

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ASTIMLI HASTALARDA VÜCUT KİTLE İNDEKSİ VE VİTAMİN D
DÜZEYİNİN ASTIM KONTROLÜ VE SOLUNUM FONKSİYONLARI ÜZERİNE
ETKİSİ**

Dr. Tuba ÇİFTÇİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

2018

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ASTIMLI HASTALARDA VÜCUT KİTLE İNDEKSİ VE VİTAMİN D
DÜZEYİNİN ASTIM KONTROLÜ VE SOLUNUM FONKSİYONLARI ÜZERİNE
ETKİSİ

Dr. Tuba ÇİFTÇİ

Tez Danışmanı

Yrd.Doç. Dr. Serap ARGUN BARIŞ

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Haşim BOYACI

Etik Kurul Uygunluk Onayı
Tarih:30/11/2016 Karar No: KÜ GOKAEK 2016/20.4 Proje No:2016/310

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı, astımlı hastalarda D vitamini düzeyinin ve vücut kitle indeksinin astım kontrolü ve solunum fonksiyonları üzerine etkilerinin araştırılmasıdır.

Yöntem: Aralık 2016- Şubat 2017 tarihleri arasında 35 sağlıklı kontrol ve 60 astım tanılı hasta çalışmaya alındı. İlk başvurularında demografik verileri sorgulanan katılımcılara solunum fonksiyon testi (SFT) uygulandı, serum D vitamini, kalsiyum, fosfor, parathormon, alkalin fosfataz düzeyleri ölçüldü. Astım hastalarına astım kontrol testi (AKT) uygulandı. D vitamini düzeyi düşük çıkan 53 astım hastası ve 32 sağlıklı kontrol replasman tedavisi için Endokrinoloji Bölümü ile konsülte edildi. D vitamini replasmanı yapılan 53 astım hastasına üçüncü ayda AKT ve SFT tekrarlandı.

Bulgular: Olguların 76'sı (%80) kadın, 19'u (%20) erkekti. Astım ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet ve demografik verilerde anlamlı farklılık izlenmedi. Aktif ve pasif sigara içiciliği gruplar arasında benzerdi. Kontrol grubunda türban kullanımı daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark anlamlı değildi. D vitamini seviyesi türban takanlarda ve takmayanlarda benzerdi. Her iki grupta günlük güneş ışığı maruziyeti, kalsiyum içerikli beslenme ve menopozal durum açısından fark görülmedi. Her iki grupta fosfor, kalsiyum, alkalin fosfataz, parathormon ve 25 hidroksi D vitamini düzeyleri benzerdi. D vitamini seviyeleri her iki grubun yaklaşık %90'ında düşüktü. İlk başvuruda astım hastalarının %71,7'sinde hastalık kontrolsüz iken, replasman sonrası değerlendirmede kontrol altında olmayan hasta oranının %13,2'ye düştüğü görüldü. D vitamini replasmanı sonrası AKT puanında ($22,4 \pm 2,7$), tedavi öncesi AKT puanına ($16 \pm 5,4$) göre anlamlı artış izlendi ($p=0,001$). FVC (L), FVC (%), FEV₁/FVC değerlerinde de replasman öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artış saptandı. P değerleri sırası ile $p=0,007$; $p=0,014$ ve $p=0,008$ idi. Vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması her iki grupta yüksekti (≥ 30 kg/m²). Ortalama AKT puanının obez astımlılarda obez olmayanlara göre daha düşük olduğu izlendi, ancak aradaki fark anlamlı değildi ($15,3 \pm 5,4$ vs. $17,5 \pm 4,8$, $p=0,1$). Obezite varlığına göre astım kontrolü gruplar arasında benzerdi ($p=0,7$).

