yaş, kontrollü astımlılarda  $11,93 \pm 2,38$  yaş, sağlıklı kontrollerde  $12,55 \pm 2,51$  yaş olarak saptandı ve atakta astımlıların yaş ortalaması diğer gruplara göre düşüktü ( $p=0,002$ ) (Tablo 13).

Çalışmaya katılan hastaların 38'i (%43,2) kız, 50'si(%56) erkek. Astım atak grubunun; 16'sı kız, 19'u erkek, kontrollü astım grubunun; 8'i kız, 24'ü erkek olup astım grupları arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,077$ ) (Tablo13).

Astımlı hastaların 23'ü (%34,3) inhale kortikosteroid kullanıyorken, 44'ü (%65,7) IKS kullanmıyordu. Ataktaki astımlıların 9'u (%25,7), kontrollü astımlıların 14'ü (%43,8) IKS kullanıyor olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,120$ ) (Tablo 13).

Vücut kitle indeksi açısından gruplar arasında fark saptanmadı ( $p=0,935$ ). Atak astım grubunun BMI ortalaması  $19,26 \pm 4,22$  kontrollü astım grubunun BMI ortalaması  $19,09 \pm 3,83$  ve sağlıklı kontrollerin BMI ortalaması  $20,61 \pm 4,49$  olarak saptandı (Tablo 13).

Cilt rengi açısından gruplar arasında anlamlı fark vardı; ataktaki grubun 19'unun (%54,3) cildi koyu renkliken, kontrollü astımlıların 9'u (%28), sağlıklı kontrollerin 4'ü (%19) koyu cilt rengine sahipti. Atakta astım hastalarında koyu cilt rengi olan bireyler kontrollü astım hastalarına göre anlamlı olarak yüksek tesbit edildi ( $p=0,030$ ) (Tablo 13).

Diyetle alınan D vitamini miktarı açısından atak grubu ile kontrollü astım hastaları karşılaştırıldığında; atak grubunda  $4,89 \pm 1,18$   $\mu\text{g/gün}$ , kontrollü astım grubunda  $5,89 \pm 1,27$   $\mu\text{g/gün}$  olup atak grubunda günlük diyetle alınan D vitamini

miktarı istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü (p=0,003). Atak grubu ile sağlıklı çocuklar arasında fark saptanmadı (Tablo 13).

	Atakta astım n=35	Kontrollü astım n=32	p değeri	Sağlıklı grup n=21	p değeri (atak ve sağlıklı kontrol karşılaştırması)
Yaş (yıl)	10,08±3,70	11,93±2,38	<b>0,005</b>	12,55±2,51	<b>0,004</b>
Erkek cinsiyet (%)	19(%54,3)	24(%75)	0,077	7(%33,3)	0,128
Diyetle alınan vit D miktarı (µg/gün)	4,89±1,18	5,89±1,27	<b>0,003</b>	4,82±1,07	0,811
1 saatten az güneşe maruziyet %	20(%57,1)	3(%9,4)	<b>&lt;0,001</b>	10(%47,6)	0,489
IKS kullanan %	9(%25,7)	14(%43,8)	0,120	0	-
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	19,26±4,22	19,09±3,83	0,985	20,61±4,49	0,471
Serum vit D düzeyi (µg/L)	14,09±5,75	28,47±13,88	<b>&lt;0,001</b>	12,95±7,15	0,908
Serum vit D düzeyi <20 µg/L	12,43±4,14	15,10±5,32	0,153	10,50±3,86	0,121
Serum vit D düzeyi 21-29 µg/L	22,50±1,91	23,78±2,22	0,311	26,50±2,12	0,095
Serum vit D düzeyi >30 µg/L	1 kişi	42,00±10,48	-	1 kişi	-
Cilt rengi koyuluğu	19(%54,3)	9(%28,1)	<b>0,030</b>	4(%19)	<b>0,009</b>
Mutlak eozinofil sayısı (X10 <sup>3</sup> /µL)	516,63±362,97	495,53±229,66	0,730	144,38±71,29	<b>&lt;0,001</b>
Serum IgE düzeyi (IU/mL)	982,78±1135,55	725,03±957,27	0,716	110,43±136,31	<b>&lt;0,001</b>

Tablo 13: Tanı gruplarının klinik değişkenler ve alerji belirteçleri açısından karşılaştırılması (ortalama ± 2 standart sapma değerleri verilmiştir)

Günlük güneşe maruz kalma süresi açısından hastalar değerlendirildiğinde; atak grubunun %57,1'i (20) kişi, kontrollü astımlıların %9,4'ü (3), sağlıklı kontrollerin %47,6'sı (10) 1 saatten az günlük güneşe maruz kalmaktaydı. Atak grubunda günlük 1 saatten az güneşe maruz kalan kişilerin sayısı kontrollü astım grubuna göre anlamlı

olarak yüksekti ( $p<0,001$ ). Atak grubu ile sağlıklı çocuklar arasında fark saptanmadı (Tablo 13).

Tüm çalışma popülasyonuna bakıldığında;

-Günlük 1 saatten az güneşe maruz kalan ve D vitamini düzeyi  $20 \mu\text{g/L}$ 'nin üzerinde olan hasta mevcut değildi.

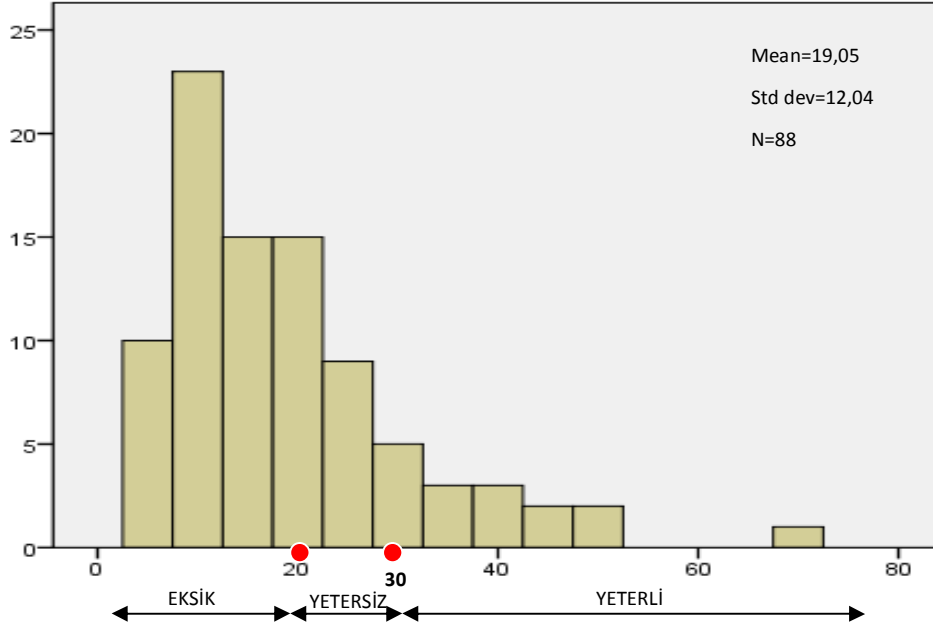
-Günlük 2 saatten fazla güneşe maruz kalan ve D vitamini düzeyi  $20 \mu\text{g/L}$ 'nin altında olan hasta mevcut değildi.

Günlük güneşe 1 saatten fazla maruz kalan 55 kişinin 50'sinin D vitamini düzeyi  $10 \mu\text{g/L}$ 'nin üzerinde bulunurken, 5'inin D vitamini düzeyi  $0-10 \mu\text{g/L}$  arasında tesbit edildi. Günlük 1 saatten fazla güneşe maruz kalan hastalar arasında D vitamini düzeylerinin  $10 \mu\text{g/L}$ 'nin üzerinde olanların oranı anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0,001$ ).

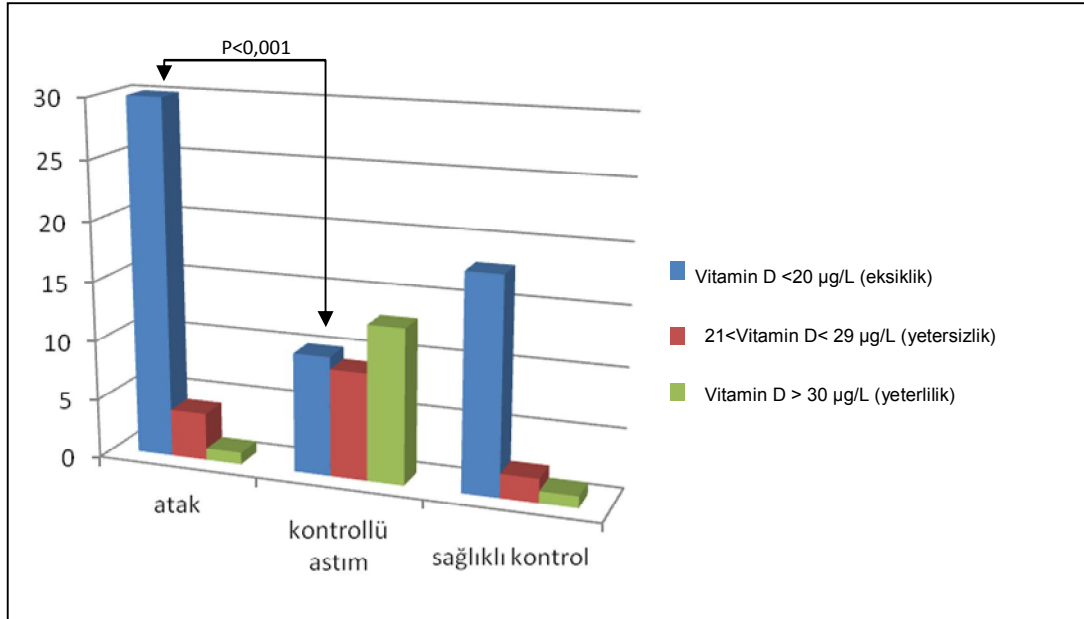
Allerji belirteçleri açısından bakıldığında; atak ve kontrollü astımlılar arasında serum IgE ve mutlak eozinofil sayısı açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0,716$  ve  $p=0,730$ ) (Tablo 13).

Serum D vitamini düzeyi ortalaması; atak grubunda  $14,09\pm 5.75 \mu\text{g/L}$ , kontrollü astım grubunda  $28,47\pm 13,88 \mu\text{g/L}$  ve sağlıklı grupta  $12,95\pm 7,15 \mu\text{g/L}$  olup atakta astım ve kontrollü astım grubu arasında anlamlı fark vardı ( $p<0,0001$ ). Atakta astım ile sağlıklı kontrol grubu arasında serum D vitamini düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,908$ ) (Tablo 13) (Şekil 19).

Tüm çocuklar ele alındığında (astımlılar ve sağlıklı kontroller); D vitamini yetersizliği (D vitamini  $<30 \mu\text{g/L}$ ) olan 73 kişide (%83) ve yeterli (D vitamini  $>30 \mu\text{g/L}$ ) D vitamini düzeyi 15 kişide (%17) mevcuttu. D vitamini yetersizliği olanların oranı atak grubunda kontrollü astım grubuna göre anlamlı ( $p<0,001$ ) olarak yüksek olup sağlıklı kontrollerle arasında fark yoktu.



Şekil 19: Çalışmaya katılan tüm çocukların serum D vitamini düzeyi histogramı



Şekil 20: Tanı gruplarının D vitamini düzeyine göre sınıflaması

Çalışmaya alınan tüm çocuklar birarada değerlendirildiğinde; vit D düzeyi  $\leq 20$  µg/L olanların sayısı 58 (%65,9), vit D düzeyi 21-29 µg/L olanların sayısı 15 (%17) ve vit D düzeyi  $\geq 30$  µg/L olanların sayısı 15 (%17) kişi olarak saptandı. D vitamini eksikliği (serum D vitamini düzeyi  $< 20$  µg/L) atak grubunda 30 (%85,7), kontrollü astım grubunda 10 (%31,3), sağlıklı kontrollerde 18 (%85,7) kişide mevcut olup, atak

grubu ile kontrollü astım grubu arasında D vitamini eksikliği açısından anlamlı olarak fark saptandı ( $p<0,001$ ) (Şekil 20).

Atakta astım hastalarının serum vitamin D bağlayıcı protein (VDBP) düzeyi ortalaması  $25,05\pm 18,77$  mg/dL, kontrollü astım grubunun ortalaması  $19,15\pm 14,33$  mg/dL ve sağlıklı grubun ortalaması  $33,69\pm 17,80$  mg/dL olup atakta astım ve sağlıklı grup arasında serum VDBP düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptandı ( $p=0,029$ ) (Tablo 14).

Atakta astım hastalarının serum log katelisin düzeyi ortalaması  $3,88\pm 0,78$ , kontrollü astım grubunun serum log katelisin düzeyi ortalaması  $3,25\pm 0,72$ , sağlıklı kontrol grubunun ortalaması  $3,04\pm 0,81$  olup atak grubunda serum log katelisin düzeyleri anlamlı olarak yüksek tesbit edildi ( $p=0,002$ ) (Tablo 14).

Atakta astım hastalarının serum IL-2, IL-4 ve IL-13 düzeyleri kontrollü astım grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ( $p<0,001$ ), diğer sitokinler açısından bakıldığında anlamlı bir fark yoktu. Kontrollü astım grubu ile atakta astım hastaları sitokin düzeyleri açısından kıyaslandığında anlamlı bir fark tesbit edilmedi (Tablo 14).

	<b>Atakta astım</b> n=35	<b>Kontrollü astım</b> n=32	<b>p değeri</b>	<b>Sağlıklı grup</b> n=21	<b>p değeri (atak ve sağlıklı kontrol karşılaştırması)</b>
Serum VDBP düzeyi (mg/dL)	25,05±18,77	19,15±14,33	0,205	33,69±17,80	<b>0,029</b>
Log katelisinidin düzeyi (ng/mL)	3,88±0,78	3,25±0,72	<b>0,002</b>	3,04±0,81	<b>0,001</b>
Serum vit D düzeyi (µg/L)	14,09±5,75	28,47±13,88	<b>&lt;0,001</b>	12,95±7,15	0,908
Serum vit D düzeyi <20 µg/L	12,43±4,14	15,10±5,32	0,153	10,50±3,86	0,121
Serum vit D düzeyi 21-29 µg/L	22,50±1,91	23,78±2,22	0,311	26,50±2,12	0,095
Serum vit D düzeyi >30 µg/L	1 kişi	42,00±10,48	-	1 kişi	-
IL-2 düzeyi (U/mL)	0,61±0,19	0,99±0,61	<b>&lt;0,001</b>	0,74±0,37	0,223
IL-4 düzeyi (pg/mL)	12,11±0,72	15,02±2,70	<b>&lt;0,001</b>	12,35±0,83	0,214
IL-13 düzeyi (pg/mL)	1,30±4,66	7,68±11,41	<b>&lt;0,001</b>	3,23±11,66	0,498
IFN-γ düzeyi (IU/mL)	0,17±0,27	0,08±0,06	0,112	0,13±0,20	0,330
TGF-β düzeyi (ng/mL)	10,05±13,33	5,61±8,06	0,725	5,80±11,48	0,302
IL-12 düzeyi (pg/mL)	150,64±113,38	131,77±128,17	0,264	106,81±78,48	0,207
IL-10 düzeyi (pg/mL)	6,84±3,95	7,37±3,50	0,397	5,51±2,01	0,412
Foxp3+ Treg %	2,89±1,38	3,32±2,39	0,935	1,80±1,11	<b>0,004</b>

Tablo 14: Tanı gruplarının serum VDBP, katelisinidin, sitokinler ve hücre sayıları açısından karşılaştırılması



## 2-) Tüm çalışma popülasyonunda D vitamini düzeyi dilimlerinin ve yeterliliğinin dağılımı ve dilimlere göre klinik ve laboratuvar verilerin karşılaştırılması

Tüm popülasyonda serum D vitamini düzeyi yeterliliği (vit D>30 µg/L) ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0,010). D vitamini düzeyi yeterli olan 15 kişinin 2'si kız (%13,3) ve 13'ü erkek (%86,7) olarak tesbit edildi, D vitamini düzeyi yeterli olanlarda erkek cinsiyet oranı daha yüksekti (Tablo 15).

Serum D vitamini düzeyi yeterli olan grupta; günlük diyetle alınan D vitamini miktarı ortalaması 6,96±0,95 µg/gün olup, D vitamini düzeyi yetersiz grupta 4,88±1,02 µg/gün olarak saptandı. Serum D vitamini düzeyi yetersiz gruba göre serum D vitamini düzeyi yeterli grupta, günlük diyetle alınan D vitamini miktarı anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0,001).

Serum D vitamini düzeyi yeterli olan grupta 33 kişi günlük 1 saatten az güneşe maruz kalırken D vitamini düzeyi yeterli olan grupta günlük 1 saatten az güneşe maruz kalan kişi tesbit edilmedi.

Tüm popülasyonda serum D vitamini düzeyi yeterliliği (vit D>30 µg/L) ile cilt rengi arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0,042). D vitamini düzeyi yeterli olan 15 kişinin 13'ünün cilt rengi açık, 2'sinin cilt rengi koyu idi.

Tüm popülasyonda serum D vitamini düzeyi yeterliliği (vit D>30 µg/L) ile BMI arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,270).

Serum D vitamini düzeyi yeterli olan grupta; serum VDBP düzeyi ortalaması 15,51±10,85 mg/dL olup, D vitamini düzeyi yetersiz grupta 26,91±18,30 mg/dL olarak saptandı. Serum D vitamini düzeyi yetersiz gruba göre serum D vitamini düzeyi yeterli grupta, serum VDBP düzeyleri anlamlı olarak daha düşük saptandı (p=0,027) (Tablo 15).

Serum D vitamini düzeyi yeterli olan grupta; serum log katelisinidin düzeyi ortalaması 3,04±0,55 olup, D vitamini düzeyi yetersiz grupta 3,54±0,87 olarak saptandı. Serum D vitamini düzeyi yetersiz gruba göre serum D vitamini düzeyi yeterli grupta, serum log katelisinidin düzeyleri anlamlı olarak daha düşük saptandı (p=0,041).

Serum D vitamini düzeyi yeterliliğine göre sitokinler değerlendirildiğinde;

Serum D vitamini düzeyi yeterli olan grupta; serum IL-13 düzeyi ortalaması  $8,27\pm 12,60$  olup, D vitamini düzeyi yetersiz grupta  $3,22\pm 8,86$  olarak saptandı. Serum D vitamini düzeyi yeterli olan grupta; serum IL-2 düzeyi ortalaması  $0,93\pm 0,29$  olup, D vitamini düzeyi yetersiz grupta  $0,75\pm 0,47$  olarak saptandı. Serum D vitamini düzeyi yeterli olan grupta; serum IL-4 düzeyi ortalaması  $14,62\pm 1,69$  olup, D vitamini düzeyi yetersiz grupta  $12,94\pm 2,19$  olarak saptandı. Serum D vitamini düzeyi yetersiz gruba göre serum D vitamini düzeyi yeterli grupta, serum IL-13, IL-2 ve IL-4 düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla  $p=0,002$ ,  $p=0,002$  ve  $p<0,001$ ) (Tablo 15).

	Grup 1(Vit D<20) n=58	Grup 2(Vit D 21-29) n=15	Grup 3(Vit D >30) n=15	Grup 1-2 için p değeri	Grup 1-3 için p değeri	Grup 2-3 için p değeri
Yaş (yıl)	11,29±3,39	11,71±2,59	11,15±2,86	0,560	0,950	0,653
Erkek cinsiyet	29/58(%50)	8/15(%53)	13/15(%86)	0,819	<b>0,011</b>	<b>0,050</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	19,62±4,30	20,22±4,11	18,45±3,60	0,499	0,346	0,217
Serum vit D düzeyi (µg/L)	12,29±4,48	23,80±2,33	40,40±10,58	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Diyetle alınan vit D miktarı (µg/gün)	4,70±0,93	5,59±1,10	6,96±0,95	<b>0,005</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,003</b>
1 saatten az güneş maruziyeti	33/58(%56)	0	0	-	-	-
Koyu cilt rengi	25/58(%43)	5/15(%33)	2/15(%13)	0,496	<b>0,034</b>	0,203
Serum VDBP düzeyi (mg/dL)	28,05±18,08	22,47±19,08	15,51±10,85	0,192	<b>0,012</b>	0,567
Log katelisinin düzeyi (ng/mL)	3,54±0,89	3,54±0,78	3,04±0,55	0,989	<b>0,049</b>	0,098

Tablo 15. Tüm çalışma grubu için D vitamini yeterlilik düzeyiyle klinik ve laboratuvar belirteçleri arasındaki ilişki

### 3-) Tüm astımlı çocuklarda (atakta astım ve kontrollü astım) D vitamini dilimlerine göre klinik ve laboratuvar özelliklerin karşılaştırılması

Tüm astımlıları D vitamini dilimlerine göre gruplara ayırdığımızda; Grup 1: vit D <20 µg/L olan astımlılar (40 kişi), Grup 2: vit D 21-29 µg/L olan astımlılar (13 kişi), Grup 3: vit D>30 µg/L olan astımlılar (14 kişi) olmak üzere 67 kişi mevcuttu. Tüm astımlıların D vitamini dilimlerine göre klinik verilerinin karşılaştırılmasında yaş, İKS kullanımı, BMI ve alerji belirteçleri (mutlak eozinofil sayısı ve serum IgE düzeyi) açısından D vitamini dilimleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 16).

Vitamin D<20 µg/L olan astımlıların diyetle D vitamini alım miktarının daha az olduğu saptandı. Cilt rengi koyu olanların vitamin D<20 µg/L olan astımlı grupta daha fazla olduğu tesbit edildi (Tablo 16).

	<u>Grup 1 (Vit D &lt;20)</u> ortalama, std sapma n=40	<u>Grup 2 (Vit D 21- 29)</u> ortalama, std sapma n=13	<u>Grup 3 (Vit D &gt;30)</u> ortalama, std sapma n=14	<u>Grup 1-2</u> için p değeri	<u>Grup 1-3</u> için p değeri	<u>Grup 2-3</u> için p değeri
Yaş(yıl)	10,69±3,62	11,35±2,55	11,38±2,82	0,347	0,324	0,884
Erkek cins.	23/40(%57)	7/13	13/14	0,819	<b>0,017</b>	<b>0,023</b>
İKS kullanan	12/40(%30)	6/13	5/14	0,290	0,695	0,588
Koyu cilt	22/40(%55)	4/13	2/14	0,133	<b>0,009</b>	0,312
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	19,35±4,28	19,47±3,61	18,42±3,73	0,725	0,477	0,332
1 saatten az güneş maruziyeti	23/40(%57)	0	0	-	-	-
Diyetle D vit alım miktarı (µg/gün)	4,72±0,96	5,62±1,00	6,96±0,98	<b>0,005</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,007</b>
Serum vit D (µg/L)	13,10±4,54	23,38±2,14	41,14±10,57	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Mutlak eoz. sayısı (x10 <sup>3</sup> /µL)	474,67±304,77	563,93±362,52	544,36±250,98	0,408	0,278	0,903
Serum IgE (IU/mL)	875,75±1067,88	648,72±622,98	1009,61±1399,48	0,772	0,813	0,560

Tablo 16: Tüm astımlıların D vitamini dilimlerine göre klinik verilerinin karşılaştırılması

Serum D vitamini düzeyi <20 µg/L olan grubun D vitamini düzeyi ortalaması 13,10±4,54 µg/L olup serum D vitamini>30 µg/L olan grubun ise 41,14±10,57 µg/L idi (p<0,001) (Tablo 16).

Astımlı hastaların immünolojik verileri D vitamini dilimlerine göre karşılaştırıldığında; D vitamini>30 µg/L olan grubun serum VDBP düzeyleri (p=0,019) ve serum log katelisinidin düzeyleri (p=0,002) D vitamini<20 µg/L olan gruba göre anlamlı olarak daha düşüktü (Tablo 17).