Sonuç: Astım hastalarında D vitamini replasman tedavisinin astım kontrolü ve solunum fonksiyonları üzerine olumlu etkilerinin olduğu, D vitamini replasmanının hastalık kontrolü ve solunum fonksiyonları üzerine uzun dönem etkisini değerlendirecek, geniş olgu sayılı, çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Astım, D vitamini, astım kontrol testi (AKT), solunum fonksiyon testi (SFT)

ABSTRACT

Introduction: The aim of this study is to evaluate the effects of serum vitamin D level and body mass index (BMI) on asthma control and pulmonary functions in asthmatic patients.

Material-Method: Thirty-five healthy normal controls and 60 patients with asthma were included in the study between December 2016 and February 2017. At initial admission, demographic characteristics and pulmonary function tests (PFT) were recorded and laboratory tests including serum vitamin D, calcium, phosphate, parathormone and alkaline phosphatase levels were measured. Asthma control test (ACT) was performed to asthmatic patients. Fifty-three patients with asthma and 32 healthy controls with decreased vitamin D level were consulted with Endocrinology Department for vitamin D replacement therapy. ACT and PFT were repeated after three months therapy in asthmatic patients.

Results: There were totally 95 individuals; 76 females (80%) and 19 males (20%), There were no significant difference between age, gender and demographic characteristics between asthmatics and control group. Smoking status and passive smoking rates were similar. Although the use of turban was higher in the control group, the difference was not significant. Vitamin D levels were similar in participants with turban user and nonusers. There was no significant difference between daily sun exposure, calcium containing diet and menauposal status. Serum phosphate, calcium, alkaline phosphatase, parathormone and 25(OH)D vitamin levels were similar in both groups. Vitamin levels were low in about 90% of both groups. On the first admission, 71,7% of asthmatic patients were uncontrolled, while the rate of uncontrolled patients decreased to 13,2% after the post-replacement evaluation. There was a significant increase of ACT with respect to vitamin D replacement therapy ($22,4 \pm 2,7$ vs $16 \pm 5,4$, $p=0,001$). There was also significant increase in PFT parameters including FVC (L), FVC (%), FEV₁/FVC after replacement therapy and p values were respectively $p=0,007$; $p=0,014$ and $p=0,008$. The mean BMI were high in both groups (≥ 30 kg/m²). The mean ACT score was lower in obese asthmatics than in non-obese patients, but the difference was not significant ($15,3 \pm 5,4$ vs. $17,5 \pm 4,8$, $p = 0,1$). Presence of controlled or uncontrolled disease was similar between the obese and non obese groups ($p = 0,7$).

Conclusion: It is suggested that vitamin D replacement therapy had positive effects on asthma control and pulmonary functions but further multicentre, prospective studies with large number of cases are needed to evaluate the effect of vitamin D replacement therapy on these parameters.

Key words: Asthma, vitamin D, asthma control test (ACT), pulmonary function test (PFT)