D vitamini>30 µg/L olan astımlı grupta serum IL-2 (p=0,005), IL-4 (p=0,001) ve IL-13 (p=0,004) düzeyleri, D vitamini<20 µg/L olan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı. IL-13 düzeylerinde artan dilime paralel yükselme mevcuttu. Serum FOXP3+ düzenleyici T hücre yüzdesi, IL-10 ve TGF-β düzeyleri açısından tüm astımlı grupta D vitamini dilimlerine göre karşılaştırmada gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Serum IL-12 ve IFN-γ düzeyleri vit D<20 µg/L olan hastalarda daha yüksek olmakla birlikte D vitamini dilimlerine göre karşılaştırmada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 17).

	<u>Grup 1 (Vit D &lt;20)</u> ortalama, std sapma n=40	<u>Grup 2 (Vit D 21-29)</u> ortalama, std sapma n=13	<u>Grup 3 (Vit D &gt;30)</u> ortalama, std sapma n=14	<u>Grup 1-2</u> için p değeri	<u>Grup 1-3</u> için p değeri	<u>Grup 2-3</u> için p değeri
VDBP	26,83±18,62	16,89±13,11	14,06±9,63	0,066	<b>0,019</b>	0,808
Log CAMP	3,77±0,81	3,61±0,81	3,01±0,56	0,508	<b>0,002</b>	0,058
FOXP3+ %	2,92±1,38	3,99±3,19	2,75±1,62	0,495	0,622	0,308
TGF-β	8,69±11,93	8,06±13,62	5,65±6,25	0,772	0,813	0,560
IL-10	6,93±3,78	6,26±3,50	8,32±3,72	0,495	0,161	0,115
IL-2	0,76±0,58	0,78±0,28	0,88±0,23	0,204	<b>0,005</b>	0,145
IL-12	132,36±111,67	119,67±78,64	188,51±164,39	1,000	0,305	0,357
IFN-γ	0,17±0,26	0,08±0,06	0,07±0,03	0,226	0,093	0,789
IL-4	13,05±2,68	13,62±1,79	14,68±1,73	<b>0,046</b>	<b>0,001</b>	0,089
IL-13	2,20±5,70	6,77±11,17	8,21±13,07	0,160	<b>0,004</b>	0,225

Tablo 17: Tüm astımlıların D vitamini dilimlerine göre immünolojik verilerin karşılaştırılması

#### **4-) Akut astım atağındaki hastalarda D vitamini dilimlerine göre klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması**

Astım atağı grubunu D vitamini dilimlerine göre gruplara ayırdığımızda; Grup 1: vit D <10 µg/L olan astımlılar (11 kişi), Grup 2: vit D >10 µg/L olan astımlılar (24 kişi) olmak üzere 35 kişi mevcuttu. Atakta astımlıların D vitamini dilimlerine göre karşılaştırılmasında; astım atak skor, pulmoner indeks skor, atak sırasında kullanılan bronkodilatör sayısı ve BMI açısından anlamlı fark saptanmadı. Atakta astımlılarda D vitamini<10 µg/L olan grup ile D vitamini>10 µg/L olan grup arasında IKS kullanımı açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,078) (Tablo 18).

Atakta astımlılar D vitamini dilimlerine göre karşılaştırıldığında; D vitamini<10 µg/L olan grubu ile D vitamini>10 µg/L olan atak grubu arasında serum log katelisin ve VDBP düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,099 ve p=0,662).

Ayrıca D vitamini<10 µg/L olan atak grubunun serum IL-2 düzeyleri D vitamini>10 µg/L olan gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi (p=0,015). Serum FOXP3+ düzenleyici T hücre yüzdesi, IL-10, TGF-β, IL-4, IL-13, IL-12 ve IFN-γ düzeyleri açısından karşılaştırıldığında atakta astımlılarda D vitamini dilimlerine göre gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Atakta astımlıların D vitamini düzeyine göre spirometrik indeklerinin karşılaştırılmasında; D vitamini<10 µg/L olan grubu ile D vitamini>10 µg/L olan atak grubu arasında FEV1 pre mutlak değer, FEV1/FVC % değer, PEF % değer, MMEF mutlak pre değer açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

	<u>Grup 1 (Vit D &lt;10)</u> ortalama, std sapma n=11	<u>Grup 2 (Vit D &gt;10)</u> ortalama, std sapma n=24	<u>Grup 1-2 için p değeri</u>
IKS kullanmayan	11/11(%100)	15/24(%62)	0,078
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20,34±5,20	18,77±3,72	0,563
Serum vitamin D µg/L	8,18±1,66	16,79±4,84	<b>&lt;0,001</b>
Serum VDBP	29,05±22,95	23,22±16,76	0,662
Log Katelisinidin	4,25±0,46	3,71±0,85	0,099
IL-2	0,68±0,13	0,58±0,21	<b>0,015</b>
Astım atak skor	7,36±2,69	7,50±2,00	0,563
Pulmoner indeks skor	4,73±2,79	4,71±1,96	0,740
Atak bronk.sayısı	5,55±0,93	5,50±0,72	0,903

Tablo 18. Astım atağı grubunun D vitamini dilimlerine göre verilerinin karşılaştırılması

### 5-) Akut astım atağındaki hastalarda viral semptomların varlığına göre klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

Viral semptomların varlığına göre atakta astımlı hastalar karşılaştırıldığında; astım atak skor ( $p=0,002$ ), pulmoner indeks skor ( $p=0,001$ ), atak sırasında kullanılan bronkodilatör sayısının ( $p=0,002$ ) ve serum IgE düzeyinin viral semptomu olan atak hastalarında anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. Ayrıca VDBP ve IL-10 düzeyleri belirgin olarak yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı sınırdıydı.

Viral semptomları olan atakta astımlılarda serum FOXP3+ düzenleyici T hücre yüzdesinin viral semptomları olmayan atakta astımlı gruba göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı ( $p=0,033$ ) (Tablo 19).

	<b>Viral semptom yok n=11</b>	<b>Viral semptom var n=24</b>	<b>P değeri</b>
Astım atak skor	6,00±0,89	8,13±2,30	<b>0,002</b>
Pulmoner indeks skor	3,00±1,09	5,50±2,16	<b>0,001</b>
Atakta bronkodil sayısı	5,00±0,00	5,75±0,84	<b>0,002</b>
Serum IgE (IU/mL)	738,55±1468,11	1094,71±963,05	<b>0,036</b>
Mutlak eozinofil sayısı	476,18±378,23	535,17±362,52	0,749
Serum VDBP (mg/dL)	15,50±8,03	29,43±20,72	0,076
Serum log katelisinidin	3,93±0,73	3,86±0,82	0,887
Serum vitamin D (µg/L)	12,09±4,43	15,00±6,13	0,170
FOXP3+ %	3,62±1,13	2,55±1,37	<b>0,033</b>
IL-10 (pg/mL)	5,11±2,80	7,63±4,19	0,060
TGF-β (ng/mL)	11,23±9,12	9,51±15,01	0,110
IL-4 (pg/mL)	11,94±8,70	12,19±0,65	0,337
IL-13 (pg/mL)	1,14±2,02	1,37±5,51	0,736
IL-12 (pg/mL)	122,90±77,59	163,36±125,90	0,570
IFN-γ (IU/mL)	0,15±0,15	0,19±0,32	0,887

Tablo 19. Atakta astımlıların viral semptomların varlığına göre atak skorlarının, alerji belirteçlerinin, VDBP, log katelisinidin ve sitokinlerin karşılaştırılması; ortalama, standart sapma ve p değerleri verilmiştir

## 6-) Akut astım atağındaki hastalarda viral seroloji sonuçlarına göre klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

Viral serolojinin pozitifliğine göre atakta astımlı hastalar karşılaştırıldığında; viral serolojisi pozitif olan ve viral serolojisi negatif olan hastalar arasında atak skorları, alerji belirteçleri, serum VDBP, log katelisin ve sitokin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 20).

	Viral seroloji negatif n=6	Viral seroloji pozitif n=29	P değeri
Astım atak skor	6,67±1,03	7,62±2,35	0,435
Pulmoner indeks skor	4,17±1,83	4,83±2,30	0,574
Atakta bronkodil sayısı	5,17±0,40	5,59±0,82	0,196
Serum IgE (IU/mL)	850,16±529,74	1010,21±1229,28	0,540
Mutlak eozinofil sayısı	483,50±256,96	523,48±384,59	0,965
Serum VDBP (mg/dL)	25,05±19,01	25,05±19,07	0,861
Serum log katelisin	4,23±0,63	3,81±0,80	0,204
Serum vitamin D (µg/L)	13,50±7,06	14,21±5,58	0,553
FOXP3+ %	2,90±1,49	2,88±1,38	0,930
IL-10 (pg/mL)	8,26±4,09	6,54±3,93	0,274
TGF-β (ng/mL)	3,83±7,72	11,43±13,91	0,060
IL-4 (pg/mL)	12,00±0,84	12,13±0,71	0,810
IL-13 (pg/mL)	0,07±0,07	1,55±5,10	0,131
IL-12 (pg/mL)	196,20±80,78	141,22±117,93	0,149
IFN-γ (IU/mL)	0,09±0,04	0,19±0,30	0,776
IL-2 (U/mL)	0,61±0,19	0,61±0,20	0,569

Tablo 20. Atakta astımlıların viral seroloji pozitifliğine göre atak skorlarının, alerji belirteçlerinin, VDBP, log katelisin ve sitokinlerin karşılaştırılması; ortalama, standart sapma ve p değerleri verilmiştir



## 7-) Astımlı hastalarda serum D vitamini düzeyi ile ilişki gösteren faktörler için korelasyon analizi

Tüm astım grubunda serum D vitamini düzeyi ile; günlük diyetle alınan D vitamini miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ilişki saptandı ( $p < 0,001$  ve pearson k.k; 0,700), günlük güneşe maruz kalma süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ilişki saptandı ( $p < 0,001$  ve spearman k.k; 0,714), alerji belirteçleri (serum IgE düzeyi ve mutlak eozinofil sayısı) arasında ilişki saptanmadı ( $p = 0,904$  ve  $p = 0,424$ ), vücut kitle indeksi arasında ilişki saptanmadı ( $p = 0,828$ ), VDBP düzeyi arasında ( $p = 0,018$  ve pearson k.k; -0,289) istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde ilişki saptandı (Tablo 21).

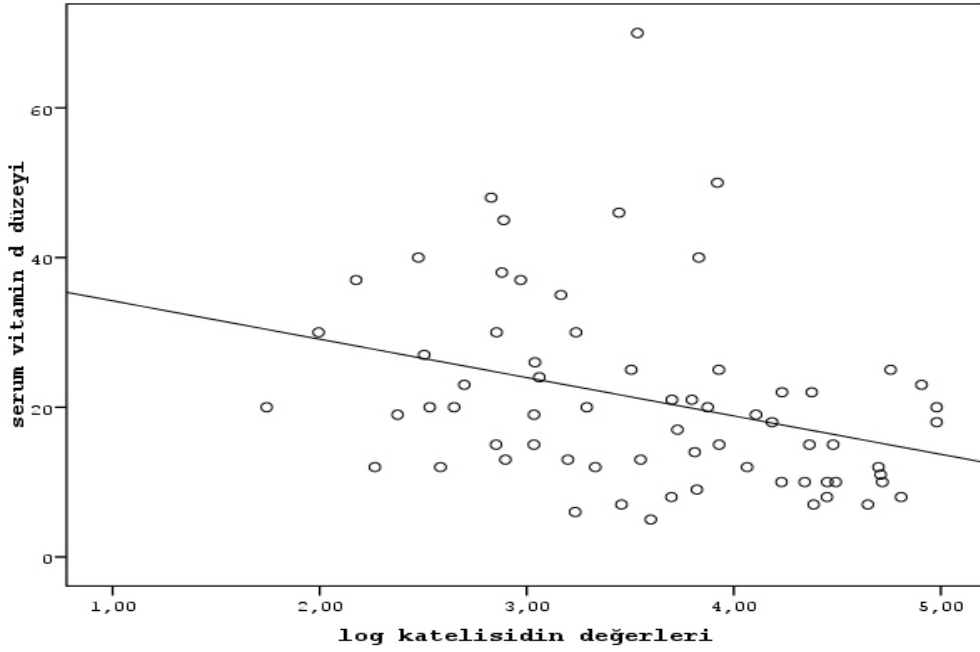
Tüm astım grubunda serum D vitamini düzeyi ile katelidisin düzeyi arasında ( $p = 0,037$  ve pearson k.k; -0,256) istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde ilişki saptandı, FOXP3+ T reg hücre yüzdesi arasında ilişki saptanmadı ( $p = 0,990$ ), IL-4 ( $p = 0,020$  ve pearson korelasyon katsayısı; 0,285) ve IL-10 arasında ( $p = 0,046$  ve pearson k.k; 0,245) istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ilişki saptandı (Tablo 21).

Serum D vitamini düzeyi ile spirometrik indeksler arasında astım atak grubunda ve kontrollü astım grubunda korelasyon saptanmamıştır.

Değişken	Pearson Korelasyon Katsayısı	p değeri
Yaş (ay)	0,186	0,131
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-0,027	0,828
Diyetle alınan vit d miktarı (µg/gün)	0,700	<b>&lt;0,001</b>
Serum IgE düzeyi (IU/mL)	-0,015	0,904
Mutlak eozinofil sayısı (X10 <sup>3</sup> /µL)	0,099	0,424
Serum VDBP düzeyi (mg/dL)	-0,289	<b>0,018</b>
Serum katelidisin düzeyi (ng/mL)	-0,256	<b>0,037</b>
FOXP3+ T reg %	0,001	0,990
Serum IL-4 düzeyi (pg/mL)	0,285	<b>0,020</b>
Serum IL-10 düzeyi (pg/mL)	0,245	<b>0,046</b>
Serum IL-13 düzeyi (pg/mL)	0,172	0,164

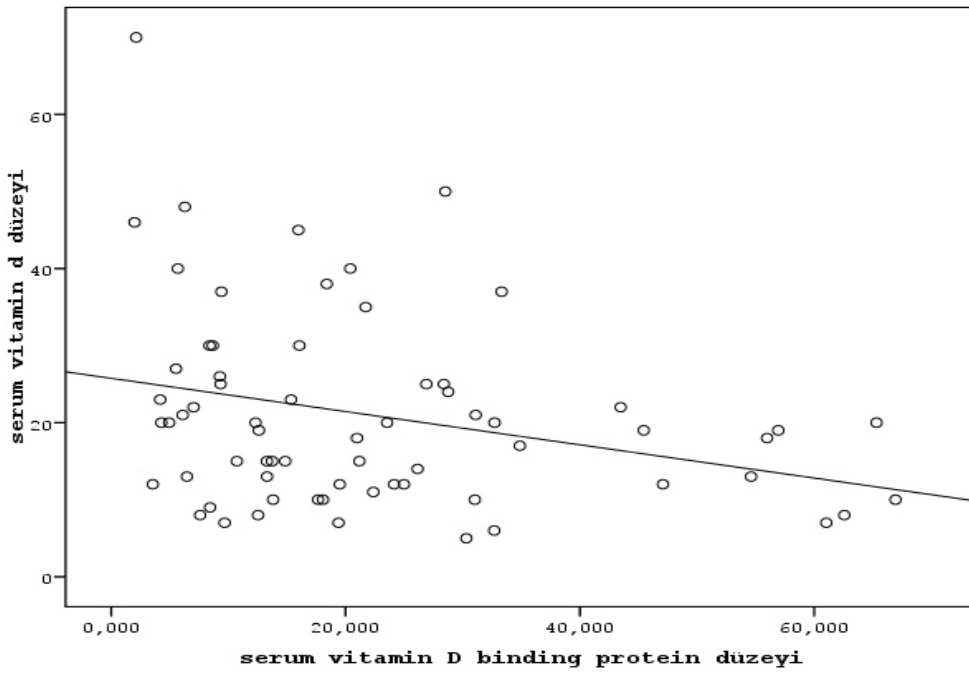
Tablo 21: Tüm astımlılarda serum D vitamini düzeyi ile klinik değişkenler, alerji belirteçleri, sitokinler, VDBP ve katelidisin arasındaki ilişki

Tüm astım grubunda serum D vitamini düzeyi ile katelisinin arasında negatif korelasyon saptanmıştır (Şekil 21).



Şekil 21. Serum D vitamini düzeyleri ile log katelisinin arasındaki ilişki

Tüm astım grubunda serum D vitamini düzeyi ile VDBP arasında negatif korelasyon saptanmıştır (Şekil 22).



Şekil 22. Serum D vitamini düzeyleri ile VDBP arasındaki ilişki

## 8-) Astımlı hastalarda serum katelisinin düzeyi ile ilişki gösteren faktörler için korelasyon analizi

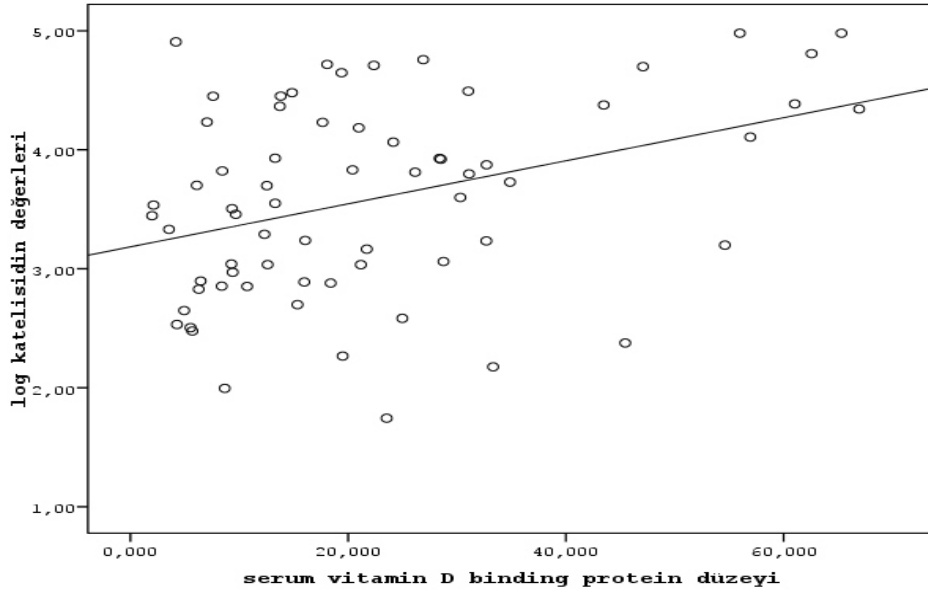
Tüm astım grubunda serum log katelisinin düzeyi ile vücut kitle indeksi ( $p=0,009$  ve pearson k.k; 0,316) ve serum VDBP düzeyi ( $p=0,002$  ve pearson k.k; 0,375) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Serum log katelisinin düzeyi ile serum D vitamini düzeyi ( $p=0,006$  ve pearson k.k; -0,331) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı. Serum log katelisinin düzeyi ile sitokinler arasında astımlılarda istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 22).

Serum log katelisinin düzeyi ile spirometrik indeksler arasında astım atağı grubunda anlamlı ilişki saptanmadı. Kontrollü astım grubunda da spirometrik indeksler ile serum log katelisinin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Değişken	Pearson Korelasyon Katsayısı	P değeri
Yaş (yıl)	-0,106	0,393
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0,316	<b>0,009</b>
Serum IgE düzeyi (IU/mL)	-0,017	0,893
Mutlak eozinofil sayısı (X10 <sup>3</sup> /μL)	0,022	0,859
Serum vitamin D düzeyi (μg/L)	-0,331	<b>0,006</b>
Serum VDBP düzeyi (mg/dL)	0,375	<b>0,002</b>
FOXP3+ T reg %	0,044	0,723
Serum IL-4 düzeyi (pg/mL)	-0,134	0,281
Serum IL-13 düzeyi (pg/mL)	-0,209	0,090

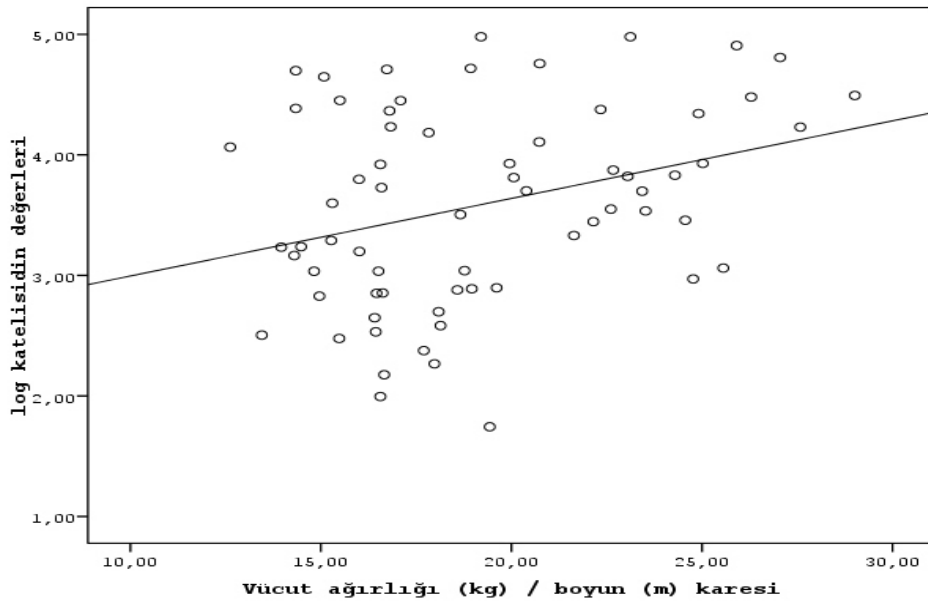
Tablo 22: Tüm astımlılarda serum log katelisinin düzeyi ile klinik değişkenler, alerji belirteçleri, VDBP ve sitokinler arasındaki ilişki

Tüm astım grubunda serum log katelisinin düzeyleri ile VDBP arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Şekil 23).



Şekil 23. Serum log katelisinin düzeyleri ile VDBP arasındaki ilişki

Tüm astım grubunda serum log katelisinin düzeyleri ile vücut kitle indeksi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Şekil 24).



Şekil 24. Serum log katelisinin düzeyleri ile vücut kitle indeksi arasındaki ilişki

## 9-) Astımlı hastalarda serum VDBP düzeyi ile ilişki gösteren faktörler için korelasyon analizi

Tüm astımlılarda serum VDBP düzeyi ile serum D vitamini düzeyi ( $p=0,018$ , pearson k.k:-0,289), diyetle alınan D vitamini miktarı ( $p=0,006$  ve pearson k.k:-0,334), serum IL-13 ve serum TGF- $\beta$  arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı (Tablo 23).

Tüm astımlılarda serum VDBP düzeyi ile yaş, cinsiyet, BMI, alerji belirteçleri (mutlak eozinofil sayısı ve serum IgE), FOXP3+ düzenleyici T hücre yüzdesi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 23).

Tüm astımlılarda serum VDBP düzeyi ile spirometrik indeksler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Değişken	Pearson Korelasyon Katsayısı	P değeri
Yaş (ay)	0,088	0,477
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0,071	0,569
Diyetle D vit miktarı ( $\mu\text{g/gün}$ )	-0,334	<b>0,006</b>
Serum vitamin D düzeyi ( $\mu\text{g/L}$ )	-0,289	<b>0,018</b>
Mutlak eozinofil sayısı ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	-0,062	0,620
Serum IgE düzeyi (IU/mL)	0,114	0,357
FOXP3+ T reg %	-0,239	0,052
Serum IL-4 düzeyi (pg/mL)	-0,172	0,163
Serum IL-13 düzeyi (pg/mL)	-0,246	<b>0,044</b>
Serum TGF- $\beta$ (ng/mL)	-0,282	<b>0,021</b>

Tablo 23: Tüm astımlılarda serum VDBP düzeyi ile klinik değişkenler, alerji belirteçleri ve sitokinler arasındaki ilişki

## 10-) Serum D vitamini düzeyini etkileyen faktörler için çok değişkenli analiz

Tek değişkenli analizde serum D vitamini düzeyini anlamlı olarak etkileyen faktörler; cinsiyet ( $p=0,022$ ), günlük diyetle alınan D vitamini miktarı ( $p<0,001$ ), günlük güneşe maruziyet süresi ( $p<0,001$ ) ve serum VDBP düzeyi ( $p=0,015$ ) olarak tesbit edildi. Çok değişkenli analize, tek değişkenli analizde anlamlı bulunan parametreler ve klinik önemi olan parametreler dahil edilmiştir.