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresinde her konuda destek ve ilgilerini eksik etmeyen başta tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Serap Argun Barış'a, değerli hocamız anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Haşim Boyacı'ya, her an tatlı tebessümle bizi karşılayan ve her konuda yardımcı olan Prof. Dr. İlknur Başyığıt'e, ilgi ve emeğini hiçbir zaman esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Ahmet Ilgazlı'ya, tezimin istatistik danışmanı olan Doç. Dr. Canan Baydemir'e, tezimin ilk hazırlanma aşamasında ve başlangıcında tez danışmanı olarak bana yol gösteren sonrasında emekli olması nedeniyle aramızdan ayrılmasına üzüldüğümüz ancak manevi desteğini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Füsun Yıldız'a; eğitimim süresince acı tatlı her anımızı paylaştığımız çalışma arkadaşlarım Dr. Fulya Omak Kaya, Dr. Salih Küçük, Dr. Elif Karasal, Dr. Ersin Alkılınç, Dr. Serhat Özgün, Dr. Ece Yetişkin ve Dr. Nur Yalman'a; servis hemşire ve tüm personel ekibine, özverili çalışmalarıyla tezime büyük destekte bulunan poliklinik ekibimizden Nurdan Çıbık, Havva Duru ve solunum teknisyenimiz sevgili Çile Yaman'a; ailemden farklı saymadığım can dostlarım Ayşenur Nergiz Tanıdır, Ayşenur Yavuz, Cansu Alyeşil, Gizem Önen, Gülşah Uzun ve Hatice Yeşil'e; beni her konuda destekleyen, benden ilgi, sabır, sonsuz ve koşulsuz sevgilerini hiç eksik etmeyen biricik annem Hatice Çiftçi, babam İlhami Çiftçi ve abim Yusuf Çiftçi'ye tüm kalbimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ÇİZİMLER DİZİNİ	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Astım.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Risk Faktörleri	4
2.1.3.1. Kişisel risk faktörleri	5
2.1.3.2. Çevresel risk faktörleri	7
2.1.4. Patogenez.....	9
2.1.4.1. İnflamatuar hücreler	9
2.1.4.2. Hava yolu yapısal hücreleri	9
2.1.4.3. Mediyatörler	10
2.1.4.4. Hava yolu yapısal değişiklikleri	10
2.1.4.5. Fizyopatoloji.....	10
2.1.5. Tanı.....	11
2.1.5.1. Klinik tanı	11
2.1.5.2. Tanı ve takipte kullanılan testler	12
2.1.5.3. Astım tanı kriterleri	14
2.1.5.4. Ayırıcı tanı.....	15
2.1.6. Tedavi ve Takip.....	15
2.1.6.1. Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar	15
2.1.6.2. İlaç dışı uygulamalar	20
2.1.6.3. Hasta hekim iş birliği ve eğitim.....	20

2.1.6.4. Astım değerlendirilmesi, tedavisi ve izlemi	20
2.1.7. Astım ve Komorbiditeler	23
2.1.7.1. Rinit, sinüzit, nazalpolip	23
2.1.7.2. Gastroözofageal reflü (GÖR)	24
2.1.7.3. Uyku apnesi	24
2.1.7.4. Obezite	24
2.1.7.5. Astım KOAH overlap	24
2.2. D Vitamini	25
2.2.1. D Vitamini Metabolizması	26
2.2.2. D Vitamini İşlevleri	27
2.2.2.1. D vitaminin kemik metabolizması üzerine etkileri	27
2.2.2.2. D vitaminin kemik dışı etkileri	28
2.2.2.3. D vitamini ve astım	29
2.2.2.4. D vitamini ve obezite	30
2.2.2.5. D vitamini eksikliği	30
2.2.3. D Vitamini Eksikliğinin Önlenmesi ve Tedavisi	32
2.3. Obezite	32
2.3.1. Tanım	32
2.3.2. Epidemiyoloji	33
2.3.3. Eşlik Eden Sağlık Sorunları	34
2.3.4. Obezite ve Solunum Sistemi	35
2.3.5. Obezite Tedavisi	36
2.3.5.1. Diyet	36
2.3.5.2. Egzersiz	36
2.3.5.3. Sosyal, psikolojik destek ve davranış değişikliği	37
2.3.5.4. Farmakolojik tedavi	37
2.3.5.5. Cerrahi tedavi	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	65
7. KAYNAKLAR DİZİNİ	67
8. EKLER	80
8.1. EK- 1: Başvuru Kartı Örneği	80