Çok değişkenli analizde; yaşın bir birimlik artışı ile serum D vitamini düzeyinin yaklaşık  $0,59 \mu\text{g/L}$  artış gösterdiği ( $p=0,046$ ), vücut kitle indeksindeki bir birimlik artış ile serum D vitamini düzeyinin  $0,63 \mu\text{g/L}$  azalma gösterdiği ( $p=0,010$ ), günlük güneşe maruziyet süresinin 1 saatin üzerinde olması ile serum D vitamini düzeyinin yaklaşık  $7,98 \mu\text{g/L}$  artış gösterdiği ( $p<0,001$ ) ve diyetle alınan D vitamini miktarındaki bir  $\mu\text{g/gün}$ 'lük artış ile serum D vitamini düzeyinin  $5,76 \mu\text{g/L}$  artış gösterdiği ( $p<0,001$ ) saptandı (Tablo 24).

Değişken	Tek değişkenli analizde beta katsayısı (%95 güven aralığı)	Tek değişkenli analizde p değeri	Çok değişkenli analizde beta katsayısı (%95 güven aralığı)	Çok değişkenli analizde p değeri
Yaş	0,020 (-0,048 – 0,088)	0,552	0,596 (0,012–1,179)	<b>0,046</b>
Cinsiyet	5,916(0,892 – 10,940)	<b>0,022</b>	-0,283 (-3,697–3,131)	0,869
BMI ( $\text{kg/m}^2$ )	-0,206 (-0,826 – 0,414)	0,510	-0,638 (-1,118 – 0,159)	<b>0,010</b>
Cilt rengi	-4,295 (-9,550 – 0,960)	0,108	-0,471 (-3,904 – 2,962)	0,785
IKS kullanımı	-1,790 (-8,326 – 4,747)	0,586	-3,138 (-6,703 – 0,427)	0,084
Diyetle günlük vitamin D miktarı ( $\mu\text{g/gün}$ )	6,387 (4,904 – 7,870)	<b>&lt;0,001</b>	5,763 (4,346 – 7,180)	<b>&lt;0,001</b>
Günlük güneşe maruziyet süresi	14,570 (10,286 – 18,853)	<b>&lt;0,001</b>	7,981 (4,281 – 11,681)	<b>&lt;0,001</b>
Serum VDBP düzeyi ( $\text{mg/dL}$ )	-0,175 (-0,315_ -0,034)	<b>0,015</b>	-0,056 (-0,152 – 0,040)	0,245

Tablo 24: Serum D vitamini düzeyini etkileyen faktörler için tek ve çok değişkenli analiz sonuçları

## 11-) Serum katelisinin düzeyini etkileyen faktörler için çok değişkenli analiz

Tek değişkenli analizde serum log katelisinin düzeyini anlamlı olarak etkileyen faktörler; BMI (p=0,010), viral semptom varlığı (p=0,015), serum D vitamini düzeyi (p=0,044) ve serum log IgE düzeyi (p=0,036) olarak tesbit edildi.

Çok değişkenli analize, tek değişkenli analizde anlamlı bulunan parametreler ve klinik önemi olan parametreler dahil edilmiştir. Çok değişkenli analizde; yaşın bir birimlik artışı ile serum log katelisinin düzeyinin yaklaşık 0,06 birim azalma gösterdiği (p=0,044), vücut kitle indeksindeki bir birimlik artış ile serum log katelisinin düzeyinin 0,103 birim artış gösterdiği (p<0,001), serum D vitamini düzeyindeki 1 µg/L'lık artış ile serum log katelisinin düzeyinin 0,017 birim azalma gösterdiği (p=0,013) ve serum log IgE düzeyindeki bir birimlik artış ile serum log katelisinin düzeyinin 0,49 birim artış gösterdiği (p=0,001) saptandı (Tablo 25).

Değişken	Tek değişkenli analizde beta katsayısı (%95 güven aralığı)	Tek değişkenli analizde p değeri	Çok değişkenli analizde beta katsayısı (%95 güven aralığı)	Çok değişkenli analizde p değeri
Cinsiyet	0,125 (-0,237 – 0,487)	0,495	0,167 (-0,159 – 0,492)	0,311
Yaş	-0,003 (-0,008 – 0,001)	0,170	-0,060 (-0,010 – 0,000)	<b>0,044</b>
IKS kullanımı	-0,065 (-0,474 – 0,344)	0,752	0,038 (-0,351 – 0,426)	0,848
Mutlak eozinofil sayısı (X10 <sup>3</sup> /µL)	<0,001 (0,000 – 0,001)	0,124	<0,001 (0,000 – 0,001)	0,796
Serum vitamin D düzeyi (µg/L)	-0,015 (-0,030 – 0,000)	<b>0,044</b>	-0,017 (-0,030 – 0,004)	<b>0,013</b>
IL-13 (pg/mL)	-0,017 (-0,036 – 0,001)	0,063	-0,012 (-0,028 – 0,004)	0,147
IFN-γ (IU/mL)	0,478 (-0,382 – 1,339)	0,272	-0,233 (-1,010 – 0,544)	0,552
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0,056 (0,014 – 0,098)	<b>0,010</b>	0,103 (0,060 – 0,146)	<b>&lt;0,001</b>
Viral semptom varlığı	0,483 (0,097 – 0,868)	<b>0,015</b>	0,190 (-0,202 – 0,583)	0,337
Log IgE	0,298 (0,020 – 0,576)	<b>0,036</b>	0,499 (0,221 – 0,778)	<b>0,001</b>

Tablo 25: Serum log katelisinin düzeyini etkileyen faktörler için tek ve çok değişkenli analiz sonuçları

## 12-) Serum VDBP düzeyini etkileyen faktörler için çok değişkenli analiz

Tek değişkenli analizde serum VDBP düzeyini anlamlı olarak etkileyen faktörler; serum D vitamini düzeyi (p=0,018), viral semptom varlığı (p=0,003), serum IL-13 düzeyi (p=0,044) ve serum TGF- $\beta$  düzeyi (p=0,021) olarak tesbit edildi.

Çok değişkenli analize, tek değişkenli analizde anlamlı bulunan parametreler ve klinik önemi olan parametreler dahil edilmiştir. Çok değişkenli analizde; serum TGF- $\beta$  düzeyindeki 1 ng/mL artış ile serum VDBP düzeyinin 0,33 mg/dL azalma gösterdiği (p=0,037), serum D vitamini düzeyindeki 1  $\mu$ g/L'lık artış ile serum VDBP düzeyinin 0,35 mg/dL azalma gösterdiği (p=0,018) saptandı. Viral semptomları olan hastaların serum VDBP düzeyi ortalaması viral semptomları olmayanlara göre yaklaşık olarak 8 mg/dL daha yüksek saptandı (p=0,058) (Tablo 26).

Değişken	Tek değişkenli analizde beta katsayısı (%95 güven aralığı)	Tek değişkenli analizde p değeri	Çok değişkenli analizde beta katsayısı (%95 güven aralığı)	Çok değişkenli analizde p değeri
Cinsiyet	-3,68 (-11,27 – 3,90)	0,338	0,030 (-7,974 – 8,034)	0,994
Yaş	0,930 (-0,258 – 2,117)	0,123	1,089 (-0,089 – 2,267)	0,069
Serum D vitamini düzeyi ( $\mu$ g/L)	-0,380 (-0,685 – 0,074)	<b>0,015</b>	-0,353 (-0,651 – 0,056)	<b>0,021</b>
Serum log IgE düzeyi (IU/mL)	-2,19 (-8,170 – 3,787)	0,468	1,214 (-5,889 – 8,317)	0,418
IL-4 (pg/mL)	-1,461 (-3,158 – 0,236)	0,091	0,050 (-1,874 – 1,974)	0,959
IL-13 (pg/mL)	-0,385 (-0,768 – 0,002)	<b>0,049</b>	-0,084 (-0,477 – 0,310)	0,673
IL-10 (pg/mL)	0,489 (-0,607 – 1,584)	0,378	0,304 (-0,841 – 1,449)	0,599
TGF- $\beta$ (ng/mL)	-0,320 (-0,649 – 0,010)	0,057	-0,333 (-0,645 – 0,021)	<b>0,037</b>
FOXP3+ T reg %	-2,510 (-4,514 – 0,507)	<b>0,015</b>	-1,812 (-3,721 – 0,096)	0,062
Viral semptom varlığı	7,131 (-1,114 – 15,375)	0,089	8,003 (-0,275 – 16,282)	0,058

Tablo 26: Serum VDBP düzeyini etkileyen faktörler için tek ve çok değişkenli analiz sonuçları



### 13-) Astım atağı gelişiminde rol oynayan faktörler için çok değişkenli analiz

Astım atağı gelişimini etkileyen faktörlerin tek değişkenli analizinde;

1- Serum D vitamin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,001$ , odds oranı; 0,838). Serum D vitamini düzeyinin 1  $\mu\text{g/L}$ 'lik artışında astım atak riski 1,19 kat azalmaktadır.

2- Yaş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p = 0,024$ , odds oranı; 0,829).

3- Log katelisinidin istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p = 0,003$ , odds oranı; 2,899). Log katelisinidin bir birimlik artışında astım atak riski 2,899 kat artmaktadır.

4- Günlük güneşe maruziyet süresi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,001$ , odds oranı; 0,078).

5- Cinsiyet ( $p = 0,081$ ), serum VDBP ( $p = 0,159$ ), serum IgE ( $p = 0,326$ ), mutlak eozinofil sayısı ( $p = 0,776$ ), IKS kullanımı ( $p = 0,124$ ) ve viral serolojinin pozitif olması ( $p = 0,432$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Çok değişkenli analize, tek değişkenli analizde anlamlı bulunan parametreler ve klinik önemi olan parametreler dahil edilmiştir. Çok değişkenli analizde; yaşın bir birimlik artışının astım atak riskini 1,23 kat azalttığı ( $p = 0,042$ ) ve serum D vitamini düzeyinin 1  $\mu\text{g/L}$  artışının astım atak riskini 1,20 kat azalttığı ( $p < 0,001$ ) saptandı.

Astım atağında rol oynayabilecek faktörlerin önemi çok değişkenli analiz ile araştırıldığında; serum D vitamini düzeyindeki artışın yaş, cinsiyet, alerjik belirteçler, inhale steroid kullanımı, BMI, viral enfeksiyon varlığı, güneşe maruziyet süresi, serum VDBP ve katelisinidin düzeylerinden bağımsız olarak astım atağı riskini anlamlı olarak azalttığı saptandı ( $p < 0,001$ ) (Tablo 27).

Değişken	Tek değişkenli analizde odds oranı (%95 güven aralığı)	Tek değişkenli analizde p değeri	Değişken	Çok değişkenli analizde odds oranı (%95 güven aralığı)	Çok değişkenli analizde p değeri
Yaş	0,829 (0,704 – 0,976)	<b>0,024</b>	Yaş	0,809 (0,660– 0,992)	<b>0,042</b>
Cinsiyet	0,396 (0,140 – 1,120)	0,081	Cinsiyet	0,643 (0,144– 2,884)	0,564
BMI	1,011 (0,896 – 1,140)	0,862	BMI	1,011 (0,785– 1,303)	0,932
Serum vitamin D düzeyi (µg/L)	0,838 (0,765– 0,919)	<b>&lt;0,001</b>	Serum vitamin D düzeyi (µg/L)	0,829 (0,752– 0,914)	<b>&lt;0,001</b>
IKS kullanımı	2,247 (0,802– 6,298)	0,124	IKS kullanımı	2,802 (0,713– 11,005)	0,140
Günlük güneşe maruziyet süresi	0,078 (0,020– 0,304)	<b>&lt;0,001</b>	Günlük güneşe maruziyet süresi	0,323 (0,037– 2,790)	0,304
Log katelisinidin düzeyi (ng/mL)	2,899 (1,439– 5,840)	<b>0,003</b>	Log katelisinidin düzeyi (ng/mL)	2,114 (0,826– 5,409)	0,118
Serum VDBP (mg/dL)	1,022 (0,991– 1,054)	0,159	Serum VDBP	0,997(0,948 – 1,048)	0,904
Serum IgE düzeyi	1,000 (1,000– 1,001)	0,326	Serum IgE düzeyi	1,001 (1,000– 1,002)	0,150
Mutlak eozinofil sayısı	1,000 (0,999– 1,002)	0,776	Mutlak eozinofil sayısı	1,000 (0,998 – 1,003)	0,860
Viral seroloji	1,611 (0,491– 5,289)	0,432	Viral seroloji	0,891 (0,136 – 5,854)	0,904

Tablo 27: Astım atağı gelişiminde etkili faktörler için tek ve çok değişkenli analiz sonuçları

IKS kullanmayan ve D vitamini >10 µg/L olan astım grubunun atak riski IKS kullanan ve D vitamini >10 µg/L olan astımlılara göre 1,3 kat daha fazla olarak saptanmıştır.

IKS kullanmayan ve D vitamini düzeyi <10 µg/L olan astım hastalarının atak geliştirme riski IKS kullanan ve D vitamini >10 µg/L olan astımlılara göre 7,9 kat daha fazla saptanmıştır.

Sonuç olarak IKS kullanmayan ve D vitamini düzeyi <10 µg/L olan astım grubunun atak gelişme riski açısından en riskli grup olduğu saptanmıştır (Tablo 28).

	Hasta sayısı	Odds oranı (%95 güven aralığı)
IKS kullanan ve vit D >10 µg/L	22	1 (referans)
IKS kullanan ve vit D <10 µg/L	1	-
IKS kullanmayan ve vit D >10 µg/L	31	1,354 (0,44 - 4,08)
IKS kullanmayan ve vit D <10 µg/L	13	7,944 (1,40 – 44,80)

Tablo 28: İnhalasyon kortikosteroid kullanımı ve serum D vitamini düzeyi kombinasyonunun astım atak gelişme riski üzerindeki etkisi

IKS kullanan ve D vitamini >10 µg/L olan astım grubu referans olarak alınmıştır (D vitamini düzeyi 20 µg/L'nin ve 30 µg/L'nin üzerinde atakta astım hasta sayısı çok az olduğundan uygun istatistiksel karşılaştırma yapabilmek için D vitamini düzeyi 10 µg/L olarak alınmıştır).

## TARTIŞMA

Astımın gerçek nedeni bilinmemekle birlikte gelişiminde birçok genetik ve çevresel faktör ve bunların arasındaki etkileşim rol oynar<sup>5</sup>. D vitamini organizma için önemli bir yapı taşı olup kemik metabolizması ve kalsiyum homeostazı üzerindeki etkileri uzun zamandır bilinmektedir<sup>260</sup>. Son yıllarda D vitamininin immunomodülatör etkisinin de keşfiyle birlikte, D vitamini düzeyi ve astım, alerjik hastalıklar ve otoimmün hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar artmıştır<sup>7,175,239,261</sup>. D vitamininin immün işlevleri iyileştirerek, anti-inflamatuar etkinlik göstererek, steroid direncini azaltarak, glukokortikoidlerin etkilerini güçlendirerek, hücre döngüsünü yavaşlatarak ve yeniden yapılanmayı azaltarak astım patogenezi ve tedavi yanıtında rol oynadığı düşünülmektedir<sup>15,261</sup>. D vitamininin enfeksiyonları önlemedeki etkisi doğal immün sistemin bir komponenti olan antimikrobiyal peptidler aracılığıyla gerçekleşmektedir<sup>13,180</sup>. İnsan katelisinin antimikrobiyal peptid bunlardan en iyi bilinendir<sup>14</sup>. Biz de bu çalışma ile çocukluk çağı astım ataklarının gelişiminde D vitamini düzeyleri ve katelisinin rolünü araştırdık.

Serum 25(OH)D<sub>3</sub> konsantrasyonu D vitamini düzeyini göstermede en iyi belirteçtir ve dolaşımdaki 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> düzeyinin yaklaşık 1000 katı kadardır. 25(OH)D<sub>3</sub> yarı ömrü 2-3 hafta iken 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün yarı ömrü birkaç saattir<sup>154,155</sup>. Genel olarak D vitamini düzeyi yeterliliği için önerilen eşik değer 30 ng/mL olup bu düzey kas-iskelet sisteminin homeostazı için belirlenmiştir yani parathormonu aktive etmeyecek en düşük 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi 30 ng/ml'dir. Bu nedenle D vitamini için yeterli düzey >30 ng/ml olarak kabul edilmektedir. D vitamininin kas iskelet sistemi üzerindeki etkileri baz alınarak D vitamini düzeyi eksikliği, yetersizliği ve yeterliliğinden bahsedilmektedir<sup>156</sup>. Çalışmalarda D vitamini eksikliği serum 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi 20 ng/ml ve altında olması; D vitamini yetersizliği ise serum düzeyinin 21-29 ng/ml arasında olması şeklinde tanımlanmaktadır<sup>262,263</sup>. Optimum immün işlev için serum D vitamini düzeyinin eşik değeri aslında bilinmemekle birlikte bu düzeyin 40 ng/mL'nin üzerinde olmasının gerekliliğini vurgulayan çalışmalar da vardır<sup>154,157,264</sup>.

Çalışmamıza katılan tüm çocukların %83'ünde D vitamini yetersizliği saptanmıştır. D vitamini düzeyi ≤20 µg/gün olanların sayısı 58 (%65,9), D vitamini düzeyi 21-29 µg/gün olanların sayısı 15 (%17) ve D vitamini düzeyi ≥30 µg/gün olanların sayısı 15 (%17) kişi olarak saptandı. Astım atağı grubunda D vitamini

düzeyi  $\leq 20$   $\mu\text{g/gün}$  olanların sayısı 30 (%85,7), D vitamini düzeyi 21-29  $\mu\text{g/gün}$  olanların sayısı 4 (%11,4) ve D vitamini düzeyi  $\geq 30$   $\mu\text{g/gün}$  olanların sayısı 1 (%2,9) kişi, kontrollü astım grubunda D vitamini düzeyi  $\leq 20$   $\mu\text{g/gün}$  olanların sayısı 10 (%31,3), D vitamini düzeyi 21-29  $\mu\text{g/gün}$  olanların sayısı 9 (%28,1) ve D vitamini düzeyi  $\geq 30$   $\mu\text{g/gün}$  olanların sayısı 13 (%40,6) kişi, sağlıklı kontrol grubunda D vitamini düzeyi  $\leq 20$   $\mu\text{g/gün}$  olanların sayısı 18 (%85,7), D vitamini düzeyi 21-29  $\mu\text{g/gün}$  olanların sayısı 2 (%9,5) ve D vitamini düzeyi  $\geq 30$   $\mu\text{g/gün}$  olanların sayısı 1 (%4,8) kişi olarak saptandı.

Çocuklarda D vitamini eksikliği ve yetersizliği önemli bir sağlık sorunu olup, birçok ülkede yapılan çalışmalarda değişik oranlar bildirilmiştir. Dünyada yaklaşık 1 milyar insanda, D vitamini düzeylerinde yetersizlik olduğu öngörülmektedir<sup>7,8</sup>. NHANES verilerine göre ABD'de % 25-57 oranında D vitamini eksikliği belirlenmiştir<sup>265</sup>.

Andıran ve ark.nın 0-16 yaş grubu 440 çocuk ve adölesanda yaptığı çalışmada, populasyonun %40'ında serum D vitamini 20 ng/ml'nin altında tesbit edilmiştir. 66 hastada (%15) ise D vitamini yetersizliği saptanmıştır<sup>168</sup>. Akman ve ark. nın 1-16 yaş grubu 849 sağlıklı çocukta yaptığı çalışmada D vitamini eksikliği (<20 ng/ml) %8 ve D vitamini yetersizliği (20-29) %25,5 olarak tesbit edilmiştir<sup>266</sup>.

Yaşları 6-14 arasında değişen 616 Costa-Ricalı astımlı çocukta yapılan çalışmada astım grubunun % 28'inde D vitamini yetersizliği (vitamin D<30 ng/mL) saptanmıştır. Costa Rica gibi 10. enlemde bulunan bir bölgede dahi D vitamini eksikliği görülebildiğini vurgulamışlardır. UVB ışınları ile ciltte D vitamini sentezinin serum 25(OH)D'nin en önemli kaynağı olmasına rağmen kişisel bildirilen güneş maruziyeti süresinin D vitamini yeterliliği için güvenilir bir gösterge olmadığına altını çizmişlerdir. Sağlıklı bireylerde de belirgin güneş maruziyetine rağmen (Havai, Beyrut, Lübnan ve Avustralya'da olduğu gibi) D vitamini eksikliği bildirilmiştir. Bunun nedeni olarak davranış-yaşayış şekilleri (güneş koruyucu kullanımı, kapalı giyinme ve ev içinde daha fazla zaman geçirme gibi) ve genetik nedenler (cilt melanin içeriği, genetik ve etnik faktörler) gösterilmiştir<sup>243</sup>.

Çalışmamıza katılan çocukların %83'ünde (73 kişi) D vitamini yetersizliği saptanmıştır. Serum D vitamini düzeyini etkileyen faktörleri çalışma grubumuzda incelediğimizde; çok değişkenli analizde yaş ve diyetle alınan D vitamini miktarında artışın ve günlük güneşe maruziyet süresinin 1 saatten uzun olmasının serum D

vitamini düzeyini anlamlı olarak arttırdığı, vücut kitle indeksindeki artışın ise serum D vitamini düzeyini anlamlı olarak azalttığı saptandı.

Çalışmamızda serum D vitamini düzeyi yeterliliği (vit D>30) ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. D vitamini düzeyi yeterli olan 15 kişinin 2'si kız (%13,3) ve 13'ü erkek (%86,7) olup erkeklerde belirgin yüksek bulundu. Amerika Birleşik Devletlerinde 14,091 kişi üzerinde yapılan NHANES III çalışmasının verileri incelendiğinde serum ortalama D vitamini düzeyi kadınlarda (28,72 ng/ml) erkeklere (31,37 ng/ml) oranla anlamlı şekilde düşük bulunmuştur<sup>238</sup>.

Brehm ve ark, 6-14 yaş grubu astımlılarda yaptığı çalışmada, daha küçük yaşlarda daha yüksek serum D vitamini düzeylerinin olduğunu göstermişlerdir<sup>243</sup>. Andıran ve ark'nın 0-16 yaş grubu 440 çocuk ve adölesanda yaptığı çalışmada serum 25(OH) vitamin D düzeyinin yaş ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır<sup>168</sup>. Çalışmamızda serum D vitamini düzeyi ile yaş arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Çalışmamızda serum D vitamini düzeyi yetersiz gruba göre serum D vitamini düzeyi yeterli grupta, günlük diyetle alınan D vitamini miktarı anlamlı olarak yüksek saptandı. Etkin dalga boyundaki güneş ışığına maruziyetin az olduğu ülkelerde diyet ile D vitamini desteği özellikle önem kazanmaktadır. Diyetle D vitamini alımı ülkeden ülkeye diyet alışkanlıklarına göre değişmekle birlikte bazı ülkelerde besinler D vitamini ile zenginleştirilmiş olarak sunulmaktadır. Amerika'da ortalama diyetle D vitamini alımı çocuklarda 2 µg/gün ve erişkinlerde 3-5 µg/gün'dür. Temel besin kaynakları ise balık, D vitamini ile zenginleştirilmiş süt ve kahvaltılık gevrek, et, yumurta, portakal suyu ve margarindir. 2001-2002'de, 19-64 yaş grubu bireylerde, diyet desteğinin kadınlarda günlük alınması gereken D vitamininin %25'ini erkeklerde ise %12'sini karşıladığını tesbit etmişlerdir<sup>158</sup>. Diyetle günlük 10 µg'dan daha az D vitamini alımı ile serum 25(OH)D düzeyini yıl boyunca en az 30 ng/mL düzeyinde tutulabilme ihtimali hiçbir çalışmada gösterilememiştir. Fakat günlük 10 µg'dan daha fazla D vitamini alımı serum 25(OH)D düzeyini 20-32 ng/mL düzeyinde tutmak için yeterli olabilir<sup>161</sup>.