8.2. EK- 2: Astım Kontrol Testi Örneği.....	85
8.3. EK- 3: Klinik Araştırma Etik Kurul Değerlendirme Formu.....	86



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- 1,25(OH)₂D vit.: 1,25 Dihidroksi D Vitamini
25(OH)D Vit.: 25 Hidroksi D Vitamini
ABD: Amerika Birleşik Devletleri
ACT: Asthma Control Test
ADAM: A Disintegrin and Metalloprotease
AKO: Astım-KOAH Overlap
AKT: Astım Kontrol Testi
ALP: Alkalen Fosfataz
AR: Allerjik Rinit
BCG: Bacillus Calmette-Guèrin
BMI: Body Mass Index
Ca: Kalsiyum
CD: Cluster of Differentiation
CXCL: Circulating Chemokine Ligand
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
DVBP: D Vitamini Bağlayıcı Protein
eNO: Ekspirasyon Havasında Nitrit Oksit
ERV: Ekspiratuar Rezerv Volüm
FEV: Forced Expiratory Volume
FEV₁: Forced Expiratory Volume in the First Second
FOX P3: Forkhead Box Protein
FRC: Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
FVC: Forced Vital Capacity
GINA: Global Initiative for Asthma
GM-CSF: Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
GÖR: Gastroözofageal Reflü
HLA: Human Leukocyte Antigen
IFN: İnterferon
Ig: İmmünglobulin
IL: İnterlökin
IU: International Unit
İKS: İnhale Kortikosteroid

iNOS: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
KOAİ: Kronik Obsrütif Akciğer Hastalığı
LABA: Uzun Etkili İnhale Beta 2 Agonist
LAMA: Uzun Etkili Antikolinerjik
LTRA: Lökotrien Antagonist
MHC: Major Histocompatibility Complex
MI: Miyokard İnfarktüsü
MPK: Mitogen Aktive Protein Kinaz
NF-κb (RANKL): Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand
NKT: Natural Killer T
NO: Nitrit Oksit
OHS: Obezite Hipoventilasyon Sendromu
OSAS: Obstrütif Uyku Apne Sendromu
P: Fosfor
PEF: Peak Expiratory Flow
PFT: Pulmonary Function Test
PTH: Parathormon
RSV: Respiratuvar Sinsityal Virüs
SABA: Kısa Etkili Beta 2 Agonist
SFT: Solunum Fonksiyon Testi
STAT: Signal Transducers and Activation of Transcription
TBX: T-Box Transcription Factor
TEMĐ: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TGF: Tumor Growth Factor
Th: T Helper
TLC: Total Lung Capacity
TLR: Toll Like Receptor
TNF: Tumor Necrosis Factor
TURĐEP: Turkish Diabetes Epidemiology Study
UV: Ultraviyole
ÜSY: Üst Solunum Yolu
VC: Vital Capacity
VDR: D Vitamini Reseptörleri
VKİ: Vücut Kitle İndeksi

ÇİZİMLER DİZİNİ

Çizim 2.1. Astımda fizyopatoloji	11
Çizim 2.2. İlk kez başvuran hastalarda tanısal yaklaşım algoritması	13
Çizim 2.3. Astımda değerlendirme- tedavi- yanıt	21
Çizim 2.4. Astımda basamak tedavisi	23
Çizim 2.5. D vitamini sentez aşamaları	27
Çizim 4.1. Çalışmaya katılanların cinsiyet dağılımları, %.....	41
Çizim 4.2. Gruplara göre cinsiyet dağılımları, %	41
Çizim 4.3. Gruplara göre eğitim seviyelerinin dağılımı, %	43
Çizim 4.4. Gruplara göre meslek dağılımı, %.....	43
Çizim 4.5. Gruplara göre medeni hal, %.....	44
Çizim 4.6. Gruplara göre sigara içme alışkanlıkları, %	45
Çizim 4.7. Gruplara göre pasif sigara içiciliği dağılımları, %	45
Çizim 4.8. Gruplara göre atopi varlığı, %.....	46
Çizim 4.9. Gruplara göre üst solunum yolu hastalığı varlığı, %.....	47
Çizim 4.10. Grupların aile öykülerine göre astım, atopi varlığı, %	48
Çizim 4.11. Gruplara göre menapozal durum, %.....	49
Çizim 4.12. Gruplardaki güneş maruziyeti, %.....	49
Çizim 4.13. Gruplara göre evdeki ısınma sistemlerinin dağılımı, %	50
Çizim 4.14. Grupların beslenme alışkanlıklarının değerlendirilmesi, %	50
Çizim 4.15. Günlük öğün sayılarına göre grupların dağılımı, %	51
Çizim 4.16. Grupların günlük kalsiyum alımlarına göre dağılımları, %	51
Çizim 4.17. Astım hastalarının kronik astım dereceleri, %	53
Çizim 4.18. Astım hastalarının tanı yıllarına göre dağılımı, %	54
Çizim 4.19. Astım ilaçlarının kullanımlarına göre dağılımları, %.....	54
Çizim 4.20. Astım hastalarının AKT değerlendirmelerine göre dağılımı, %	55