İngiltere'de diyetle önerilen D vitamini miktarı 4-65 yaş için 10 µg/gün (400 IU) olup bu doz özellikle D vitamini eksikliği için risk grubu olanlara örneğin sınırlı güneş maruziyeti olanlara önerilmektedir. Amerika ve Kanada'da 50 yaş altındaki popülasyona önerilen D vitamini miktarı 5 µg/gün olup özellikle D vitamini eksikliği

için risk grubu olanlar ön planda düşünülmüştür. Avrupa Birliğinde UVB güneş ışığına maruz kalma düzeyine göre önerilen D vitamini miktarı 0-10 µg/gün'dür<sup>158</sup>. Her 100 IU/gün D vitamini alımının serum 25(OH)D düzeyini 2,5 nmol/L (1 ng/mL) arttırdığı tahmin edilmektedir. Teorik olarak 30 ng/mL'nin üzerinde D vitamini kan düzeyi sağlayabilmek için 3000 IU (75 µg/g) günlük D vitamini alınması gerektiği belirtilmektedir<sup>10</sup>.

Sangrador ve ark'nın 53 İspanyol kadında yaptığı çalışmada, güneş maruziyeti ve diyetin D vitamini düzeyi üzerine etkisi araştırılmıştır. Dozimetre ile değerlendirilen güneş maruziyetinin (hafta boyunca ev dışında geçirilen süre ortalama 3,4±1,9 saat/gün) D vitamini düzeyi ile direkt ilişkili olduğunu belirlemişlerdir. Diyetle alınan ortalama günlük D vitamini miktarı 5,17±4,84 µg/gün olup diyetin büyük bir kısmını balık grubu oluşturmasına rağmen önerilen günlük D vitamini miktarını sağlayamamıştır. Serum D vitamini düzeyi ile diyetle alım arasında ilişki gösterilememiştir<sup>267</sup>.

Bener ve ark. nın 16 yaş altındaki 458 sağlıklı çocukta yaptığı çalışmada, D vitamini eksikliği 11-16 yaş grubunda %61,6, 5-10 yaş grubunda %28,9 ve 5 yaş altında %9,5 olarak tesbit edilmiştir. D vitamini eksikliği olan grubun %60,6'sında fiziksel aktivite %57,5'unda güneş maruziyeti saptanmamıştır. D vitamini eksikliği olan çocukların D vitamini yeterli olanlara göre diyetlerindeki D vitamini miktarı (%27'ünde süt, %5,7'sinde deniz ürünleri ve %24,1'inde D vitamini ile zenginleştirilmiş besin) belirgin olarak düşük saptanmıştır. Yetersiz güneş maruziyeti ve fiziksel aktivite, diyetle yetersiz D vitamini alımı çocuklarda D vitamini eksikliği için risk faktörleri olarak anlamlı saptanmıştır<sup>167</sup>.

Besinlerle D vitamini ihtiyacımız karşılanamadığı için güneş maruziyeti ile ciltte D vitamini sentezi önem kazanmaktadır. Minimal eritemal doz güneş maruziyeti, besinlerle 20.000 IU D vitamini alımına eş değerdir. Dolayısıyla yeterli 25(OH)D düzeyi oluşturmak için haftada 2 gün saat 10.00 ile 15.00 arasında 5-30 dakika (mevsim, enlem, günün belli saatleri ve cilt pigmentasyonuna bağlı olarak) güneş maruziyeti önerilmektedir. Bununla birlikte, güneş maruziyeti ile ne kadar D vitamini sentezleneceğini hesaplamak zordur<sup>268</sup>. Cilt kanserinden korunmak amacıyla önerilen güneş koruyucular D vitamini eksikliği riskini arttırmaktadır. 15 faktörlü koruma sağlayan güneş koruyucu kremler ciltte previtamin D3 sentezini %99

azaltmaktadır<sup>162</sup>. Günlük güneşe maruz kalma süresi açısından çalışmamıza katılan çocuklar değerlendirildiğinde; atak grubunun %57,1'i, kontrollü astımlıların %9,4'ü, sağlıklı kontrollerin %47,6'sının son 1 ayda bir saatten az günlük güneşe maruz kaldığı saptandı. Atak grubunda günlük 1 saatten az güneşe maruz kalan kişilerin sayısı kontrollü astım grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca serum D vitamini düzeyi yetersiz olan grupta 33 kişi günlük 1 saatten az güneşe maruz kalırken D vitamini düzeyi yeterli olan grupta günlük 1 saatten az güneşe maruz kalan kişi tesbit edilmedi.

Bizim çalışma grubumuzdaki hastalarda son 1 ay içinde güneş koruyucu krem kullanımı öyküsü yoktu. Ayrıca ankette bildirilen güneşe maruziyet süreleri önerilerin çok da altında değildir. Fakat sentezlenen D vitamini miktarında vitamin D aksında rol alan moleküllerin genetik polimorfizmleri ve bunların serum D vitamini düzeyi üzerine etkileri göz ardı edilmemelidir.

Moreiras ve ark'nın 55 sağlıklı bireyde yaptığı çalışmada, güneşe maruziyet süresi ve diyetle alım miktarının D vitamini düzeyi üzerine etkisini araştırmışlardır. Diyetle ortalama D vitamini alım miktarı  $1,3 \pm 1,5$  µg/gün ve diyetin %62'sini balık grubu oluşturmuştur. Serum 25(OH)D vitamini düzeyi  $25 \pm 14,7$  nmol/L olarak bulunmuştur. Genellikle ortalama  $1,9 \pm 1,3$  saat/gün yürüyüş yapanların, her gün veya hemen hemen her gün güneş maruziyeti olanların daha yüksek serum 25(OH)D düzeyine sahip olduğu belirlenmiştir<sup>269</sup>.

Cilt pigmentasyonu aslında önemli bir güneş koruyucudur. Koyu tenli bireyler UVB ışınına maruziyet sonrası açık tenlilere göre ciltte daha az kolekalsiferol üretirler, dolayısıyla benzer serum 25(OH)D konsantrasyonunu sağlamak için daha uzun süreli güneş maruziyetine gereksinim duyarlar<sup>158</sup>. Çalışmamızda atakta astım hastaları ile kontrollü astım hastaları cilt rengi koyuluğu açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tesbit edildi; ataktaki grubun %54,32'nin cildi koyu renkliken, kontrollü astımlıların %28'i, sağlıklı kontrollerin %19'u koyu cilt rengine sahipti. Tüm popülasyonda serum D vitamini düzeyi yeterliliği (vit D>30) ile cilt rengi arasında da anlamlı ilişki saptandı. D vitamini düzeyi yeterli olan grupta koyu tenli bireyler azınlıktaydı. Sonuçta çalışmamızda da gösterdiğimiz gibi, diyetle alınan D vitamini miktarı, güneş maruziyeti ve cilt rengi serum D vitamini düzeyini etkileyen önemli faktörlerdir.



D vitamini yetersizliği veya eksikliği, obez ve vücut kitle indeksi yüksek çocuklarda sıkça bildirilmiştir. Obezlerde artmış yağ dokusunda depolanan D vitamininin biyoyaralanımının azalmasının bunun nedeni olduğu düşünülmektedir<sup>160</sup>. Çizmecioğlu ve ark'nın sağlıklı çocuklarda yaptığı çalışmasında D vitamini eksikliği veya yetersizliği %65 olarak bulunmuş ve obez-yüksek vücut kitle indeksi olanlarda serum 25-hidroksivitamin D ile BMI arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Vücut kitle indeksinin her %1'lik artışında serum 25-hidroksivitamin D düzeyinde %5'lik azalma tesbit edilmiştir<sup>270</sup>. Çalışmamızda D vitamini düzeyi ile vücut kitle indeksi arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptandı. Literatürdeki birçok çalışmada D vitamini düzeyi ile vücut kitle indeksi arasında negatif korelasyon olduğu belirtilmiştir. Rajakumar ve ark'nın 237 sağlıklı çocukta yaptığı çalışmada, serum 25(OH)D düzeyini ortalama 19,4±7,4 ng/ml olarak saptamışlardır. Plasma 25(OH)D düzeyinin BMI, BMI persentil, total vücut yağ yüzdesi, visseral yağ doku ve subkutan yağ doku miktarı ile ters ilişkili olduğunu tesbit etmişlerdir. Çoklu doğrusal regresyon analizinde ırk, mevsim, pubertal dönem ve visseral yağ dokusunun 25(OH)D düzeyini belirlemede bağımsız risk faktörleri olduğunu belirtmişlerdir. Visseral yağ dokusunun her 10 cm<sup>2</sup>'lik artışında D vitamini eksikliği riskinin 1,087 kat arttığını saptamışlardır<sup>271</sup>.

Wortsman ve ark, obez ve obez olmayan grupları UVB ışını maruziyeti sonrası vitamin D3 düzeyi değişimi açısından karşılaştırmış, eşit miktarda güneş ışığı maruziyeti sonrası obez grubun D vitamini düzeylerindeki artışın obez olmayan gruptan %57 oranında daha az olduğunu göstermişlerdir. Ciltte sentezlenen ve diyetle alınan D vitamininin vücutta yağ dokusunda depolandığını vurgulamışlar ve obezite ilişkili D vitamini yetersizliğinin nedeni olarak vitamin D3'ün biyoyaralanımının azalmasını göstermişlerdir<sup>160</sup>.

Astım atağı ve kontrollü astım grubunda D vitamini düzeyi farklılığı ve atak gelişiminde D vitamininin rolü

Çalışmamızda astım atağı grubunda serum D vitamini düzeyi ortalaması 14,09±5,75 µg/L, kontrollü astım grubunda 28,47±13,88 µg/L ve sağlıklı grupta 12,95±7,15 µg/L olup astım atağı grubunda kontrollü astım grubuna göre serum D vitamini düzeyi anlamlı olarak daha düşük saptandı. Çok değişkenli analizde astım atağı gelişiminde yaş ve serum D vitamini düzeyi anlamlı faktörler olarak saptandı. Çalışmamızda astım atağında rol oynayabilecek faktörlerin önemi çok değişkenli

analiz ile araştırıldığında; serum D vitamini düzeyindeki artışın yaş, cinsiyet, alerjik belirteçler, inhale steroid kullanımı, BMI, viral enfeksiyon varlığı, güneşe maruziyet süresi, serum VDBP ve katelisinidin düzeylerinden bağımsız olarak astım atağı riskini anlamlı olarak azalttığı saptandı.

D vitamini düşüklüğünün astım atak riskini ve şiddetini birçok mekanizma ile arttırabileceği ileri sürülmektedir;

1- D vitamini hava yolu epitelinde antimikrobiyal ve antiviral özellikleri olan katelisinidin ve defensin-4 üretimini arttırarak solunum yolu enfeksiyonlarına karşı immün cevabı arttırmaktadır<sup>13,272</sup>. D vitamini ve dolayısıyla katelisinidin eksikliği viral enfeksiyon riskini arttırabilir.

2- Antimikrobiyal peptid sentezine ek olarak D vitamininin, viral enfeksiyonlara karşı oluşturulan inflamatuvar cevabı düzenlediği düşünülmektedir. D vitamininin, virüslerle enfekte olan hava yolu epitel hücrelerinden viral klerensi etkilemeyecek şekilde daha az inflamatuvar sitokin salınımına neden olduğu düşünülmektedir. Böylece hem enfeksiyonlarla mücadelede organizmanın daha iyi bir immün cevap verdiği ve daha az inflamatuvar bir cevapla atak şiddetinin dolayısıyla sekelin daha az olduğu öngörülmektedir<sup>224</sup>.

3- Diğer bir hipotez ise, D vitamininin astımlı hastalarda eksojen ve endojen steroidlere yanıtı arttırdığı şeklindedir. İn hale steroidler astım tedavisinde etkili de olsa bir grup astımlı çocuk inhale steroid tedavisine rağmen atak geçirmeye ve hatta ağır atak geçirmeye devam etmektedir. Yapılan çalışmalarda D vitamininin steroid dirençli astımlılarda düzenleyici T hücrelerinden antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-10'un hava yolu epitel hücrelerindeki düzeyini arttırdığı böylece steroid etkinliğini ve kullanılan steroid dozunu azalttığı gösterilmiştir<sup>273</sup>.

Majak ve ark.'nın yaptığı çift kör plasebo kontrollü klinik çalışmada, akut solunum yolu enfeksiyonu ile tetiklenen astım ataklarını önlemede D vitamininin rolüne bakılmıştır. 5-18 yaşları arasındaki yeni tanı almış astımlılarda D vitamini desteğinin (500 IU/gün kolekalsiferol 6 ay boyunca) astım semptom skoru, akciğer fonksiyonları ve atak sayısı üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Steroid+plasebo alan ve steroid+D vitamini alan gruplar arasında D vitamini düzeyindeki değişiklikler açısından fark olmamasına rağmen D vitamini ile tedavi edilen grupta akut solunum yolu enfeksiyonları ile tetiklenen astım atak sayısı anlamlı olarak daha az bulunmuştur. Her iki grupta da 6. ayın sonunda astım semptom skoru ve akciğer

fonksiyonlarında belirgin düzelme sağlanmıştır. Verilen D vitamini dozu serum 25(OH)D düzeyini arttırmada yetersiz de olsa önemli klinik faydalar gözlenmiştir<sup>254</sup>.

D vitamini düzeyi ve astım atak gelişimi arasındaki ilişkide tersine nedensellik söz konusu olabilir; daha ağır ve daha sık atak geçiren astım hastaları aktivite kısıtlılığı nedeniyle ev içinde daha çok vakit geçirmekte olduğundan D vitamini düzeyleri düşük olabilir veya tam tersi şekilde D vitamini düzeyi düşük olan astım hastaları daha sık ve daha ağır ataklar geçirebilir. Çalışmamız kesitsel olduğu için tersine nedensellik tam olarak dışlanamamıştır, ancak çok değişkenli analizde güneşe maruziyet süresi de modele katılarak tersine nedensellik etkisi kontrol edilmiştir.

Astım obez hastalarda daha sık görülmekte ve kontrol altına alınması daha zor olmaktadır. Sistemik glukokortikoid kullanımı ve sedanter hayat tarzı ağır astımlı hastalarda obesiteye sebep olabileceği gibi, obesite astım gelişimini kolaylaştırmaktadır<sup>34</sup>. Son yıllarda astımlı çocuklarda D vitamini ve vücut kitle indeksi arasındaki ilişkiyi belirten çalışmalar gündeme gelmiştir. Searing ve ark'nın astımlı çocuklarda yaptığı çalışmada, yüksek vücut kitle indeksinin daha düşük D vitamini düzeyleri ile ilişkili olduğunu saptamışlardır<sup>242</sup>. Sutherland ve ark tarafından yapılan çalışmada 54 astımlı erişkin hasta değerlendirilmiş, vücut kitle indeksi ile serum D vitamini düzeyi arasında güçlü bir negatif korelasyon gösterilmiştir. Vücut kitle indeksindeki her bir birimlik artışa karşılık D vitamini düzeyinin  $0,71 \pm 0,17$  ng/ml düştüğü gösterilmiştir<sup>274</sup>. Çalışmamızda tüm astım grubunda serum D vitamini düzeyi ile vücut kitle indeksi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Atakta astım grubunda diyetle alınan D vitamini miktarı kontrollü astım grubuna göre düşük saptandı. Güneş maruziyeti olmayan, D vitamini ile zenginleştirilmiş besinleri içeren diyet tüketmeyen ve koyu cilt rengi olan çocuklar için önerilen D vitamini dozu 400-1000 IU/gün'dür<sup>166</sup>. Serum D vitamini 20-30 µg/L arasında tutabilmek için diyetle önerilen günlük D vitamini dozu 10 µg'dır<sup>161</sup>. Astımlı hastalarımızın günlük diyetle aldığı D vitamini miktarı önerilen bu dozdan belirgin azdır.

Bener ve ark.nın, 16 yaş altında 483 astımlı ve 483 sağlıklı çocukta 2009 - 2010 tarihleri arasında yaptığı bir çalışmada; ağır D vitamini eksikliği (25(OH)D < 10 ng/ml) astımlı çocuklarda %41,8 iken sağlıklılarda %25,1 ve orta düzeyde D vitamini eksikliği (25(OH)D 10-19 ng/ml) astımlı çocuklarda %26,3 iken sağlıklılarda %11 olarak saptanmıştır. Orta ve ağır düzeyde D vitamini eksikliği astımlılarda kontrol

grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Astımlı grubun büyük bir kısmının daha az güneşe maruz kaldığı ve daha az fiziksel aktivite yaptıkları gözlenmiştir. Bu popülasyonda D vitamini eksikliğinin astım gelişimini öngörmeye güçlü bir gösterge olduğunu öne sürmüşlerdir<sup>240</sup>.

#### Viral enfeksiyon astım atağı D vitamini ilişkisi

Viral solunum yolu enfeksiyonları astım atağının en önemli nedenlerindedir. Virüslerle indüklenen astım atağında, Th2 yolak ile virüslere karşı oluşan immün cevap etkileşimi sonucu akciğer-kemikiliği aksının aktive olması patogenezin temelini oluşturur. Hedef doku olan havayolu mukozasının virüs ile enfekte olması lokal olarak tip-1 IFN sinyallerinin üretimine dolayısıyla havayolu dendritik hücreler üzerinde bulunan FcεRI'nın (yüksek afiniteli IgE reseptörü) artışına neden olur. Ortamda IgE ve alerjen mevcudiyeti FcεRI ile çapraz bağlantı yapmasına sonuçta da lokal aeroallerjen spesifik Th2 hafıza hücrelerin artışına sebep olur. Altta yatan alerjen spesifik Th2 immünite, anti-viral doğal immüniteyi antagonize ederken bir taraftan da enfekte hava yolu mukozasında inflamasyon sürecini güçlendirerek dual etki gösterir. Siklus bir kez tetiklenince inflamasyon yolağının devamı için ne virüse ne de lokal tip 1 IFN sinyallerine artık gerek yoktur. Olayın kemikiliği kolu, düzenleyici bir sistem devreye girene kadar kendi kendini aktive ederek inflamasyonu kısır bir döngü haline getirir. Bu düzenleyici sistem T reg hücrelerdir<sup>44</sup>. Astım hastalığının altında yatan immün ve inflamatuvar proses karmaşık olup Foxp3+ ve IL-10 sentezleyen düzenleyici T hücrelerin immün regülasyonunun bozulduğuna dair kanıtlar vardır<sup>275</sup>. Xue ve ark'nın yaptığı çalışmada, 30 atakta astım, 25 persistan ve 23 remisyonunda astım, 29 sağlıklı erişkinde T reg ve Foxp3 mRNA düzeyi bakılmıştır. Persistan grup ile atakta astım grubunun T reg ve Foxp3 mRNA düzeyleri, remisyonunda astım ve sağlıklı erişkinlere göre anlamlı şekilde düşük saptanmıştır. Ayrıca persistan grup ile karşılaştırıldığında atakta astımlılarda T reg oranı ve Foxp3 mRNA düzeyi belirgin düşük bulunmuştur<sup>276</sup>.

Respiratuar virüsler hava yolunda inflamasyon oluşturarak ve hava yolunun daralmasına neden olarak akciğer fonksiyonlarını bozarlar. Ayrıca virüsler akut atak tedavisine etkin yanıtın alınmasını da engeller<sup>277</sup>. Rueter ve ark.'nın 218 akut astım ataklı çocukta yaptığı çalışmada, viral solunum semptomu olan 168 çocuğun semptomu olmayan 50 çocuğa göre 6. 12. ve 24. saatte daha fazla inhaler tedaviye ihtiyaç duyduğunu tesbit etmişlerdir. Klinik olarak viral semptom varlığının,

bronkodilatör tedaviye yanıtı anlamlı olarak etkilediği gözlenmiştir. En fazla tesbit edilen virüs Rinovirus (% 61,4) olmuştur. Viral solunum semptomu olanlar arasında rinovirüs tesbit edilenlerin 6. saatte inhaler tedaviye yanıtı daha kötü olarak saptanmıştır<sup>278</sup>. Çalışmamızda viral semptomları olan astım atak hastaların pulmoner indeks skor, astım atak skor ve ilk 6 saatte kullanılan bronkodilatör sayısının viral semptomları olmayan astım atak grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu tesbit edilmiştir. Hastaneye atak nedeniyle yatışı gereken 2 astımlı ve atak şiddeti nedeniyle sistemik steroid gerektiren 6 astımlı hasta mevcuttu ve hepsinin de viral semptomları tesbit edildi.

Çalışmamızda viral solunum semptomu olan ve olmayan atakta astım grubunu kendi içinde daha ayrıntılı incelediğimizde;

- Serum IgE düzeyi viral solunum semptomu olan atakta astımlılarda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Serum IL-4 ve IL-13 düzeyleri ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da viral semptomları olan atak grubunda viral semptomları olmayan atak grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Bu birlikteliği iki şekilde yorumlayabiliriz;

Birincisi, astım atak gelişiminde viral enfeksiyonlar ile atopik duyarlılığın sinerjistik etki gösterdiği çalışmalarda gösterilmiştir<sup>105</sup>. Viral enfeksiyonun ve alerjen maruziyetinin astım atağı nedeniyle hataneye başvuru riski üzerindeki etkisini araştıran çalışmada, 84 tane 3-17 yaş arası çocuk 1 yıl boyunca astım atağı açısından izlenmiştir. Alerjen duyarlılığının ve maruziyetinin veya virüs tesbitinin tek başına hastaneye başvuruyla ilişkili olarak bağımsız risk faktörleri olmadıklarını fakat virüs tesbiti ve alerjen maruziyetinin kombinasyonu halinde hastaneye başvuru riskini oldukça arttırdığını tesbit etmişlerdir<sup>111</sup> (OR; 19,4).

İkincisi, Th2 polarizasyonun doğal immün cevabı baskıladığı ve viral enfeksiyonlara yatkınlık yarattığı literatürde paylaşılmaktadır. Astımlı hastalarda havayolu epitel hücrelerinin rinovirus ile enfeksiyona karşı IFN-beta ve IFN-gamma yanıtının bozuk olduğu düşünülmektedir, dolayısıyla allerjik astımlıların atopik olmayan bireylere göre rinovirüs enfeksiyonlarına yatkınlığından bahsedilmektedir<sup>60,61</sup>.

- Foxp3+ düzenleyici T hücre yüzdesi viral solunum semptomu olan astım atak grubunda viral semptomları olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. Düzenleyici T hücrelerin immün homeostazın sağlanmasında önemli rolü olduğu bilinmektedir. Eksikliğinde veya yetersizliğinde ya da işlevlerinin bozulması

durumunda astımda viral enfeksiyonların efektif olmayan kontrolünün varlığına dair kanıtlar vardır<sup>279</sup>. Provoost ve ark'nın 29 astım ve 14 sağlıklıda yaptığı çalışmada, astımlı hastaların CD4+CD25+ Treg hücrelerinde sağlıklı kontrollere göre daha düşük Foxp3 protein ekspresyonu olduğu tesbit edilmiştir<sup>280</sup>.