Çizim 4.21. Astım hastalarının geçmiş öykü sorgulamaları, %.....	56
Çizim 4.22. Obezite durumuna göre astım kontrolü, %.....	56
Çizim 4.23. Astım hastalarının D vitamini replasmanı sonrası AKT değerlendirmeleri, %	57
Çizim 4.24. Astım hastalarının D vitamini replasmanı öncesi ve sonrası AKT karşılaştırması, %	57



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Astımın ortaya çıkış ve gelişmesinde etkili risk faktörleri	5
Çizelge 2.2. Astım tanısını kesinleştiren kriterler	14
Çizelge 2.3. Yaş gruplarına göre astım ayırıcı tanısı	15
Çizelge 2.4. Türkiye’deki inhale steroidlerin doz karşılaştırmaları	16
Çizelge 2.5. Astım semptom kontrol kriterleri.....	21
Çizelge 2.6. Astım, KOAH, AKO ayırıcı tanısı.....	25
Çizelge 2.7. Vitamin D eksikliği nedenleri	31
Çizelge 2.8. Günlük önerilen D vitamini dozları, IU (µg)	32
Çizelge 2.9. Yetişkinlerde vücut kitle indeksine göre uluslararası zayıflık, fazla kiloluluk ve obezitenin sınıflandırılması	33
Çizelge 4.1. Grupların yaş ve VKİ değerleri.....	42
Çizelge 4.2. Gruplara göre eğitim seviyesinin değerlendirilmesi, n (%)	42
Çizelge 4.3. Gruplardaki komorbidite dağılımları (n, %)	44
Çizelge 4.4. Gruplara göre atopi bulgularının dağılımları, %.....	46
Çizelge 4.5. Gruplara göre üst solunum yolu bulgularının dağılımları, (n, %).....	47
Çizelge 4.6. Gruplara göre solunum fonksiyon testi parametreleri.....	48
Çizelge 4.7. Akciğer grafi bulgularına göre dağılım, (n, %).....	52
Çizelge 4.8. Gruplara göre laboratuvar verileri (gerçek değerler)	52
Çizelge 4.9. Gruplara göre laboratuvar verileri (verilerin skorlaması) (n, %)	53
Çizelge 4.10. Astım ilaçlarının akt değerlendirmelerine göre kullanım oranları, %	55
Çizelge 4.11. D vitamin replasmanı öncesi ve sonrasında AKT değerlendirmesine göre hastaların dağılımları, n	58
Çizelge 4.12. D vitamini replasmanı öncesi ve sonrası SFT, AKT değerleri	58

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Astım ekspiratuvar hava akımı kısıtlılığının olduğu, genellikle solunum sıkıntısı, öksürük, hışıltı gibi semptomların eşlik ettiği kronik solunum yolu inflamasyonu ile karakterize heterojen bir hastalıktır [1]. Astım semptomları genellikle gece ve sabaha karşı çıkmakla birlikte, semptomların ağırlığı hava yolu obstrüksiyonunun derecesine bağlı değişkenlik gösterebilir. Klinik tablo ve semptomların yoğunluğu zaman içinde değişkenlik göstermekle birlikte kişiye özgü klinik tablo ve hastalık dereceleri görülebilir. Astımın demografik, klinik, patofizyolojik özelliklerine göre oluşan gruplarına “astım fenotipleri” denir [2-4].