- Çalışmamızda viral solunum semptomları olan ve olmayan ve viral seroloji negatif ve pozitif olan astım atak grupları serum D vitamini düzeyi açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Astım ataklarının gelişiminde viral enfeksiyonlar çok önemli bir yere sahiptir. Viral enfeksiyon ve D vitamini ilişkisi üzerine pek çok çalışma yapılmıştır. 1988-1994 yılları arasında Amerika'da yapılan NHANES (Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taraması) çalışmasında, 12 yaş ve üzerindeki 18.883 katılımcıda düşük serum 25(OH)D düzeylerinin diğer faktörlerden bağımsız olarak (mevsim, vücut kitle indeksi, sigara, astım ve kronik obstruktif akciğer hastalığı) üst solunum yolu enfeksiyonu riskiyle ilişkili (OR:1,24) olduğunu ve bu ilişkinin astımlı bireylerde (OR:5,67) daha anlamlı olduğunu saptamışlardır. Serum 25(OH)D>30 ng/mL olan bireylerle kıyaslandığında; üst solunum yolu enfeksiyonu gelişme riski serum 25(OH)D<30 olanlarda 1,24 kat ve serum 25(OH)D<10 olanlarda 1,36 kat daha fazla saptanmıştır<sup>198</sup>. Çalışmamızda viral enfeksiyonun kanıtı olarak semptomların ve serolojinin kullanılması D vitamini ile ilişkisini saptamada yetersizliğin nedeni olabilir. Viral enfeksiyonların kesin tesbiti için virüs PCR çalışması ise bütçe kısıtlılığı nedeniyle yapılamamıştır.

#### D Vitamini ve Allerji Belirteçleri

Çalışmamızda D vitamini düzeyi yeterli grup ile D vitamini düzeyi yetersiz grup karşılaştırıldığında serum total IgE düzeyi açısından anlamlı fark saptanmazken, D vitamini düzeyi yeterli grupta mutlak eozinofil sayısı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Tüm astımlılarda bakıldığında serum D vitamini düzeyi ile allerji belirteçleri (mutlak eozinofil sayısı ve serum total IgE düzeyi) arasında korelasyon saptanmamıştır.

Brehm ve ark'nın yaptığı CAMP (Childhood Asthma Management Program) çalışmasında, D vitamini düzeyi yetersiz grup ile D vitamini düzeyi yeterli grup arasında serum total IgE, mutlak eozinofil sayısı ve cilt testi reaktivitesi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır<sup>246</sup>.

Hyponen ve ark'nın sağlıklı kişilerde yaptığı çalışmasında ise serum 25(OH)D ile total IgE düzeyi arasında doğrusal olmayan bir ilişki saptanmıştır. Çalışmada D

vitamininin dual etkisinden bahsedilmektedir; serum 25(OH)D düzeyi 30-120 nmol/L arasında iken IgE düzeylerinde küçük varyasyonlar olurken serum 25(OH)D düzeyi 25 nmol/L'nin altındayken ve 135 nmol/L'nin üzerindeyken IgE değerlerinde anlamlı artışlar saptanmıştır<sup>212</sup>.

Brehm ve ark'nın Costa Rica'da yaptığı 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 ng/ml'lik artışında serum total IgE düzeyinde 25 IU/ml ve eozinofil sayısında 29 hücre/m<sup>3</sup>'lik düşüş tesbit edilmiştir. Ayrıca D vitamini düzeylerinin akar spesifik IgE düzeyinde ve cilt prik testinde akar reaksiyon çapındaki azalma ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu saptamışlardır. Searing ve ark'nın yaptığı çalışmada, log<sub>10</sub> IgE ve pozitif aeroallerjen cilt prik test cevap sayısının D vitamini düzeyleri ile anlamlı negatif korelasyon gösterdiği belirlenirken, eozinofil sayısı ile D vitamini düzeyi arasında ilişki tesbit edilmemiştir. Özellikle ev içi aeroallerjenlerde köpek ve akar duyarlılığının düşük D vitamini düzeyleri ile anlamlı olarak ilişkili olduğu gözlenmiştir<sup>243</sup>.

#### D Vitamini ve Sitokinler

Vücutta birçok doku ve hücrede VDR'ünün bulunmasının keşfiyle ve lokal olarak aktif D vitamini sentezinin gerçekleştiğinin anlaşılmasıyla D vitamininin birçok biyolojik işlevi araştırılmaya başlanmıştır. Son yıllarda D vitamininin hem doğal hem adaptif immun sistem üzerindeki etkileri keşfedilmiştir<sup>176</sup>. D vitamininin Th1 immün sistem üzerinde baskılayıcı özelliği olduğu gösterilirken Th2 immün sistem üzerindeki etkileri net değildir. Düzenleyici T hücrelerin hem sayısını hem işlevini arttırdığı çalışmalarda gösterilmiştir<sup>172</sup>.

Pichler ve ark. D vitamininin kord kanı CD4+ ve CD8+ hücrelerinde sadece IL-12 aracılı IFN- $\gamma$  üretimini değil (Th1 tip), ayrıca IL-4 ve IL-13 (Th2 tip) ekspresyonunu da inhibe ettiğini göstermişlerdir. Th1-Th2 dengesinin astım ve alerjik hastalıkların gelişiminde etkili olacağını belirtmişlerdir. Çalışmalar arasındaki bu farklı sonuçların nedeninin D vitaminine maruziyet zamanının (prenatal dönemdeki naif T hücrelerin D vitamini cevabı postnatal dönemdeki matür T hücrelerin cevabından farklı olabilir) ve bireyin D vitamini durumunun (düşük doz D vitamini alımı ya da yüksek doz destek tedavisi) farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir<sup>192</sup>.

Umblikal kord plasma 25(OH)D konsantrasyonunun doğumdaki immün sistem üzerindeki etkisini araştıran Chi ve ark.nın yaptığı çalışmada, lipopolisakkarit (LPS) uyarımı sonrası IFN- $\gamma$  salınımının umblikal kord 25(OH)D düzeyi ile zayıf pozitif ilişkili olduğunu göstermişlerdir. CD25+FOXP3 T hücre sayısı ile umblikal kord 25(OH)D düzeyinin negatif ilişkili olduğunu ve uterus içindeki yaşamda D vitamini düzeyinin hayatın erken dönemdeki immün regülasyonda önemli olabileceğini vurgulamışlardır<sup>193</sup>.

Astımlı çocuklarda D vitamini eksikliğinin T hücreleri üzerine etkilerini araştıran vaka kontrollü bir çalışmada sadece %15 vakada D vitamini düzeyi yeterli (>30 ng/mL) olarak tesbit edilmiştir. Th1/Th2 oranı D vitamini düzeyi ile belirgin pozitif korelasyon göstermiştir. Maalmi ve ark'nın astımlılarda yaptığı bu çalışmada D vitamini düzeyi ile CD25+FOXP3+ Treg hücreler arasında anlamlı bir pozitif korelasyon saptanmıştır. Aynı zamanda D vitamini ile serum IL-10 düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon tesbit edilmiştir<sup>194</sup>. Chambers ve ark.'nın çalışmasında orta-ağır astımlılarda serum 25(OH)D düzeyi ile CD4+Foxp3+ T hücre sayısı arasında güçlü bir pozitif korelasyon saptanmıştır<sup>281</sup>.

Serum D vitamini düzeyleri ile Th1, Th2 sitokinler, düzenleyici T hücreler arasındaki ilişki incelendiğinde; çalışmamızda D vitamini düzeyi yeterli grupta IL-2, IL-4 ve IL-13 düzeyleri D vitamini düzeyi yetersiz gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. D vitamini düzeyi yeterli ve yetersiz grupta, Foxp3+ düzenleyici T hücre yüzdesi, TGF- $\beta$  ve IL-10 açısından bir farklılık saptanmamıştır. Astım atak grubu ve kontrollü astım grubu sitokinler açısından karşılaştırıldığında, atak grubunda IL-2, IL-4 ve IL-13 düzeyleri anlamlı şekilde düşük tesbit edilmiştir. Serum 25(OH)D düzeyi ile Foxp3+ düzenleyici T hücre yüzdesi ve IL-10 düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır. Çalışmamızda Treg hücre yüzdesi ve IL-10 düzeyleri ile D vitamini arasında ilişki saptanamamasının ve Th1 sitokinlerin literatürdekine benzer şekilde düşük saptanamamasının nedeni bu immün parametrelerin balgam ya da BAL'da çalışılmaması dolayısıyla akciğerde lokal olarak gelişen immün cevabın belirlenememesi ve D vitamini ile korelasyonunun daha güvenilir olarak değerlendirilememesi olabilir.



## D Vitamini ve Solunum Fonksiyon İndeksleri

Çalışmamızda astım atağı grubunda D vitamini düzeyleri ile spirometrik indeksler (FEV1, FEV1/FVC, PEF, MMEF) arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Aynı şekilde kontrollü astım grubunda da D vitamini düzeyleri ile spirometrik indeksler arasında anlamlı bir korelasyon tesbit edilmemiştir.

Gupta ve ark. astımlı çocuklarda serum D vitamini düzeyi ile hastalık şiddeti ve hava yolu remodellingi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Hava yolu inflamasyonunu ve remodellingi değerlendirmek üzere bronkoskopi yapılmış ve biyopsi alınmıştır. Ağır tedaviye dirençli astımlılarda serum D vitamini düzeyi ortalaması 28 nmol/L olup, orta persistan astımlılarda 42,5 nmol/L olarak bulunmuş, tüm hastalarda serum D vitamini düzeyi ile FEV1 ve FVC arasında pozitif korelasyon tesbit edilmiştir. Hava yolu düz kas kitlesi ile 25(OH)D3 düzeyleri arasında ters ilişki tesbit edilmiştir. Ağır astımlılarda düşük D vitamini düzeyleri artmış hava yolu düz kas kitlesi, azalmış akciğer fonksiyonu ve bozulmuş astım kontrolü ile ilişkili bulunmuştur<sup>229</sup>.

Zosky ve ark.'nın yaptığı çalışmada, fare modelinde akciğer fonksiyonlarında D vitamininin direkt rolü araştırılmıştır. Dişi BALB/c farelere standart D vitamini eksik ya da D vitamini yeterli diyet verilmiş, UVB ışığına maruziyet kontrol edilmiş ve D vitamini yeterli erkek farelerle çiftleştirilmiştir. Bebek farelerde pletismografi ve zorlu osilometre yapılmış, torasik gaz volümü ve akciğer mekaniği bakılıp histolojik olarak da akciğer yapısı incelenmiştir. D vitamini eksik annelerden doğan bebek farelerin D vitamini yeterli annelerden doğan bebek farelere göre azalmış akciğer volümleri ve sınırda azalmış alveol sayıları tesbit edilmiştir<sup>233</sup>.

Gaultier ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada, diyetinde D vitamini eksikliği olan annelerden doğan 50 günlük bebek farelerde akciğer mekaniği araştırılmış ve diyetinde D vitamini desteği olan annelerden doğan bebek farelere göre diyetinde D vitamini eksikliği olan annelerden doğan bebek farelerde akciğer kompliyansı belirgin olarak azalmış bulunmuştur<sup>236</sup>.

Sutherland ve ark tarafından yapılan çalışmada 54 astımlı erişkin hasta değerlendirilmiş, serum D vitamini düzeyi ortalaması  $28,1 \pm 7,3$  olarak saptanmıştır. Bu çalışmada yüksek serum D vitamini düzeylerinin daha iyi akciğer fonksiyonları ile ilişkili olduğu tesbit edilmiştir. D vitamininin her bir ng/ml'lik artışı için FEV1'de  $22,7 \pm 9,32$  ml'lik artış bulunmuştur. D vitamini yetersizliği olan astımlıların daha fazla bronşial hiperreaktivite gösterdiği saptanmıştır; FEV1'de %20'lik düşüş yapan

metakolin provokatif konsantrasyonu D vitamini yetersizliği olan grupta  $1,03 \pm 0,2$  iken D vitamini yeterli grupta  $1,92 \pm 0,2$  olarak bulunmuştur<sup>274</sup>.

Searing ve ark'nın 100 astımlı çocukta yaptığı çalışmada, FEV1% ve FEV1/FVC oranının D vitamini düzeyleri ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği gözlenmiştir. Black ve ark'nın erişkinlerde yaptığı NHANES çalışmasında serum 25(OH)D vitamin ile akciğer fonksiyon testleri arasındaki ilişki araştırılmış, 25(OH)D vitamini ile FEV1 ve FVC arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır<sup>242</sup>.

D vitamininin fibroblast proliferasyonunu, kollajen sentezini, matriks metalloproteinazların oluşumunu inhibe ederek remodelling üzerinde etkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Bu veriler D vitamininin akciğer fonksiyonları üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir<sup>15</sup>.

Çalışmamızda astım atağı grubunda D vitamini ile spirometrik indeksler arasında ilişki saptanamamasının nedeni atak grubundaki hasta sayısının yeterli olmaması ve D vitamini düzeyi  $>30 \mu\text{g/L}$  olan atakta astım hastasının sadece 1 kişi olması olabilir, dolayısıyla D vitamini yeterliliği ile spirometrik indeksler arasında korelasyon bakılamamıştır.

#### D Vitamini ve Steroid-Astım

D vitamini astım tedavisinin etkinliğini etkileyebilmekte ve astım kontrolünü sağlamada önemli bir etken gibi görünmektedir<sup>261</sup>. Searing ve ark'nın çalışmasında, düşük D vitamini düzeylerinin daha fazla inhale ve oral kortikosteroid kullanımı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Hastaların periferik kan hücrelerinden hazırlanan kültür ortamına deksametazon ( $10$  veya  $100 \text{ nmol/L}$ ) ve  $1,25(\text{OH})\text{D}$  ( $10 \text{ nmol/L}$ ) eklenmesiyle mitojen aktive protein kinaz fosfataz 1 ve IL-10 mRNA'da tek başına deksametazon verilmesine göre daha belirgin artış saptanmıştır. Ayrıca  $1,25(\text{OH})\text{D}$  ve steroidin kombine edilmesinin mitojen aktive protein kinaz fosfataz 1 ve IL-10 artışını sağlamak için gereken total steroid dozunu azalttığını göstermişlerdir. D vitamini hem steroid direncini azaltarak hem de glukokortikoidlerin etkinliğini güçlendirerek astım tedavisinin etkinliğini değiştirebilir, dolayısıyla astım kontrolü ve atak gelişme riski yönünden önemli bir faktör gibi görünmektedir<sup>242</sup>.

Xystrakis ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada steroide dirençli astımlı hastalardan alınan periferik kandan elde edilen kültür ortamında CD4+ T lenfositler deksametazon ile uyarıldığında IL-10 salgılamadığı, D vitamininin tek başına ve deksametazon varlığında Treg hücrelerinden IL-10 üretimini arttırdığı gösterilmiştir.

Glukokortikoidler ile IL-10 salınımı bozulmuş olan steroid dirençli hastalarda vitamin D'nin, Treg hücrelerden IL-10 salınımını indüklediği gösterilmiştir<sup>251</sup>.

Sutherland ve ark'nın astımlı hastalarda yaptığı çalışmada, IKS ile tedavi edilmemiş astımlılarda deksametazonla indüklenen MKP-1 ekspresyonunun daha yüksek D vitamini düzeyleri ile artış gösterdiğini (D vitamininin her bir ng/mL'lik artışında MPK-1 ekspresyonunun 0,05 kat artış gösterdiğini) saptamışlardır. Daha yüksek D vitamini düzeylerinin glukokortikoid cevabını iyileştirdiğini böylece tedaviye cevapta artış sağladığını vurgulamışlardır<sup>274</sup>.

Banerjee ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, akut astım atağındaki inflamasyonu taklit eder şekilde insan hava yolu düz kas hücreleri TNF- $\alpha$  ve/veya IFN- $\gamma$  ile tedavi edilip, öncesinde kalsitriol ve/veya glukokortikoid flutikazon eklenmiş ve RANTES ve IP-10 düzeyleri ölçülmüştür. TNF- $\alpha$  ile tedavi edilmiş hücrelerde kalsitriol, RANTES ve IP-10 sekresyonunu doz bağımlı şekilde azaltmıştır. TNF- $\alpha$ /IFN- $\gamma$  ile tedavi edilen hücrelerde flutikazon veya kalsitriol tek başına RANTES sekresyonunu parsiyel olarak inhibe ederken, flutikazon ve kalsitriolün kombine kullanılması ekstra inhibisyon sağlamıştır<sup>221</sup>.

Çalışmamızda kontrollü astım ve atakta astım grubunu IKS kullanımı ve D vitamini düzeylerine göre ayrıntılı incelediğimizde; IKS kullanmayan ve D vitamini >10  $\mu$ g/L olan astım grubunun atak riski IKS kullanan ve D vitamini >10  $\mu$ g/L olan astımlılara göre 1,3 kat daha fazla olarak saptanmıştır. IKS kullanmayan ve D vitamini düzeyi <10  $\mu$ g/L olan astım hastalarının atak geliştirme riski IKS kullanan ve D vitamini >10  $\mu$ g/L olan astımlılara göre 7,9 kat daha fazla saptanmıştır. Sonuç olarak IKS kullanmayan ve D vitamini düzeyi <10  $\mu$ g/L astım grubunun atak gelişme riski açısından en riskli grup olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda IKS kullanan ve D vitamini <10  $\mu$ g/L olan 1 hasta olduğu için IKS kullanan popülasyonda D vitamini <10 olmasının atak gelişimine katkısı değerlendirilememiştir.

Astım ataklarında D vitamini, Katelisidin ve VDBP'in ilişkisi

Vücutta birçok doku ve hücrede VDR'ünün bulunmasının keşfiyle birlikte D vitamininin doğal immün cevap üzerindeki etkileri araştırılmaya başlanmıştır<sup>172</sup>. Toll benzeri reseptörler (TLR) aracılığıyla aktive olan makrofajlarda vitamin D reseptör (VDR) ve 1- $\alpha$  hidroksilaz ekspresyonu uyarılır, VDBP ile taşınan D vitamini monosit ve makrofajlara iletildikten sonra intrakrin olarak aktif D vitamini sentezlenir. Aktif D vitamini VDR'e bağlanarak katelisidin gibi hedef genlerin transkripsiyonu

sağlanır<sup>140,147</sup>. Hedef gen olan katelisinin gen promoter bölgesi vitamin D cevap elementi (VDRE) içermektedir. Katelisinin indüksiyonu ile otofagozom oluşumu sağlanarak bakteri ölümünü gerçekleştirmektedir<sup>173</sup>. Katelisinin bakteri hücre duvarını tahrip ederek antimikrobiyal etkinlik göstermelerinin yanında anjiogenezis, kemotaktik işlevler, sitokin üretimi, histamin salınımı, yara iyileşmesi, lipopolisakkarit (LPS) bağlayıcı özellikleri ve diğer immünomodilatör aktiviteleri antimikrobiyal etkinliğini ve adaptif immün sistemin uygun şekilde düzenlenmesini sağlamaktadır<sup>14,180</sup>.

Walker ver ark. nın yaptığı çalışmada, kord kanı D vitamini düzeyinin doğal immün cevap üzerine etkisine bakılmıştır. Çalışmaya alınan 23 yenidoğanın kord kanında 25(OH)D düzeyi ölçülmüş, insan monositleri kord kanı plazması ile kültüre konulmuş ve TLR2-TLR4 ile uyarıldıktan sonra PCR ile antimikrobiyal gen (katelisinin) ekspresyonuna bakılmıştır. D vitamini yetersiz plazma ile kültüre konulan monositlerden TLR ile indüklenen katelisinin ekspresyonu, D vitamini yeterli plazma ile kültüre konulan gruptan belirgin daha az saptanmıştır. D vitamini yetersiz plazmanın in-vitro olarak D vitamini ile desteği antimikrobiyal peptid gen ekspresyonunu arttırmıştır. Kord kanı D vitamini eksikliği, katelisinin üretimi üzerindeki etkisiyle monosit cevabını değiştirmiştir ve eksojen D vitamini verilmesi TLR ile indüklenen antimikrobiyal cevabı düzeltmiştir<sup>191</sup>.

Vitamin D-VDR-katelisinin yolağındaki moleküller ve birbirleriyle ilişkisi birçok enfeksiyöz hastalıkta örneğin pulmoner tüberküloz, mevsimsel influenza, kazanılmış immün yetmezlik sendromu, diyaliz ilişkili enfeksiyonlar ve yoğun bakımdaki sepsis hastalarında araştırılmıştır<sup>186</sup>. Bilgilerimize göre bizim çalışma ile D vitamini, VDBP, katelisinin üçgeni ve astım atak ilişkisi ilk defa araştırılmıştır.

Katelisinin D vitamini aracılığıyla sentezlenen bir antimikrobiyal peptittir<sup>14</sup>. Çalışmamızda astım atak grubunda D vitamini düzeyleri daha düşük olmasına rağmen serum katelisinin düzeyleri beklenenin tersine diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Katelisinin mikroorganizmalara karşı savunmada oynadığı rol bu artışa neden olabilir. Katelisinin artışı sadece patojenlerin temizlenmesine katkıda bulunmaz ayrıca lipopolisakkarit nötralize edici özelliği ile de mikrobiyal invazyonun zararlı etkilerine karşı da organizmayı korur. Direkt immün savunmadaki rolünün yanı sıra katelisinin sistemik immün aktivasyonun bir belirteci olabileceği düşünülmektedir<sup>14,180</sup>.

Katelisidin düzeyini belirlemede D vitamini dışındaki diğer faktörlerin de rol oynadığı bilinmektedir. Vitamin D-VDR sistemindeki gen ekspresyonu sadece VDR'ünün hedef DNA'ya bağlanmasıyla olmamaktadır, ko-aktivatör ve ko-repressör olarak rol oynayan düzenleyici küçük moleküller ve D vitamini reseptöründen bağımsız bir yolak olan endoplazmik retikulum stres sinyal yolağı da katelisidin düzeyinin belirlenmesinde rol oynamaktadır<sup>184,185</sup>. Viral enfeksiyon ile indüklenen astım atak grubunda, yardımcı Th1 hücreler ve sitokinler de olaya dahil olmakta ve bu inflamatuvar süreç göz önünde bulundurulduğunda katelisidin regülasyonunun bu sitokinlerle de etkilenebileceği düşünülmüştür. IL-4, IL-10 ve IL-13'ün katelisidin gen ekspresyonunu inhibe eden Bcl-3 transkripsiyonel düzenleyici molekülünü indükleyip katelisidin sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir<sup>186,187</sup>.

Çalışmamızda atak grubundaki hastaların IL-4 ve IL-13 düzeyi kontrollü astım grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. IL-10 düzeyi ise anlamlı düzeyde olmasa da atak grubunda daha düşük bulunmuştur. Atak grubundaki hastaların Th2 sitokin düzeylerinin kontrollü astım grubuna göre düşüklüğü, Bcl-3 aracılıklı katelisidin inhibisyonunda azalmaya ve sonuçta katelisidin düzeylerinin daha yüksek olmasına neden olabilir. Son yıllarda Th2 tip immün yanıtın doğal immün cevabın bir parçası olan antimikrobiyal peptidleri (katelisidin, defensin) inhibe ettiğini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır<sup>214</sup>.

Th2 sitokinlerin alerjik bireylerde epitel antimikrobiyal aktivitesini azalttığı görüşünün tersini savunan çalışmalar da mevcuttur. Hava yolu epiteli enfeksiyonlara karşı bir bariyer görevi görürken aynı zamanda antimikrobiyal peptidler ve inflamatuvar mediyatörler üreterek immün sistemi aktive eder. Zuyderduyn ve ark, ortamda bakteriyel veya proinflamatuvar uyarı olmadığında mukosilyer diferansiyasyon sırasında IL-4 ve IL-13 maruziyetinin bronş epitel hücrelerinin antimikrobiyal peptid (LL-37 ve defensin beta-2) ekspresyonunu ve aktivitesini arttırdığını tesbit etmişlerdir. Tek başına Th2 sitokinlerin varlığında diferansiyasyon antimikrobiyal peptid ekspresyonunun artışı ile sonuçlanırken, bakteriyel ve diğer proinflamatuvar uyarıların varlığında antimikrobiyal peptid ekspresyonunun engellenebileceğini vurgulamışlardır<sup>188</sup>. Edfelt ve ark'nın çalışmasında, insan monositlerinde TLR ile indüklenen D vitamini bağımlı antimikrobiyal yolağın T hücre sitokinleri tarafından nasıl etkilendiği araştırılmıştır. Katelisidin ve beta-defensin 4'ün, IFN- $\gamma$  ile indüklenirken IL-4 ile inhibe olduğunu gözlemlenmişlerdir<sup>189</sup>. Katelisidin düzeyini etkileyen faktörleri araştıran daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Zhang ve ark'nın spontan bakteriyel peritonitli (SBP) ve basit asiti olan hastaları karşılaştırdıkları çalışmada, SBP'li grubun basit asiti olan gruba göre asit sıvılarındaki 25(OH)D vitamin düzeylerinin daha düşük, LL-37 (katelisin) düzeylerinin ise anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Serum 25(OH) vitamin D düzeyi ile asit sıvısındaki 25(OH) vitamin D düzeyleri arasında pozitif korelasyon tesbit edilmiştir<sup>186</sup>.

Chalmers ve ark'nın 402 tane bronşektazili hastada yaptığı çalışmada sadece %7 hastada vitamin D düzeyi yeterli olarak saptanmıştır. D vitamini eksikliği olan grupta balgam LL-37 düzeyi, D vitamini düzeyi yeterli gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur<sup>226</sup>. Çalışmamızda hastaların balgam ya da bronkoalveolar lavaj sıvısında (BAL) katelisin ve D vitamini düzeyi bakmadığımız için lokal olarak gelişen vitamin D-katelisin cevapları ve lokal- sistemik vitamin D-katelisin korelasyonu hakkında yorum yapmak güçtür.

Hepatit B veya C'li 52 hasta ve 22 sağlıklı bireyde yapılan çalışmada tüm populasyonda D vitamini eksikliği saptanmıştır. Kontrol grubuna göre hepatit B ve hepatit C'li hastalarda serum LL-37 düzeyleri daha yüksek olduğu, D vitamini ile LL-37 düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı saptanmıştır<sup>282</sup>.

Dixon ve ark'nın sağlıklı erişkinlerde yaptığı diğer bir çalışmada, serum 25(OH)D vitamini düzeyi < 32ng/mL olanlarda serum katelisin antimikrobiyal peptid ile 25-hidroksivitamin D düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Serum 25(OH)D vitamini düzeyi > 32ng/mL olanlarda ise bu korelasyon bulunamamıştır. Çalışmada, katelisinin sistemik düzeyinin regülasyonunda vitamin D düzeylerinin önemi vurgulanmıştır<sup>283</sup>.

Mansbach ve ark'nın 2 yaş altında 82 bronşiolitli çocukta yaptığı çalışmada, serum 25(OH) vitamin D ile serum katelisin düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır. Bunun nedeni olarak çalışmadaki çoğu hastanın vitamin D düzeyinin 30 ng/mL'nin üzerinde olmasını göstermişlerdir. Katelisin ile viral etyoloji arasındaki ilişkiyi araştırdıklarında, düşük katelisin düzeylerinin diğer virüslere göre daha fazla oranda RSV bronşioliti ile birliktelik gösterdiğini gözlemlemişlerdir. Ayrıca, düşük katelisin düzeylerinin bronşiolit nedeniyle hastanede 24 saatten uzun kalmayı tahmin etmede bağımsız bir risk faktörü olduğunu saptamışlardır<sup>284</sup>.

Gombart ve ark, hemodiyalize giren hastalarda düşük katelisin konsantrasyonlarının enfeksiyon nedeniyle ölüm riskini tahmin etmede önemli bir gösterge olduğunu saptamışlardır. Katelisin düzeyleri ile 1,25-dihidroksivitamin D

düzeyi arasında orta derecede pozitif korelasyon saptanırken 25-hidroksivitamin D düzeyi ile korelasyon saptanmamıştır. Katelisinin düzeyleri en düşük çeyrekte olanların enfeksiyona bağlı ölüm riskleri 2 kat daha yüksek saptanmıştır<sup>285</sup>.

Toplum kaynaklı pnomoni nedeniyle hastaneye yatan erişkinlerde Leow ve ark'nın yaptığı çalışmada, 25-hidroksivitamin D düzeyleri ile katelisinin veya beta-defensin 2 düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Düşük katelisinin düzeylerinin artmış mortalite ile ilişkili olabileceğini vurgulamışlardır<sup>286</sup>.

Jeng ve ark'nın yoğun bakımda sepsis nedeniyle yatan hastalarda yaptığı çalışmada, durumu kritik olan erişkin hastalarda ortalama plazma katelisinin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük olduğunu saptamışlardır<sup>287</sup>.

Bu çalışma sonuçları, viral ya da bakteriyel enfeksiyonlarda katelisinin sistemik bir immün yanıt belirteci olarak kullanılabilmesini göstermektedir. Düşük düzeyler artmış morbidite ve mortaliteye işaret etmektedir.

Serum katelisinin düzeyini etkileyen faktörler çalışmamızda incelendiğinde; çok değişkenli analizde, yaş ve serum D vitamini düzeyindeki artışın serum katelisinin düzeyini anlamlı olarak azalttığı, vücut kitle indeksindeki ve serum log IgE düzeyindeki artışın ise katelisinin düzeyini anlamlı olarak arttırdığı saptandı.

Benachour ve ark, LL-37 gen ekspresyonunun kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisini araştırmışlardır. 90 erkek, 87 kadının katıldığı çalışmada LL-37 mRNA ekspresyonunun BMI ile anlamlı olarak pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır<sup>288</sup>. Çalışmamızda tüm astımlı hastalarda serum katelisinin düzeyi ile vücut kitle indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Adipoz dokunun katelisinin gen regülasyonu üzerine etkisi net değildir. Fakat adipoz dokudan salınan leptin gibi proinflamatuvar sitokinlerin inflamasyon belirteci olarak varsayılan katelisini indükleyebileceği düşünülebilir.

Çalışmaya alınan astım atağı grubunda serum katelisinin düzeyi ile spirometrik indeksler (FEV1, FEV1/FVC, PEF, MMEF) arasında korelasyon saptanmamıştır. Kontrollü astım grubunda da serum katelisinin düzeyi ile spirometrik indeksler arasında korelasyon saptanmamıştır. Literatürde katelisinin ile spirometrik indeksler arasında ilişki bildirilen bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Hava yolu epitel hücrelerinde üretilen ve inflamasyonda, anjiogeneziste, doku rejenerasyonunda, epitelyal hücre proliferasyonunda ve migrasyonunda önemli bir rol oynayan bu çoklu işlevsel

molekülün akciğer fonksiyonlarını etkileyebileceği düşünülmektedir<sup>14</sup>. Grup içi vaka sayılarının az olması nedeniyle bu ilişki saptanamamış olabilir.

Çalışmamızda astım atak grubunda kontrollü astım grubuna göre serum VDBP düzeyi daha yüksek bulunmuştur ama istatistiksel olarak anlamlı düzeyde saptanamamıştır.

Serum VDBP düzeyini etkileyen faktörleri çalışmamızda incelediğimizde; çok değişkenli analizde, serum TGF- $\beta$  ve serum D vitamini düzeyindeki artışın serum VDBP düzeyini anlamlı olarak azalttığı saptandı. İstatistiksel olarak sınırda anlamlı da olsa, viral semptomları olan hastaların serum VDBP düzeyi ortalaması viral semptomları olmayanlara göre daha yüksek saptandı.

Dolaşımdaki D vitamininin büyük bir kısmı VDBP'e bağlı olarak taşınmaktadır. D vitamininin hücreler tarafından alımı hem VDBP bağımlı hem de VDBP bağımsız yolla olmaktadır. Bu iki farklı yolağın oluşturduğu sinyallerin net etkileri hala tam olarak bilinmemektedir<sup>143</sup>. Havayolunda fazla miktarda VDBP bulunması D vitamini biyoaktivitesini sınırlayarak immün sistem üzerindeki sonuçlarını etkileyebilmektedir. VDBP, monositlerin 25-hidroksivitamin D ve 1,25-dihidroksivitamin D'ye olan cevabını düzenlemektedir. D vitamini bağımlı antimikrobiyal cevapta VDBP önemli rol oynamaktadır<sup>289</sup>. Chun ve ark'nın 25(OH)D'nin monositlerdeki biyoyararlanımını düzenlemede VDBP'inin etkisini araştırdığı çalışmada; monositler VDBP'den zengin kültür ortamına göre yoksun kültüre konulduklarında, 25(OH)D aracılığıyla çok daha güçlü bir katelisin indüksiyonu gözlenmiştir. Ortama VDBP eklendiğinde, monositlerde 25(OH)D ile indüklenen katelisin ekspresyonunda azalma saptanmıştır<sup>289</sup>.

Vitamin D bağlayıcı proteinin, dolaşımdaki D vitaminini taşımanın dışında anti-inflamatuar ve immunomodülatör işlevleri mevcuttur. VDBP, makrofaj aktivasyonu ve monosit-nötrofil kemotaksisi gibi immünomodülatör işlevlere sahiptir. Ağır akciğer enfeksiyonları ve akut akciğer hasarı ile ilişkili olarak nekrotik hücrelerden salınan ekstraselüler G-aktin'in temizlenmesinde çöpçü protein olarak görev yapmaktadır<sup>143</sup>.

Çalışmamızda serum VDBP düzeyi viral solunum semptomları olan astım atak grubunda viral semptomları olmayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Hava yolunda en çok bulunan hücrelerden olan alveolar makrofajlar astımda fenotipik değişiklikler gösterebilmektedir. Sağlıklı bireylerde akciğerde lokal sinyaller, inflammatuar uyarılara karşı alveolar makrofajları cevapsız halde tutmaktadır ki, bu da



havayolu hiperreaktivitesinin gelişimini engellemektedir<sup>290</sup>. Astımda havayolunda yüksek VDBP düzeyinin, alveolar makrofajları daha inflamatuvar bir evreye soktuğu ve böylece tolerojenik özelliklerini kaybettiği düşünülmektedir<sup>291,292</sup>. Sonuç olarak, VDBP düzeylerinin hava yolu inflamasyonun bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir<sup>143,291</sup>.

Gupta ve ark'nın çalışmasında, çocuklarda VDBP ile astım şiddeti arasındaki ilişki araştırılmıştır. 15 ağır tedavi dirençli astım, 7 orta persistan astım ve 6 sağlıklı kontrol çalışmaya alınmıştır. Ağır tedavi dirençli astımlılarda diğer gruplara göre BAL'da daha yüksek VDBP düzeyleri tesbit edilmiş ve BAL VDBP düzeyleri (serum VDBP düzeyi ile değil) ile astım kontrolü arasında negatif ilişki saptanmış, BAL VDBP düzeyleri ile IKS kullanımı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. BAL VDBP ile serum VDBP arasında korelasyon saptanmamıştır, ayrıca serum 25(OH)D vitamini ile ne BAL ne de serum VDBP düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır<sup>291</sup>. Çalışmamızda balgam ya da BAL örneklerinde VDBP düzeyi çalışılabilseydi, lokal olarak belirlenen VDBP düzeyinin astım atak şiddeti, sitokin ve spirometrik indekslerle korelasyonunu saptamada daha yararlı olabilirdi. Ancak çalışmamızda atak grubunda VDBP düzeyinin yüksek bulunması ataktaki inflamasyon artışının bir göstergesi olarak düşünülmüştür.

Çalışmamızda VDBP ile spirometrik indeksler arasında ilişki saptanmamıştır. Wood ve ark'nın kronik obstruktif akciğer hastalığı olan 471 hastada yaptığı çalışmada, %45 hastada D vitamini eksikliği, %22 hastada D vitamini yetersizliği saptanmış ve D vitamini eksikliğinin düşük FEV1 düzeyleri ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Serum VDBP ile spirometrede FEV1 arasında negatif ilişki tesbit etmişlerdir. Ayrıca yüksek balgam VDBP düzeyinin makrofaj aktivasyonu ile direkt ilişkili olduğunu saptamışlardır<sup>292</sup>.

Chalmers ve ark. nın bronşektazili hastalarda yaptığı bir çalışmada, %50 hastada D vitamini eksikliği ve %43 hastada D vitamini yetersizliği saptanmıştır. D vitamini eksikliği olan hastaların daha fazla pseudomonas ile bakteriyel kolonizasyonu, daha düşük FEV1 düzeyleri, daha yüksek balgam inflamatuvar belirteçleri gösterdiği ve daha sık pulmoner atak geçirdiği gözlenmiştir. D Vitamini eksikliği olan hastaların balgamlarında daha yüksek VDBP düzeyi tesbit edilmiş ve balgam VDBP düzeyi ile balgam myeloperoksidaz, elastaz, IL-8 ve IL-1 $\beta$  düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır. Sonuçta yüksek balgam VDBP düzeyleri hava yolu inflamasyonu ve hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmuştur<sup>226</sup>.

Benzer şekilde çalışmamızda düşük D vitamini düzeylerinin muhtemelen çoğu enfeksiyöz ataklara eğilimi arttırdığı ve sonuçta gelişen viral-allerjik inflamasyonun serum VDBP düzeylerinde artış ile kendini gösterdiği sonucuna varılmıştır.

Tüm bu çalışmalar D vitamini aksının akciğer hastalıklarındaki önemini bir kez daha vurgulamaktadır. Bunun yanında VDBP dışında D vitamini aksında rol alan diğer moleküllerin pulmoner hastalıklar üzerine etkisini araştıran ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Çocukluk çağı astım ataklarının gelişiminde D vitamini düzeyi ve katelisinin etkisinin araştırılması amaçlanan çalışmamıza 6-18 yaş grubu, akar duyarlılığı olan 35'i atakta astım, 32'si kontrollü astım ve 21'i sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 88 kişi alınmıştır.

- Çalışmamıza katılan çocukların %83'ünde (73 kişi) D vitamini yetersizliği saptanmıştır. D Vitamini düzeyi  $\leq 20$  olanların sayısı 58 (%65,9), D vitamini düzeyi 21-29 olanların sayısı 15 (%17) ve D vitamini düzeyi  $\geq 30$  olanların sayısı 15 (%17) kişi olarak tesbit edilmiştir.

- Serum D vitamini düzeyi ortalaması; atak grubunda  $14,09 \pm 5,75$   $\mu\text{g/L}$ , kontrollü astım grubunda  $28,47 \pm 13,88$   $\mu\text{g/L}$  ve sağlıklı grupta  $12,95 \pm 7,15$   $\mu\text{g/L}$  olup atakta astım ve kontrollü astım grubu arasında anlamlı fark vardı ( $p < 0,0001$ ). Atakta astım ile sağlıklı kontrol grubu arasında serum D vitamini düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,908$ ).

- Diyetle alınan D vitamini miktarı açısından atak grubu ile kontrollü astım hastaları karşılaştırıldığında; atak grubunda  $4,89 \pm 1,18$   $\mu\text{g/gün}$ , kontrollü astım grubunda  $5,89 \pm 1,27$   $\mu\text{g/gün}$  olup atak grubunda günlük diyetle alınan D vitamini miktarı istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı ( $p = 0,003$ ).

- Günlük güneşe maruz kalma süresi açısından çalışmamıza katılan çocuklar değerlendirildiğinde; atak grubunun %57,1'i, kontrollü astımlıların %9,4'ü, sağlıklı kontrollerin %47,6'sının son 1 ayda bir saatten az günlük güneşe maruz kaldığı saptandı. Atak grubunda günlük 1 saatten az güneşe maruz kalan kişilerin sayısı kontrollü astım grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ( $p < 0,001$ ).

- Tüm astımlılarda serum D vitamini düzeyi ile günlük diyetle alınan D vitamini miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ilişki saptandı ( $p < 0,001$  ve pearson k.k; 0,700) (Tablo 14).

- Tüm astımlılarda serum D vitamini düzeyi ile günlük güneşe maruz kalma süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ilişki saptandı ( $p < 0,001$  ve spearman k.k; 0,714).

- Tüm popülasyonda serum D vitamini düzeyi yeterliliği (D vitamini >30 µg/L) ile cilt rengi arasında da anlamlı ilişki saptandı (p=0,042). D vitamini düzeyi yeterli olan grupta koyu tenli bireyler azınlıktaydı.

- Vücut kitle indeksi açısından gruplar arasında fark saptanmadı (p=0,935). Ayrıca D vitamini düzeyi ile vücut kitle indeksi arasında ilişki saptanmadı (p=0,828).

- Tüm astımlılarda bakıldığında serum D vitamini düzeyi ile alerji belirteçleri (mutlak eozinofil sayısı ve serum total IgE düzeyi) arasında korelasyon saptanmadı.

- Serum D vitamini düzeyleri ile Th1, Th2 sitokinler, düzenleyici T hücreler arasındaki ilişki incelendiğinde; D vitamini düzeyi yeterli grupta IL-2, IL-4 ve IL-13 düzeyleri D vitamini düzeyi yetersiz gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

- Tüm astımlılarda serum D vitamini düzeyi ile FOXP3+ T reg hücre yüzdesi arasında ilişki saptanmadı (p=0,990).

- D vitamini düzeyi yeterli ve yetersiz grupta, Foxp3+ düzenleyici T hücre yüzdesi, TGF-β ve IL-10 açısından bir farklılık saptanmadı.

- Atakta astım hastalarının serum log katelisinin düzeyi ortalaması 3,88±0,78, kontrollü astım grubunun serum log katelisinin düzeyi ortalaması 3,25±0,72, sağlıklı kontrol grubunun ortalaması 3,04±0,81 olup atak grubunda serum log katelisinin düzeyleri anlamlı olarak yüksek tesbit edildi (p=0,002).

- Tüm astımlılarda serum D vitamini düzeyi ile katelisinin düzeyi arasında (p=0,037 ve pearson k.k;-0,256) istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde ilişki saptandı.

- Tüm astımlı hastalarda serum katelisinin düzeyi ile vücut kitle indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı (p=0,009 ve pearson korelasyon katsayısı: 0,316) pozitif korelasyon saptanmıştır.

- Atakta astım hastalarının serum VDBP düzeyi ortalaması 25,05±18,77 mg/dL, kontrollü astım grubunun ortalaması 19,15±14,33 mg/dL ve sağlıklı grubun ortalaması 33,69±17,80 mg/dL olarak tesbit edilmiştir. Astım atak grubunda kontrollü astım grubuna göre serum VDBP düzeyi daha yüksek bulunmuştur ama istatistiksel olarak anlamlı düzeyde saptanmamıştır (p=0,205). Sağlıklı kontrol grubunda ise astım atak grubuna göre serum VDBP düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,029).

- Tüm astımlılarda serum VDBP düzeyi ile serum D vitamini düzeyi ( $p=0,018$ , pearson k.k:-0,289), diyetle alınan D vitamini miktarı ( $p=0,006$  ve pearson k.k:-0,334), serum IL-13 ve serum TGF- $\beta$  arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı.

- Viral semptomların varlığına göre atakta astımlı hastalar karşılaştırıldığında; astım atak skor ( $p=0,002$ ), pulmoner indeks skor ( $p=0,001$ ), atak sırasında kullanılan bronkodilatör sayısının ( $p=0,002$ ) ve serum IgE düzeyinin viral semptomu olan atakhastalarında anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı.

- Atakta astım ve kontrollü astım gruplarında D vitamini, katelisin, VDBP ile spirometrik indeksler arasında ilişki saptanmadı.

- Serum D vitamini düzeyini etkileyen faktörleri çalışma grubumuzda incelendiğinde;

Çok değişkenli analizde; yaşın bir birimlik artışı ile serum D vitamini düzeyinin yaklaşık 0,59  $\mu\text{g/L}$  artış gösterdiği ( $p=0,046$ ), vücut kitle indeksindeki bir birimlik artış ile serum D vitamini düzeyinin 0,63  $\mu\text{g/L}$  azalma gösterdiği ( $p=0,010$ ), günlük güneşe maruziyet süresinin 1 saatin üzerinde olması ile serum D vitamini düzeyinin yaklaşık 7,98  $\mu\text{g/L}$  artış gösterdiği ( $p<0,001$ ) ve diyetle alınan D vitamini miktarındaki bir  $\mu\text{g/gün}$ 'lük artış ile serum D vitamini düzeyinin 5,76  $\mu\text{g/L}$  artış gösterdiği ( $p<0,001$ ) saptandı.

- Serum katelisin düzeyini etkileyen faktörler çalışmamızda incelendiğinde;

Çok değişkenli analizde; yaşın bir birimlik artışı ile serum log katelisin düzeyinin yaklaşık 0,06  $\mu\text{g/L}$  azalma gösterdiği ( $p=0,044$ ), vücut kitle indeksindeki bir birimlik artış ile serum log katelisin düzeyinin 0,103  $\mu\text{g/L}$  artış gösterdiği ( $p<0,001$ ), serum D vitamini düzeyindeki 1  $\mu\text{g/L}$ 'lık artış ile serum log katelisin düzeyinin 0,017 birim azalma gösterdiği ( $p=0,013$ ) ve serum log IgE düzeyindeki bir birimlik artış ile serum log katelisin düzeyinin 0,49 birim artış gösterdiği ( $p=0,001$ ) saptandı.

- Serum VDBP düzeyini etkileyen faktörler çalışmamızda incelendiğinde;

Çok değişkenli analizde; serum TGF- $\beta$  düzeyindeki 1 ng/mL artış ile serum VDBP düzeyinin 0,33 mg/dL azalma gösterdiği ( $p=0,037$ ), serum D vitamini düzeyindeki 1  $\mu\text{g/L}$ 'lık artış ile serum VDBP düzeyinin 0,35 mg/dL azalma gösterdiği

( $p=0,018$ ) saptandı. İstatistiksel olarak sınırda anlamlı da olsa, viral semptomları olan hastaların serum VDBP düzeyi ortalaması viral semptomları olmayanlara göre yaklaşık olarak 8 mg/dL daha yüksek saptandı.

Astım atağı gelişimini etkileyen faktörler çalışmamızda irdelendiğinde;

Çok değişkenli analizde; yaşın bir birimlik artışının astım atak riskini 1,23 kat azalttığı ( $p=0,042$ ) ve serum D vitamini düzeyinin 1  $\mu\text{g/L}$  artışının astım atak riskini 1,20 kat azalttığı ( $p<0,001$ ) saptandı.

- IKS kullanmayan ve D vitamini  $>10 \mu\text{g/L}$  olan astım grubunun atak riski IKS kullanan ve D vitamini  $>10 \mu\text{g/L}$  olan astımlılara göre 1,3 kat daha fazla olarak saptanmıştır.

- IKS kullanmayan ve D vitamini düzeyi  $<10 \mu\text{g/L}$  olan astım hastalarının atak geliştirme riski IKS kullanan ve D vitamini  $>10 \mu\text{g/L}$  olan astımlılara göre 7,9 kat daha fazla saptanmıştır.