Astımın dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği düşünülmektedir [5]. Astım farklı ülkelerde popülasyonun %1-18 arasında değişen yaygınlıkta görülen bir hastalıktır [1]. Astımın prevalansında çocuk ve yetişkinlerde son yıllarda artış görülmektedir. Bu artış atopik duyarlılığın artışı, egzama, allerjik rinit gibi diğer allerjik hastalıkların artışı ile paralellik göstermektedir. İleriki yıllarda astımlı hasta sayısının artacağı düşünülmektedir. 2025 yılında 100 milyon yeni astım hastası olacağı tahmin edilmektedir. Dünya çapında gerçekleşen her 250 ölümden birinin astım nedeniyle olduğu ve astımdan dolayı dünyada yılda yaklaşık 250.000 kişinin öldüğü tahmin edilmektedir [6].

Ülkemizde 2000 yılında yapılmış Ulusal Hastalık Yükü Çalışmasında astımın hastalık yükü sıralamasında kentsel alanda %1.3 ile on dördüncü sırada, kırsal alanda ise %1.1 ile dokuzuncu sırada yer aldığı saptanmıştır [7]. Genellikle yerleşim oranının büyük olduğu kentlerde, metropollerde, sosyoekonomik düzeyin düşük olduğu yerleşim alanlarında astım prevalansı daha yüksektir. Astımın cinsiyete göre sıklığı yaş gruplarına göre değişiklik göstermektedir. Çocukluk döneminde erkek cinsiyette daha sık görülürken, erişkin dönemde kadın cinsiyette daha sıktır [8].

Astım hastalığı sosyal ve ekonomik anlamda tüm toplumu etkileyen bir hastalık olup tüm dünyada önemli bir okul ve iş gücü kaybı nedenidir. Astım hastalığının topluma maliyeti hesaplanırken hastane ve tedavi giderlerinin yanında hasta ve hasta yakınının okul, iş gücü kaybı gibi farklı etkenlerin de hesaplanması gerekmektedir. Ancak ülkemizde bu anlamda önemli ölçüde veri eksikliği vardır [9].

Son yıllarda D vitamininin immünomodülatör etkisinin keşfedilmesiyle birlikte D vitamini eksikliği ve astım prevalansı artışı arasındaki ilişki daha çok ilgi çekmektedir. Astım ve D vitamini arasındaki ilişki popüler bir araştırma konusu haline geldiğinden bu konuda yapılan araştırmaların sayısında artış görülmektedir [10].

D vitamininin antiinflamatuvar etki, solunum enfeksiyonlarını engelleme, steroid direncinin azaltma gibi etkilerle astım hastalığının seyrini etkileyebileceği düşünülmektedir [11]. D vitamininin glukokortikoid dirençli astımlı hastalarda CD4 hücrelerden IL-10 salınımını artırarak glukokortikoidlere cevabı artırdığı, solunum yolu epitelinin remodelingini sağlayarak doğrudan antiproliferatif etki gösterdiği, böylece astımda solunum yollarının daralmasını engelleyerek iyileşmesine katkı sağladığı bildirilmiştir [12, 13].

Obezite astım için önemli bir risk faktörüdür [14]. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar obezitenin astım prevalansını ve insidansını artırdığını göstermiştir. Astımlı obez hastalarda normal kilolu astım hastalarına göre daha fazla semptom görülür, morbidite artmıştır ve tedaviye yanıt azalmıştır. Uzun yıllardır astım ve obezite arasındaki ilişki araştırıldığı halde altta yatan mekanizma net olarak açıklanamamıştır [15, 16].

Obezitede artmış yağ dokusu daha fazla D vitamini sekestrasyonu yaparak serum 25 hidroksi D vitamini (25(OH)D vit.) eksikliğine neden olabilir. Öte yandan D vitamini eksikliğine bağlı kaslarda hipotonisite oluşması ve günlük yaşam aktivitesinin azalması da dolaylı olarak obeziteye katkıda bulunabilir [17].