- Astım atağında rol oynayabilecek faktörlerin rolünü tek ve çok değişkenli analiz ile araştırdığımızda sonuçta; serum D vitamini düzeyindeki artışın yaş, cinsiyet, alerjik belirteçler, inhale steroid kullanımı, BMI, viral enfeksiyon varlığı, dışarıda geçirilen süre, FEV1 mutlak post değeri, serum VDBP ve katelisidin düzeylerinden bağımsız olarak astım atağı riskini anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; bütçe kısıtlılığı nedeniyle çalışmaya alınan hasta sayısının az olması, viral enfeksiyon varlığını tesbit etmede nazal aspirat örneklerinde PCR çalışılması gibi daha güvenilir metodların kullanılamamış olması, çalışmanın kurgusunun kesitsel olması nedeniyle D vitamini ve astım atak gelişimi arasındaki tersine nedensellik faktörünün tam olarak dışlanamaması, serum D vitamini düzeyini etkileyen çevresel faktörlerin aileler tarafından verilen subjektif bilgiler doğrultusunda değerlendirilmesi, serum 25(OH)D düzeyini etkileyen ve D vitamini aksında rol alan hidroksilaz enzimi, VDR ve Gc-globulin polimorfizmlerinin çalışılmaması dolayısıyla genetik verilerle desteklenmemiş olması, balgam ya da BAL'da katelisidin, VDBP ve sitokinlerin düzeylerinin çalışılmamış olması dolayısıyla lokal olarak gelişen doğal immün cevabın belirlenememesi olarak sayılabilir.

Çalışmamızın katkılarını belirtirsek; daha önce çocukluk çağı astım ataklarının gelişiminde D vitamini, VDBP, katelisidin ve sitokinlerin tümünün birlikte

değerlendirildiği örnek bir çalışma literatürde bulunamamıştır, bu anlamda çalışmamızın bir ilk olması, katelisinin astım ataklarındaki rolünü gösteren vaka kontrollü bir çalışmanın yine literatürde daha önce saptanmaması ve bu konuda diğer çalışmalara öncü olması, D vitamini düzeyini etkileyen faktörlerin (diyet, güneş maruziyeti, cilt rengi, güneş koruyucu kullanımı, vücut kitle indeksi) anketlerle ayrıntılı değerlendirilmesi ve beraberinde serum 25(OH)D düzeyinin ölçülmesidir.

Sonuç olarak, D vitamini astımda çoklu işlevsel bir öneme sahip gibi görünmektedir. Çalışmamızda astım ataklarının gelişiminde D vitamini eksikliğinin diğer faktörlerden bağımsız olarak önemli rol oynadığı gösterilmiştir. D vitamininin atak gelişimindeki önemini ortaya koymada serum D vitamini düzeyi ölçümünün genetik çalışmalarla desteklendiği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca D vitamini desteğinin astım ataklarını önlemedeki yararı iyi kurgulanmış çalışmalara araştırılmalıdır. Katelisinin ve VDBP ise bu grup hastalarda daha önce nadir araştırılan moleküller olup astım atakları ve inflamatuvar yanıtı değerlendirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2011. Available from: <http://www.ginaasthma.org>.
2. Braman SS. The global burden of asthma. *Chest* 2006;130:4-12.
3. Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C, Lynd L, Alasaly K, Swiston J, et al. Economic burden of asthma. *BMJ Pulm Med* 2009;9:24.
4. R.H Dougherty, J.V.Fahy. Acute exacerbations of asthma: epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype. *Clin Exp Allergy* 2009;39:193-202.
5. Von Mutuis E, Sears MR. Risk factors for development of asthma. *Eur Respir Mon* 2003;23:57-73.
6. Sandhu M, Casale T.B. The role of vitamin D in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:191-199.
7. Huh S.Y, Gordon C.M. Vitamin D deficiency in children and adolescents: epidemiology, impact and treatment. *Rev Endocr Metab Disord* 2008;9:161-170.
8. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266-281.
9. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1678-1688.
10. Holick MF. Vitamin D: Extraskeletal Health. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2010;39:381-400.
11. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:26-34.
12. Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011;54:99-119.
13. P.O. Lang, Samaras N, Aspinall R. How important is vitamin D in preventing infections?. *Osteoporos Int* 2012. DOI 10.1007/s00198-012-2204-6.
14. Bucki R, Leszcynska K, Namiot A, Sokolowski W. Cathelicidin LL-37: A multitask antimicrobial peptide. *Arch. Immunol. Ther. Exp* 2010;58:15-25.
15. Iqbal S.F, Freishtat R.J. Mechanism of action of vitamin D in the asthmatic lung. *J Investig Med* 2011;59:1200-1202.
16. British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma: A National Clinical Guideline, 2011. Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/101/index.html>.
17. 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.



18. 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.
19. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen K-H, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy* 2012;67:976-997.
20. Busse W.W. Asthma diagnosis and treatment: Filling in the information gaps. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:740-750.
21. Lai CK, Beasley R, Crane J, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2009;64:476.
22. Beasley R. The Global Burden of Asthma (GINA). Available from <http://www.ginasthma.org> 2004.
23. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59:469-478.
24. Ones U, Akcay A, Tamay Z, Guler N, Zencir M. Rising trend of asthma prevalence among Turkish schoolchildren (ISAAC phases I and III) *Allergy* 2006;61:1448-1453.
25. Demir E, Tanac R, Can D. Is there an increase in the prevalence of allergic diseases among schoolchildren from the Aegean region of Turkey? *Allergy Asthma Proc.* 2005;26:410-414.
26. Bayram I, Güneser-Kendirli S, Yılmaz M. The prevalence of asthma and allergic diseases in children of school age in Adana southern Turkey. *Turk J Pediatr* 2004;46:221-225.
27. Holloway JW, Jongepier H, Beghe B, Koppelman H, et al. The genetics of asthma. *Eur Respir Man* 2003;23:26-56.
28. Ober C. Perspectives on The past decade of asthma genetics. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:274-278.
29. Von Mutuis E. Environmental factors influencing the development and progression of pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:525-532.
30. Laitinen T, Polvi A, Rydman P. Characterization of a common susceptibility locus for asthma related traits. *Science* 2004;304:300.
31. Moffatt MF, Kabesch M, Liang L. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature* 2007;448:470.
32. Burchard EG, Silverman EK, Rosenwasser LJ. Association between a sequence variant in the IL-4 gene promoter and FEV1 in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:919.
33. Pakhale S, Doucette S, Vandemheen K, Boulet LP, McIvor R, Fitzgerald JM. A comparison of obese and non-obese people with asthma: exploring an asthma-obesity interaction *Chest* 2010;137(6):1316-1323.

34. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(2):112-119.
35. Shore SA. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(5):1087-1093.
36. Schaub B, Von M.E. Obesity and asthma, what are the links? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5(6):185-193.
37. Njira L. Lugogo, Divya Bappanad, Monica Kraft. Obesity, metabolic dysregulation and oxidative stress in asthma. *BBA-General Subjects*. 2011;1810(11):1120-1126.
38. 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.
39. Arshad SH. Primary prevention of asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:3-14.
40. Martinez FD. New insights into the natural history of asthma: Primary prevention on the horizon. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:939-945.
41. Busse W.W, Lemanske R.F, Gern J.E. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet* 2010;376:826-834.
42. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax* 2010;65:1045-1052.
43. Sly PD, Kusel M, Holt PG. Do early life viral infections cause asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(6):1202-1205.
44. Holt PG. Infection and the development of allergic disease. *Allergy* 2011;66(suppl):13-15.
45. Kusel MM, de Klerk NH, Kebadze T, et al. Early life viral respiratory infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1105-1110.
46. De Meer G, Janssen NA, Brunekreef B. Early childhood environment related to microbial exposure and the occurrence of atopic disease at school age. *Allergy* 2005;60(5):619-625.
47. Jaakkola JJ, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy, fetal development and childhood asthma. *Am J Public Health* 2004;94:136-140.
48. Gilliland FD, Li Y-F, Peters JM. Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:429-436.
49. 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(3):226-230.

50. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(11):1308-1311.
51. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med* 2004;351:1057-1067.
52. American Thoracic Society. What constitutes an adverse health effect of air pollution? Official statement of The American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:665-673.
53. Freidman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(6):1238-1248.
54. 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.
55. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1109-1117.
56. Allan K, Devereux G. Diet and asthma: nutrition implications from prevention to treatment. *J Am Diet Assoc*. 2011;111:258-268.
57. 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.
58. Devereux G, Turner SW, Craig LC, Mcneill G, et al. Low maternal vitamin E intake during pregnancy is associated with asthma in 5-year-old children. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:499-507.
59. Broide DH, Finkelman F, Bochner BS, Rothenberg ME. Advances in mechanisms of asthma, allergy and immunology in 2010. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:689-695.
60. Holgate ST. The sentinel role of the airway epithelium in asthma pathogenesis. *Immunol Rev*. 2011;242:205-219.
61. Holgate ST, Arshad HS, Roberts GC, Howarth PH, Thurner P, Davies DE. A new look at the pathogenesis of asthma. *Clin Sci (Lond)*. 2009;118:439-450.
62. Lambrecht BN, Hammad H. The role of dendritic and epithelial cells as master regulators of allergic airway inflammation. *Lancet* 2010;376:835-843.
63. Nakagome K, Nagata M. Pathogenesis of airway inflammation in bronchial asthma. *Auris Nasus Larynx*. 2011;38:555-563.
64. Robinson DS. The role of the T cell in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:1081-1091.
65. Robinson DS. Regulatory T cells and asthma. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1314-1323.
66. Saggini A, Maccauro G, Tripodi D, De Lutiis MA, Conti F, Felaco P, et al. Allergic inflammation: role of cytokines with special emphasis on IL-4. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011;24:305-311.

67. Holgate S. A look at the pathogenesis of asthma: the need for a change in direction. *Discov Med* 2010;48:439-447.
68. Bradding P, Walls AF, Holgate ST. The role of the mast cell in the pathophysiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:1277-1284.
69. 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.
70. James A. Airway remodelling in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:1-6.
71. Holgate ST, Davies DE, Lochie PM. Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:193.
72. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(2):355-360.
73. McCormack MC, Enright PL. Making the diagnosis of asthma. *Respir Care* 2008;53:583-590.
74. Atkins D, Leung DYM. Diagnosis of allergic disease in: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF(eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (18th edition). Philadelphia: Saunders Elsevier 2007:764-768.
75. 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.
76. Adkinson F, Busse W, Bochner B, Holgate S. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*, 7th edition.
77. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos N.G. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012;67:18-24.
78. Jayaram L, Parameswaran K, Sears MR, Hargreave FE. Induced sputum cell counts: their usefulness in clinical practice. *Eur Respir J.* 2000;16:150-158.
79. 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.
80. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-968.
81. 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.
82. 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.
83. Cockcroft DW. Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* 2010;138:18-24.

84. Anderson SD, Indirect challenge tests; Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* 2010;138:25-30.
85. Patil SU, Long AA. The usefulness of biomarkers of airway inflammation in managing asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2010;31:259-268.
86. Lim KG, Mottram C. The use of fraction of exhaled nitric oxide in pulmonary practice. *Chest* 2008;133:1232-1242.
87. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005;352:2163-2173.
88. Bakakos P, Schleich F, Alchanatis M, Louis R. Induced sputum in asthma: from bench to bedside. *Curr Med Chem.* 2011;18:1415-1422.
89. Garcia-Marcos L, Brand PL. The utility of sputum eosinophils and exhaled nitric oxide for monitoring asthma control with special attention to childhood asthma. *Allergol Immunopathol.* 2010;38:41-46.
90. Oğuzülgen İ.K. Havayolu hastalıklarında ekspirasyon havasındaki inflamasyon göstergeleri. *Türk Toraks Dergisi* 2000;1(3):65-70.
91. Baena-Cagnani CE, Badellino HA. Diagnosis of allergy and asthma in childhood. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11:71-77.
92. Bush A. Diagnosis of asthma in children under five. *Prim Care Respir J* 2007;16:7-15.
93. Weinberger M, Abu-Hasan M. Pseudo-asthma: When cough, wheezing and dyspnea are not asthma. *Pediatrics* 2007;120:855-864
94. Deckert J, Deckert L. Vocal cord dysfunction. *Am Fam Physician* 2010;81:156-159.
95. Blatman K.H, Grammer L.C. Hypersensitivity pneumonitis. *Allergy Asthma Proc* 2012;33:64-66.
96. Bhakta NR, Woodruff PG. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines and back again. *Immunol Rev.* 2011;242:220-232.
97. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.* 2012;18:716-725
98. Bush A, Zar HJ. WHO universal definition of severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:115-121.
99. Fitzpatrick AM, Baena-Cagnani CE, Bacharier LB. Severe asthma in childhood: recent advances in phenotyping and pathogenesis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:193-201.
100. Jarjour N.N, Erzurum S.C, Bleecker ER, Calhoun WJ. Severe asthma: lessons learned from the National Heart, Lung and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(4):356-362.
101. Bush A. Management of severe asthma in children. *Lancet* 2010;376:814-825.

102. Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:600.
103. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schat 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.
104. Junifer EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED. Identifying "well controlled" and "not well controlled" asthma using the asthma control Questionnaire. *Respir Med* 2005.
105. Jackson DJ, Sykes A, Mallia P, Johnston SL. Asthma exacerbations: origin, effect and prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1165-1174.
106. Sykes A, Johnston S.L. Etiology of asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:685:688.
107. Khetsuriani N, Kazerouni NN, Erdman DD, Lu X, et al. Prevalence of viral respiratory tract infections in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(2):314-321.
108. Bizzantino J, Lee WM, Laing IA, Vang F, Pappas T, et al. Associations between human rhinovirus C and severity of acute asthma in children. *Eur Respir J* 2011;37(5):1037-1042.
109. Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, et al. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med* 1997;336(19):1356-1363.
110. Sporik R, Platts-Mills TA, Cogswell JJ.. Exposure to house dust mite allergen of children admitted to hospital with asthma. *Clin Exp Allergy* 1993;23(9):740-746.
111. Murray CS, Poletti G, Keadze T, Morris J, et al. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax* 2006;61:376-382.
112. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004;24(5):822-833.
113. Mitchell I, Tough SC, Semple LK, et al. Near-fatal asthma: a population based study of risk factors. *Chest* 2002;121(5):1407-1413.
114. Mackay D, Haw S, Ayres JG, et al. Smoke-free legislation and hospitalizations for childhood asthma. *N Engl J Med* 2010;363(12):1139-1145.
115. Hansel NN, Breyse PN, McCormack MC, Matsui EC. A longitudinal study of indoor nitrogen dioxide levels and respiratory symptoms in inner-city children with asthma. *Environ Health Perspect* 2008;116(10):1428-1432.
116. Chauhan AJ, Inskip HM, Linaker CH. Personal exposure to nitrogen dioxide and the severity of virus induced asthma in children. *Lancet* 2003;361:1939-1944.
117. Corne JM, Holgate ST. Mechanisms of virus induced exacerbations of asthma. *Thorax* 1997;52(4):380-389.

118. Saharan S, Lodha R, Kabra SK. Management of status asthmaticus in children. *Indian J Pediatr* 2010;77(12):1417-1423.
119. Karaman Ö, Ölmez D, Babayiğit A. Astımda atak tedavisi. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2006;20(3):193-200.
120. Cazzola M, Calzetta L, Matera MG.  $\beta$ 2 adrenoceptor agonists: current and future direction. *Br J Pharmacol* 2011;1634-17.
121. Chipps BE. Inhaled corticosteroid therapy for patients with persistent asthma: learnings from studies of inhaled budesonide. *Allergy Asthma Proc* 2009;30:217-228.
122. Leach C, Colice GL, Luskin A. Particle size of inhaled corticosteroids: does it matter? *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(6):88-93.
123. Hirst C, Colingaert B, Stanford R, Castellsague J. Use of long-acting beta agonists and inhaled steroids in asthma: meta-analysis of observational studies. *J Asthma* 2010;47:439-446.
124. Arshad SH. Primary prevention of asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(1):3-14.
125. Ciaccio CE, Portnoy JM. Strategies for primary prevention of atopy in children. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008;8:493-499.
126. Lau S, Allergen avoidance as primary prevention: con. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005;28:17-23.
127. 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;127:724-733.
128. Lorente F, Isidoro M, Davila I, Laffond E, Moreno E. Prevention of allergic diseases. *Allergol Immunopathol* 2007;35:151-156.
129. Arshad SH. Environmental control for secondary prevention of asthma. *Clin Exp Allergy* 2010;40:2-4.
130. 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.
131. Deluca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1689-1696.
132. Kumar J, Muntner P, Kashel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics* 2009;124(3):362-370.
133. Cline J. Calcium and vitamin D metabolism, deficiency and excess. *Top Companion Anim Med* 2012;27(4):159-164.

134. Sergio A, Lipkin Lm. Chemoprevention of colon cancer by calcium, vitamin D and folate: molecular mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2003;3:601-604.
135. Bikle DD, Siiteri PK, Ryzen E, et al. Serum protein binding of 1,25-dihydroxyvitamin D: a reevaluation by direct measurement of free metabolite levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:969-975.
136. Nykjaer A, Dragun D, Walther D, et al. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D3. *Cell* 1999;96:507-515.
137. Nykjaer A, Fyfe JC, Kozyraki R, et al. Cubilin dysfunction causes abnormal metabolism of the steroid hormone 25(OH) vitamin D3. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:13895-13900.
138. Yamamoto N, Homma S. Vitamin D3 binding protein is a precursor for the macrophage-activating signal factor from lysophosphatidylcholine-treated lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:8539-8543.
139. Binder R, Kress A, Kan G, et al. Neutrophil priming by cytokines and vitamin D binding protein: impact on C5a-mediated chemotaxis, degranulation and respiratory burst. *Mol Immunol* 1999;36:885-892.
140. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:80-90.
141. McLeod JF, Cooke NE. The vitamin D-binding protein, alpha-fetoprotein, albumin multigene family: detection transcripts in multiple tissues. *J Biol Chem* 1989;264:21760-21769.
142. Speeckaert M, Huang G, Delanghe JR, et al. Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein and its polymorphism. *Clin Chim Acta* 2006;372:33-42.
143. Chishimba L, Thickett DR, Stockley RA, Wood AM. The vitamin D axis in the lung: a key role for vitamin D-binding protein. *Thorax* 2010;65:456-462.
144. Chawla A, Repa J, Evans RM, et al. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. *Science* 2001;294:1866-1870.
145. Lin R, White JH. The pleiotropic actions of vitamin D. *BioEssays* 2004;26:21-28.
146. Rochel N, Wurtz JM, Mitschler A, et al. The crystal structure of the nuclear receptor for vitamin D bound to its natural ligand. *Mol Cell* 2000;5:173-179.
147. White JH. Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. *Rev Endocr Metab Disord* 2012;13:21-29.
148. Pike JW, Meyer MB. The vitamin D receptor. New paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Rheum Dis Clin N Am* 2012;38:13-27.



- 149.** Hansdottir S, Monick MM, Hinde SL, et al. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense. *J Immunol* 2008;181(10):7090-7099.
- 150.** Raby BA, Lazarus R, Silverman EK, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with childhood and adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(10):1057-1065.
- 151.** Poon AH, Laprise C, Lemire M, et al. Association of vitamin D receptor genetic variants with susceptibility to asthma and atopy. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(9):967-973.
- 152.** Janssen R, Bont L, Siezen CL, Hodemaekers HM, Ermers MJ, Doornbos G. Genetic susceptibility to respiratory syncytial virus bronchiolitis is predominantly associated with innate immune genes. *J Infect Dis* 2007;196:826-834.
- 153.** Roth DE, Jones AB, Prosser C, Robinson JL, Vohra S. Vitamin D receptor polymorphisms and the risk of acute lower respiratory tract infection in early childhood. *J Infect Dis* 2008;197(5):676-680.
- 154.** Mosekilde L. Vitamin D requirement and setting recommendation levels: long-term perspectives. *Nutr Rev* 2008;10:170-177.
- 155.** Holick MF. Vitamin D status: Measurement, interpretation and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009;19(2):73-78.
- 156.** Vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25(4):681-691.
- 157.** Bischoff-Ferrari HA. Optimal serum 25-hydroxyvitamin D levels for multiple health outcomes. *Adv Exp Med Biol* 2008;624:55-71.
- 158.** Prentice A. Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutr Rev* 2008;10:153-164.,
- 159.** 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.
- 160.** Wortsman J, Matsuoka LY, Zhiren L, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72:690-693.
- 161.** Lamberg-Allardt C. Vitamin D in foods and as supplements. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92(1):33-38.
- 162.** Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutr Rev* 2008;66:182-194.
- 163.** Sniadecki J. Jerdrzej (1768-1838) on the cure of rickets. (1840) Cited by W Mozolowski. *Nature* 1939;143:121-124.
- 164.** Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006;116:2062-2072.

165. A British Paediatric Association Report. Infantile hypercalcaemia, nutritional rickets, and infantile scurvy in Great Britain. *Br Med J* 1964;1:1659-1661.
166. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1080-1086.
167. Bener A, Al-Ali M, Hoffmann GF. Vitamin D deficiency in healthy children in a sunny country: associated factors. *Int J Food Sci Nutr* 2009;5:60-70.
168. Andıran N, Çelik N, Akça H, Doğan G. Vitamin D deficiency in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4(1):25-29.
169. Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action and clinical applications. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 6th ed. Washington DC: American Society for Bone and Mineral Research 2006;129-137.
170. Suda T, Takahashi F, Takahashi N. Bone effects of vitamin D-discrepancies between in vivo and in vitro studies. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2012;523:22-29.
171. Deeb K, Donald L, et al. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2007;7:684-700.
172. Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. *Clin Endocrinol* 2012;76:315-325.
173. Hewison M. Vitamin D and the intracrinology of innate immunity. *Mol Cell Endocrinol* 2010;321:103-111.
174. Mathieu C. Vitamin D and the immune system: getting it right. *IBMS* 2011;8:178-186.
175. Wolden-Kirk H, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu C. Extraskeletal effects of vitamin D. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2012;41:571-594.
176. Hart PH, Gorman S, Finlay-Jones J. Modulation of the immune system by UV radiation: more than just the effects of vitamin D? *Nat Rev Immunol* 2011;11(9):584-596.
177. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2010;39:365-379.
178. Chambers ES, Hawrylowicz CM. The impact of vitamin D on regulatory T cells. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11:29-36.
179. Schaubert J, Richard L.G. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:261-266.
180. Steintraesser L, Kraneburg U, Jacobsen F, Al-Benna S. Host defense peptides and their antimicrobial-immunomodulatory duality. *Immunobiology* 2011;216(3):322-333.
181. Yeung A.T, Gellatly SL, Hancock RE. Multifunctional cationic host defence peptides and their clinical applications. *Cell Mol Life Sci* 2011;68(13):2161-2176.
182. Oppenheim JJ, Biragyn A, Kwak LW, Yang D. Roles of antimicrobial peptides in innate and adaptive immunity. *Ann Rheum Dis* 2003;62:17-21.

183. Ganz T. Antimicrobial polypeptides. *J Leukoc Biol* 2004;75(1):34-38.
184. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008;29:726-776.
185. Park K, Elias PM, Oda Y, Mackenzie D, et al. Regulation of cathelicidin antimicrobial peptide expression by an endoplasmic reticulum (ER) stress signaling, vitamin D receptor-independent pathway. *J Biol Chem* 2011;286(39):34121-34130.
186. Zhang C, Zhao L, Ma L, et al. Vitamin D status and expression of vitamin D receptor and LL-37 in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Dis Sci* 2012;57(1):182-188.
187. Howell MD, Novak N, Bieber T, et al. Interleukin-10 downregulates anti-microbial peptide expression in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2005;125:738-745.
188. Zuyderduyn S, Ninaber DK, Schrupf JA, et al. IL-4 and IL-13 exposure during mucociliary differentiation of bronchial epithelial cells increases antimicrobial activity and expression of antimicrobial peptides. *Respir Res* 2011;12:59.
189. Edfeldt K, Liu PT, Chun R, et al. T-cell cytokines differentially control human monocyte antimicrobial responses by regulating vitamin D metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(52):22593-22598.
190. Liu M.C, Xiao H.Q, Brown A.J, Ritter C.S, Schroeder J. Association of vitamin D and antimicrobial peptide production during late-phase allergic responses in the lung. *Clin Exp Allergy* 2012;42:383-391.
191. Walker VP, Zhang X, Rostegar I, Liu P, Hollis B. Cord blood vitamin D status impacts innate immune responses. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:835-843.
192. Pichler J, Gerstmayr M, Szepfalusi Z, et al. 1 alpha,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> inhibits not only Th1 but also Th2 differentiation in human cord blood T cells. *Pediatr Res* 2002;52:12-18.
193. Chi A, Wildfire J, McLoughlin R, Wood RA. Umbilical cord plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and immune function at birth: the Urban Environment and Childhood Asthma Study. *Clin Exp Allergy* 2011;41:842-850.
194. Maalmi H, Berraies A, Tangour E, Ammar J, Abid H. The impact of vitamin D deficiency on immune T cells in asthmatic children: a case-control study. *J Asthma and Allergy* 2012;5:11-19.
195. Ginde AA, Mansbach J, Camargo CA. Vitamin D, respiratory infections and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009;9:81-87.
196. 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.