Bu çalışmada; astımlı hastalarda obezite ve D vitamini eksikliğinin, astım kontrol testi (AKT) ve solunum fonksiyonları üzerindeki etkisinin incelenmesi, ayrıca D vitamini replasmanının astım kontrolü ve solunum fonksiyonlarına etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Astım

2.1.1. Tanım

Astım kronik hava yolu inflamasyonu ile seyreden, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi, öksürük, hışıltı gibi belirtiler gösterebilen heterojen karakterde, hava akımı kısıtlılığının eşlik ettiği bir hastalıktır [1]. Hava akımı kısıtlılığı ve semptomlar, zaman içerisinde ya da kişiden kişiye değişkenlik gösterebilir. Bu değişkenlik fiziksel aktivite, hava değişimi, allerjenlere maruz kalma, solunum yolu enfeksiyonları gibi nedenlerle artış gösterebilir. Belirtilen tetikleyicilere maruz kalındığında hava akımı kısıtlılığında ve inflamasyonda artışa bağlı alevlenmeler görülebilir. Alevlenmelerin olmadığı, belirgin semptom olmadığı dönemlerde de kronik inflamasyon mevcuttur ve tedavi ile kontrol altına alınabilir.

Astım etiopatogenezi net olarak açığa çıkarılamamıştır. Genetik ve çevresel faktörlerin etki ettiği, altta yatan farklı hastalıkların eşlik edebildiği heterojen bir hastalık olmasından dolayı astım klinik tabloyu tarif edici şekilde tanımlanır. Kişiye ve zamana bağlı değişkenlik göstermesinden dolayı farklı klinik tablolarda görülebilir. Astımın demografik, klinik, patofizyolojik özelliklerine göre oluşan farklı klinik tabloları “astım fenotipleri” olarak tanımlanır. Tanımlanan birçok farklı astım fenotipinden en sık görülenlerden bazıları şöyledir;

Allerjik astım: Genellikle çocukluk çağında görülen, hastada ya da ailesinde allerjik rinit, egzama, ilaç allerjisi gibi allerji öyküsünün olduğu astım fenotipidir. Genellikle kortikosteroidlere iyi yanıt alınır.

Non-allerjik astım: Bazı erişkinlerde görülen, genelde kortikosteroidlere iyi yanıt vermeyen allerji ile ilişkisiz astım fenotipidir.

Geç başlangıçlı astım: Özellikle kadınlarda yetişkin yaşta tanı konulan, yüksek doz steroid tedavisi gerektiren ya da steroide dirençli astım fenotipidir.

Sabit hava yolu kısıtlılığı ile birlikte olan astım: Uzun süreli astım hastalığı olan kişilerde hava yolu duvarının remodelingine bağlı sabit hava yolu kısıtlılığının görüldüğü astım fenotipidir.

Obezite ile ilişkili astım: Obeziteye bağlı solunum semptomlarının daha belirgin olduğu astım fenotipidir [2-4].

2.1.2. Epidemiyoloji

Astımın dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği düşünülmektedir [5]. Astım farklı ülkelerde popülasyonun %1-18 arasında değişen yaygınlıkta görülen bir hastalıktır [1]. Ülkemizde 2000 yılında yapılmış Ulusal Hastalık Yüğü Çalışmasında astımın hastalık yüğü sıralamasında kentsel alanda %1.3 ile on dördüncü sırada, kırsal alanda ise %1.1 ile dokuzuncu sırada yer aldığı saptanmıştır [7].

Astımın prevalansında çocuk ve yetişkinlerde son yıllarda artış görülmektedir. Bu artış atopik duyarlılığın artışı, egzama, allerjik rinit gibi diğer allerjik hastalıkların artışı ile paralellik göstermektedir. İleriki yıllarda astımlı hasta sayısının artacağı düşünülmektedir. 2025 yılında 100 milyon yeni astım hastası olacağı tahmin edilmektedir. Dünya çapında gerçekleşen her 250 ölümden birinin astım nedeniyle olduğu ve astımdan dolayı dünyada yılda yaklaşık 250.000 kişinin öldüğü tahmin edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü astımdan dolayı dünyada yılda 15 milyon sakatlığa ayarlanmış yaşam yılı kaybı olduğunu bildirmiştir. Bu sayı tüm hastalıklara bağlı kayıpların toplamının %1'ine tekabül etmektedir [6].