197. Karatekin G, Kaya A, Salihoğlu O, Balcı H, Nuhuğlu A. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:473-477.
198. Ginde AA, Mansbach J, Camargo C. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory infection in The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2009;169:384-390.
199. Jolliffe DA, Griffiths C, Martineau A. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2012 doi: 10.1016/j.jsbmb.
200. Jartti T, Ruuskanen O, Mansbach MJ, Vuorinen T, Camargo CA. 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.
201. Belderbos M. Cord blood vitamin D deficiency predisposes to RSV lower respiratory tract infection. Oral presentation. 7th International Respiratory Syncytial Virus Symposium. December 2010.
202. 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.
203. Camargo CA, Ingham T, Wickens K, Thadhani R. Cord-Blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing and asthma. *Pediatrics* 2011;127:180-187.
204. Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE, et al. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Transl Med* 2009;7:28.
205. Dini C, Bianchi A. The potential role of vitamin D for prevention and treatment of tuberculosis and infectious diseases. *Ann Ist Super Sanita* 2012;48(3):319-327.
206. Nursyam E, Rumende C. The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculous lesion. *Acta Med Indones* 2006;38:3-5.
207. Wjst M. Introduction of oral vitamin D supplementation and the rise of the allergy pandemic. *Allergy, Asthma and Clin Immunol* 2009;5:8.
208. Wjst M. The vitamin D slant on allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:477-483.
209. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr* 2007;85:853-859.
210. Camargo CA, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, 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.

- 211.** Erkkola M, Kaila M, Nwaru B. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin Exp Allergy* 2009;39:875-882.
- 212.** Hypponen E, Berry DJ, Wjst M, Power C. Serum 25-hydroxyvitamin D and IgE- a significant but nonlinear relationship. *Allergy* 2009;63:613-620.
- 213.** Taback SP, Simons FER. Anaphylaxis and vitamin D; a role for the sunshine hormone? *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:128-130.
- 214.** Mrabet-Dahbi S, Maurer M. Does allergy impair innate immunity? Leads and lessons from atopic dermatitis. *Allergy* 2010;65(11):1351-1356.
- 215.** Hata TR, Kotol P, Jackson M, Nguyen M, Paik A, et al. Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:828-831.
- 216.** Vassallo MF, Camargo CA. Potential mechanisms of the hypothesized link between sunshine, vitamin D and food allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:217-222.
- 217.** Allen KJ, Koplin JJ, Ponsonby AL, et al. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2013 doi: 10.1016/j.jaci.2013.01.017.
- 218.** Sharief S, Jariwala S, Kumar J, Muntner P, Melamed ML. Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1195-1202.
- 219.** Hypponen E, Sovio U, Wjst M, Patel S, Pekkanen J, Hartikainen AL. Vitamin D supplementation in infancy and the risk of allergies in adulthood: a birth cohort study. *Ann Am Acad Sci* 2004;1037:84-95.
- 220.** Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, Javaid MK. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood outcomes. *Eur J Clin Nutr* 2008;62:68-77.
- 221.** Banarjee A, Damera G, Bhandare R, et al. Vitamin D and glucocorticoids differentially modulate chemokine expression in human airway smooth muscle cells. *Br J Pharmacol* 2008;155:84-92.
- 222.** McGlade JP, Gorman S, Zosky GR, et al. Suppression of the asthmatic phenotype by ultraviolet B-induced antigen specific regulatory cells. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1267-1276.
- 223.** Sundar IK, Hwang JW, Wu S, et al. Deletion of vitamin D receptor leads to premature emphysema/COPD by increased matrix metalloproteinases and lymphoid aggregates formation. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;406:127-133.

- 224.** Hansdottir S, Monick MM, Lovan N, et al. Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF-kappaB-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state. *J Immunol* 2010;184:965-974.
- 225.** 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;34:1068-1076.
- 226.** Chalmers JD, McHugh BJ, Docherty C, et al. Vitamin D deficiency is associated with chronic bacterial colonisation and disease severity in bronchiectasis. *Thorax* 2013;68(1):39-47.
- 227.** Bosse Y, Maghni K, Hudson TJ. 1alpha,25-dihydroxy-vitamin D3 stimulation of bronchial smooth muscle cells induces autocrine, contractility and remodelling processes. *Physiol Genomics* 2007;29:161-168.
- 228.** Damera G, Fogle HW, Lim P, et al. Vitamin D inhibits growth of human airway smooth muscle cells through growth factor-induced phosphorylation of retinoblastoma protein and checkpoint kinase I. *Br J Pharmacol* 2009;158:1429-1441.
- 229.** Gupta A, Sjoukes A, Richards D, Banya W, et al. Relationship between serum vitamin D, disease severity and airway remodelling in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1342-1349.
- 230.** Phokela SS, Peleg S, Moya FR, et al. Regulation of human pulmonary surfactant protein gene expression by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005;289(4):1617-1626.
- 231.** Glasgow JF, Thomas PS. Rchitic respiratory distress in small preterm infants. *Arch Dis Child* 1977;52:268-273.
- 232.** Rehan VK, Torday JS, Peleg SGennaro L, et al. 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.
- 233.** Zosky GR, Berry L, Elliot J, James AL, Gorman S, et al. Vitamin D causes deficits in lung function and alters lung structure. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1336-1343.
- 234.** Barker D, Eriksson J, Forsen T, et al. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol* 2002;31:1235-1239.
- 235.** Weiss ST, Litonjua AA. The In Utero effects of maternal vitamin D deficiency. How it results in asthma and other chronic diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1286-1287.
- 236.** Gaultier C, Harf A, Balmain N, et al. Lung mechanics in rachitic rats. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:1108-1110.

- 237.** Sakurai R, Shin E, Fonseca S, et al. 1 alpha,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;297:496-505.
- 238.** Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the third National Health and Nutrition examination survey. *Chest* 2005;128:3792-3798.
- 239.** Gupta A, Bush A, Hawrylowicz C. Vitamin D and asthma in children. *Paediatric Resp Rev* 2012;13:236-243.
- 240.** Bener A, Ehlayel M, Tulic M, Hamid Q. Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157:168-175.
- 241.** Pike KC, Inskip HM, Robinson S, et al. Maternal late pregnancy serum 25-hydroxyvitamin D in relation to childhood wheeze and atopic outcomes. *Thorax* 2012;67(11):950-956.
- 242.** Searing DA, Zhang Y, Murphy J, Hauk PJ, Goleva E, et al. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:995-1000.
- 243.** Brehm JM, Celedon JC, Soto-Quiros ME, 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.
- 244.** Rosenthal LA, Avila PC, Heymann PW, et al. Viral respiratory infections and asthma: the course ahead. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(6):1212-1217.
- 245.** Martinez FD. The origins of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in early life. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6(3):272-277.
- 246.** Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge A, et al. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program Study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:52-58.
- 247.** Yim RP, Koumbourlis AC. Steroid-resistant asthma. *Paediatr Resp Rev* 2012;13(3):172-176.
- 248.** Jang AS. Steroid response in refractory asthmatics. *Korean J Intern Med* 2012;27(2):143-148.
- 249.** Barnes PJ. Mechanism and resistance in glucocorticoid control of inflammation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;120(2-3):76-85.
- 250.** Dimeloe S, Nanzer A, Ryanna K, et al. Regulatory T cells, inflammation and the allergic response-The role of glucocorticoids and Vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;120(2-3):86-95.

251. Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, 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.
252. Barnes PJ. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(3):636-645.
253. Matsumura Y. Inflammation induces glucocorticoid resistance in patients with asthma. *Anti-inflammatory and Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry* 2009;8:377-386.
254. Majak P, Chlebna M, et al. Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1294-1296.
255. Urashima M, Seqawa T, Okazaki M. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in school children. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1255-1260.
256. Lee SL, Chiu SS, Malik PJ, et al. Is respiratory viral infection really an important trigger of asthma exacerbations in children? *Eur J Pediatr* 2011;10:1317-1324.
257. Qureshi F, Pestian J, Davis P, et al. Effect of nebulized ipratropium on the hospitalization rates of children asthma. *N Engl J Med* 1998;339:1030-1035.
258. Hsu Peter, Lam LT, Browne G. The pulmonary index score as a clinical assessment tool for acute childhood asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:425-429.
259. Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2130-2135.
260. Yoshida T, Stern PH. How vitamin D Works on bone. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2012;41:557-569.
261. Paul G, Brehm JM, Alcorn JF, et al. Vitamin D and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(2):124-132.
262. Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D, et al. Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences and correction. *Rheum Dis Clin N Am* 2012;38:45-59.
263. Bischoff-Ferrari HA. The 25-hydroxyvitamin D threshold for better health. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103(3-5):614-619.
264. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84(1):18-28.
265. Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone* 2002;30(5):771-777.
266. 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(6):968-973.



- 267.** Rodriguez Sangrador M, Beltran de Miguel B, Quintanilla Murillas L. The contribution of diet and sun exposure to the nutritional status of vitamin D in elderly Spanish women: the five countries study (OPTIFORD PROJECT). *Nutr Hosp* 2008;23(6):567-576.
- 268.** Pela I. How much vitamin D for children? *Clin Cases Miner Bone Metab* 2012;9(2):112-117.
- 269.** Moreiras O, Carbajal A, Perea I, et al. The influence of dietary intake and sunlight exposure on the vitamin D status in an elderly Spanish group. *Int J Vitam Nutr Res* 1992;62(4):303-307.
- 270.** Çizmecioğlu FM, Etiler N, Görmüş U. Hypovitaminosis D in obese and overweight schoolchildren. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2008;1(2):89-96.
- 271.** Rajakumar K, Heras J, Chen TC, et al. Vitamin D status, adiposity and lipids in black American and Caucasian children. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1560-1567.
- 272.** Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan B, Krutzik S, Ochoa M. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311:1770-1773.
- 273.** Bozzetto S, Carraro S, Giardino G, et al. Asthma, allergy and respiratory infections: the vitamin D hypothesis. *Allergy* 2012;67:10-17.
- 274.** Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP, et al. Vitamin D levels, lung function and steroid response in adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(7):699-704.
- 275.** Lloyd CM, Hawrylowicz CM. Regulatory T cells in asthma. *Immunity* 2009;31(3):438-449.
- 276.** Xue K, Zhou Y, Xiong S. Analysis of CD4+CD25+ regulatory T cells and Foxp3 mRNA in the peripheral blood of patients with asthma. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2007;27(1):31-33.
- 277.** Heymann PW, Platts-Mills TA, Johnston SL, et al. Role of viral infections, atopy and antiviral immunity in the etiology of wheezing exacerbations among children and young adults. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:217-222.
- 278.** Rueter K, Bizzintino J, Martin AC, et al. Symptomatic viral infection is associated with impaired response to treatment in children with acute asthma. *J Pediatr* 2011;160(1):82-87.
- 279.** Holt PG, Strickland DH. Interactions between innate and adaptive immunity in asthma pathogenesis: new perspectives from studies on acute exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(5):963-972.
- 280.** Provoost S, Maes T, Van Durme YM, et al. Decreased FOXP3 protein expression in patients with asthma *Allergy* 2009;64(10):1539-1546.

- 281.** Chambers ES, Nanzer AM, Richards DF. Serum 25-dihydroxyvitamin D levels correlate with CD4(+)Foxp3(+) T-cell numbers in moderate/severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(2):542-544.
- 282.** Iacob SA, Panaitescu E, Iacob DG, et al. The human cathelicidin LL-37 peptide has high plasma levels in B and C hepatitis related to viral activity but not to 25-hydroxyvitamin D plasma level. *Rom J Intern Med* 2012;50(3):217-223.
- 283.** Dixon BM, Barker T, McKinnon T, et al. Positive correlation between circulating cathelicidin antimicrobial peptide (hCAP18/LL-37) and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy adults. *BMC Res Notes* 2012;5:575.
- 284.** Mansbach JM, Piedra PA, Borregaard N, et al. Serum cathelisin level is associated with viral etiology and severity of bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(4):1007-1008.
- 285.** Gombart AF, Bhan I, Borregaard N, et al. Low plasma level of cathelicidin antimicrobial peptide (hCAP18) predicts increased infectious disease mortality in patients undergoing hemodialysis. *Clin Infect Dis* 2009;48(4):418-424.
- 286.** Leow L, Simpson T, Cursons R, et al. Vitamin D, innate immunity and outcomes in community acquired pneumonia. *Respirology* 2011;16(4):611-616.
- 287.** Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE, et al. Alterations in vitamin D status and antimicrobial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Transl Med* 2009;7:28.
- 288.** Benachour H, Zaiou M, Samara A, et al. Association of human cathelicidin (hCAP-18/LL-37) gene expression with cardiovascular disease risk factors.
- 289.** Chun RF, Lauridsen AL, Suon L, et al. Vitamin D-binding protein directs monocyte responses to 25 hydroxy- and 1,25-dihydroxy-vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3368-3376.
- 290.** Holt PG, Strickland DH, Wikstrom ME, et al. Regulation of immunological homeostasis in the respiratory tract. *Nat Rev Immunol* 2008;2:142-152.
- 291.** Gupta A, Dimeloe S, Richards DF, et al. Vitamin D binding protein and asthma severity in children. *J Allergy Clin Immunol* 2012;6:1669-1671.
- 292.** Wood AM, Bassford C, Webster D, et al. Vitamin D-binding protein contributes to COPD by activation of alveolar macrophages. *Thorax* 2011;66:205-210.

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ADAM33</b>	:	A disintegrin and metalloproteaz 33
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	:	İnterferon gama
<b>VDR</b>	:	Vitamin D Reseptörü
<b>ORMDL3</b>	:	Orosomucoidlike 3
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	:	Tümör nekroz faktör $\alpha$
<b>RSV</b>	:	Respiratuar sinsityal virüs
<b>IFN-<math>\beta</math></b>	:	İnterferon beta
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	:	Transforming büyüme faktörü
<b>Treg</b>	:	Regülatör T hücre
<b>GM-CSF</b>	:	Granülosit makrofaj koloni stimülan faktör
<b>ICAM-1</b>	:	Intraselüler adezyon molekülü
<b>VCAM-1</b>	:	Vasküler hücre adezyon molekülü
<b>RANTES</b>	:	Regulated and normal T cell expressed and secreted
<b>MCP-3,4</b>	:	Monosit kemotaktik protein 3,4
<b>ECP</b>	:	Eozinofilik katyonik protein
<b>EPO</b>	:	Eozinofilik peroksidaz
<b>EDN</b>	:	Eozinofil kökenli nörotoksin
<b>MMP</b>	:	Matriks metalloproteaz
<b>PDGF</b>	:	Platelet kaynaklı büyüme faktörü
<b>ET-1</b>	:	Endotelin-1
<b>VEGF</b>	:	Vasküler endotelial büyüme faktörü
<b>NGF</b>	:	Sinir büyüme faktörü
<b>FEV1</b>	:	Zorlu ekspiryumun 1. saniyesinde verilen hava hacmi
<b>FVC</b>	:	Zorlu vital kapasite
<b>PEF</b>	:	Zirve akım hızı
<b>VDBP</b>	:	Vitamin D bağlayıcı protein
<b>LL-37</b>	:	Katelisidin
<b>eNO</b>	:	Ekspirasyon havasında nitrik oksit
<b>iNOS</b>	:	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
<b>IP-10</b>	:	İnterferon gama ile indüklenen protein 10
<b>NHANES</b>	:	Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Grubu

<b>VDRE</b>	:	Vitamin D cevaplı element
<b>GC</b>	:	Vitamin D bağlayıcı protein geni
<b>RXR</b>	:	Retinoik asit X reseptörü
<b>SNPs</b>	:	Tek nükleotid polimorfizmleri
<b>ASYE</b>	:	Alt solunum yolu enfeksiyonu
<b>UVB</b>	:	Ultraviyole B ışınları
<b>PTH</b>	:	Parathormon
<b>TLR 2 ve 4</b>	:	Toll benzeri reseptörler 2 ve 4
<b>MHC Class 2</b>	:	Majör doku uygunluk molekülü sınıf 2
<b>hCAP-18</b>	:	İnsan katyonik antimikrobiyal peptid 18
<b>LPS</b>	:	Lipopolisakkarit
<b>DEFB4</b>	:	Defensin beta 4
<b>NF-Kb</b>	:	Nükleer faktör kapa B
<b>IL-1R</b>	:	Interlökin 1 reseptörü
<b>Tbc</b>	:	Tüberküloz
<b>BAL</b>	:	Bronkoalveolar lavaj
<b>Chck1</b>	:	Kontrol noktası kinaz 1
<b>IKS</b>	:	Inhale kortikosteroid
<b>MAPK</b>	:	Mitojen aktive protein kinaz
<b>MKP-1</b>	:	Mitojen aktive protein kinaz fosfataz 1
<b>GRE</b>	:	Glukokortikoid cevaplı element
<b>GR</b>	:	Glukokortikoid reseptörü
<b>HAT</b>	:	Histon asetil transferaz
<b>HDAC</b>	:	Histon deasetilaz
<b>MMEF 25-75</b>	:	Zorlu vital kapasitenin %25-75'i arasındaki ort. akım
<b>BMI</b>	:	Vücut kitle indeksi
<b>SBP</b>	:	Spontan bakteriyel peritonit
<b>Bcl-3</b>	:	Bcl-3 geni
<b>FN1</b>	:	Fibronektin
<b>FKN</b>	:	Fraktalkin, kemotaksisi uyaran bir kemokin
<b>NHANES</b>	:	Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Grubu
<b>Ca</b>	:	Kalsiyum
<b>P</b>	:	Fosfor

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sekil no:

### Sayfa no:

Şekil 1. Obesite ve astım ilişkisi	13
Şekil 2. Rinovirüsün alt solunum yoluna girdikten sonra normal ve astımlı bireyde verilen cevaptaki farklılık	15
Şekil 3. Astımda yeniden yapılanmanın gelişimi ve inflamasyonla etkileşimi	17
Şekil 4. Astımda akım-hacim eğrisi	21
Şekil 5. Astım fenotip örnekleri	25
Şekil 6. Astım kontrolünün sağlanmasında hedeflenen faktörler	28
Şekil 7. Virüsle indüklenen astım atağının mekanizması	31
Şekil 8. Astım atağı tedavisinde ilk değerlendirme	33
Şekil 9. Astım atağı tedavisinde yeniden değerlendirme	33
Şekil 10. D vitamini biyosentezi, genomik ve non-genomik yolak	41
Şekil 11. D vitamini sentezi ve sistemler üzerindeki etkileri	49
Şekil 12. D vitamininin immünolojik işlevleri	51
Şekil 13. Monosit ve makrofajlarda, D vitamini ile doğal immün cevabın düzenlenmesi	53
Şekil 14. İnsan katelisinin LL-37'nin vücuttaki çeşitli işlevleri	54
Şekil 15. p38 mitojenle aktive protein kinazın steroidlerle inhibisyonu	69
Şekil 16. Astımda steroid rezistansı ile ilişkili faktörler, yolaklar ve D vitamininin steroid direnci üzerindeki etkinliği	70
Şekil 17. D vitamininin astım patogenezindeki rolü	71
Şekil 18. Akım sitometrik değerlendirmede düzenleyici T hücrelerinin yüzdesi	81
Şekil 19. Çalışmaya katılan tüm çocukların serum D vitamini düzeyi histogramı	86
Şekil 20. Tanı gruplarının D vitamini düzeyine göre sınıflaması	86
Şekil 21. Serum D vitamini düzeyleri ile log katelisinin arasındaki ilişki	98

Şekil 22. Serum D vitamini düzeyleri ileVDBP arasındaki ilişki	98
Şekil 23. Serum log katelisinidin düzeyleri ile VDBP arasındaki ilişki	100
Şekil 24. Serum log katelisinidin düzeyleri ile vücut kitle indeksi arasındaki ilişki	100

## TABLolar DİZİNİ

<b><u>Tablo no:</u></b>	<b><u>Sayfa no:</u></b>
Tablo 1. 0-4 yaş grubunda tedavi öncesinde astım ağırlığının derecelendirilmesi	26
Tablo 2. 5 yaş üzerindeki çocuklarda tedavi öncesinde astım ağırlığının derecelendirilmesi	27
Tablo 3. Astım kontrol durumunun belirlenmesi	28
Tablo 4. Astım atak şiddetinin sınıflaması	32
Tablo 5. 5 yaş altındaki çocuklarda astım tedavi basamakları	36
Tablo 6. 5 yaş üzerindeki çocuklarda astım tedavi basamakları	37
Tablo 7. Astım kontrol düzeyine göre tedavi şekli	38
Tablo 8. Ülkelere göre diyetle önerilen D vitamini miktarı	45
Tablo 9. D vitamini düzeyini etkileyen faktörler	46
Tablo 10. Astım atak skorlaması	75
Tablo 11. Astım atak pulmoner indeks skorlaması	76
Tablo 12. Besinlerin D vitamini içerikleri	77
Tablo 13. Tanı gruplarının klinik değişkenler ve alerji belirteçleri açısından karşılaştırılması	84
Tablo 14. Tanı gruplarının serum VDBP, katelisin, sitokinler ve hücre sayıları açısından karşılaştırılması	88
Tablo 15. Tüm çalışma grubu için D vitamini yeterlilik düzeyiyle klinik ve laboratuvar belirteçleri arasındaki ilişki	90
Tablo 16. Tüm astımlıların D vitamini dilimlerine göre klinik verilerinin karşılaştırılması	91
Tablo 17. Tüm astımlıların D vitamini dilimlerine göre immünolojik verilerin karşılaştırılması	92
Tablo 18. Astım atağı grubunun D vitamini dilimlerine göre verilerinin karşılaştırılması	94
Tablo 19. Atakta astımlıların viral semptomların varlığına göre atak skorlarının, alerji belirteçlerinin, VDBP, log katelisin ve sitokinlerin karşılaştırılması	95

Tablo 20. Atakta astımlıların viral seroloji pozitifliğine göre atak skorlarının, alerji belirteçlerinin, VDBP, log katelisin ve sitokinlerin karşılaştırılması	96
Tablo 21. Tüm astımlılarda serum D vitamini düzeyi ile klinik değişkenler, alerji belirteçleri, sitokinler, VDBP ve katelisin arasındaki ilişki	97
Tablo 22. Tüm astımlılarda serum log katelisin düzeyleri ile klinik değişkenler, alerji belirteçleri, VDBP ve sitokinler arasındaki ilişki	99
Tablo 23. Tüm astımlılarda serum VDBP düzeyi ile klinik değişkenler, alerji belirteçleri ve sitokinler arasındaki ilişki	101
Tablo 24. Serum D vitamini düzeyini etkileyen faktörler için tek ve çok değişkenli analiz sonuçları	102
Tablo 25. Serum log katelisin düzeyini etkileyen faktörler için tek ve çok değişkenli analiz sonuçları	103
Tablo 26. Serum VDBP düzeyini etkileyen faktörler için tek ve çok değişkenli analiz sonuçları	104
Tablo 27. Astım atağı gelişiminde etkili faktörler için tek ve çok değişkenli analiz sonuçları	106
Tablo 28. İn hale kortikosteroid kullanımı ve serum D vitamini düzeyi kombinasyonunun astım atak gelişme riski üzerindeki etkisi	107