Genellikle yerleşim oranının büyük olduğu kentlerde, metropollerde, sosyoekonomik düzeyin düşük olduğu yerleşim alanlarında astım prevalansı daha yüksektir. Astımın cinsiyete göre sıklığı yaş gruplarına göre değişiklik göstermektedir. Çocukluk döneminde erkek cinsiyette daha sık görülürken, erişkin dönemde kadın cinsiyette daha sıktır [8].

Son 30 yılda yapılmış farklı ülkelerdeki araştırmalarda astım prevalansında artış olduğu gösterilmiştir [18]. Daha yakın dönemdeki araştırmalarda bu artışın durduğunu ve hatta bazı yerlerde tersine döndüğünü göstermektedir [19-21].

2.1.3. Risk Faktörleri

Astımla ilişkili risk faktörleri, astım gelişimine neden olanlar ve astımı alevlendirenler olarak ikiye ayrılabilir ancak bazı risk faktörleri her ikisine de neden olabilmektedir. Astım hastalığının oluşmasının nedenlerinin başında genetik faktör yer alır. Astım alevlenmesine neden olan faktörler ise genellikle çevresel nedenlerdir [22, 23].

Astım hastalığının ortaya çıkmasında rol oynayan risk faktörleri çevresel ve genetik risk faktörleri olarak iki başlık altında gruplanabilir (Çizelge 2.1) [5, 24].

Çizelge 2.1. Astımın ortaya çıkış ve gelişmesinde etkili risk faktörleri

Kişisel Faktörler	Çevresel Faktörler
<ul style="list-style-type: none">➤ Genetik faktörler<ul style="list-style-type: none">• Atopi• Havayolu aşırı duyarlılığı➤ Epigenetik➤ Cinsiyet➤ Obezite	<ul style="list-style-type: none">➤ Alerjenler<ul style="list-style-type: none">• Ev içi: ev içi akarları, ev hayvanları, hamamböceği, mantarlar, küf, mayalar• Dış ortam: polenler, mantarlar, küf, mayalar➤ Mikroorganizmalar: hava yolu ve bağırsak flora bakterileri➤ Enfeksiyonlar: öncelikle viral➤ Mesleki duyarlılaştırıcılar➤ Sigara dumanı<ul style="list-style-type: none">• Aktif içicilik• Pasif içicilik➤ Dış ortam/ev içi hava kirliliği➤ Beslenme

2.1.3.1. Kişisel risk faktörleri

- Genetik, epigenetik

Astımın kalıtsal bir hastalık olduğuna dair birçok veri olmasına rağmen, henüz kalıtsal temeli net olarak açıklanamamıştır [22, 25]. Ebeveynlerden birinin astım hastası olması çocukta astım hastalığı oluşma riskini %20-30'lara yükseltmekte iken, her iki ebeveynin de astım hastası olması durumunda bu risk %60-70'e çıkmaktadır. Astım patogeneğinde birçok gen rol oynamaktadır [23, 26, 27]. Genlerin çevresel faktörler ile etkileşerek bireyin astıma eğilimini artırdıkları düşünülmektedir [28].

Astım ile ilişkilendirilmiş genler beta-2 adrenerjik reseptör geni, sitokinler, sinyal proteinleri ve Th1 ve Th2 hücre farklılaşmasında rol oynayan transkripsiyon faktörlerinin reseptör genlerini içermektedir. Astımla ilişkilendirilmiş genlerden bazıları; IL-4, IL-4 reseptör alfa, IFN- γ , IFN- γ reseptör 1, STAT 6, ADAM, TBX 21, IL-13, IL-13 reseptör, TLR-4, CD14 genleridir [22-24, 26, 27, 29]. Astımla ilişkili genlerdeki genetik değişiklikler temelde dört farklı alanda olmaktadır [30, 31]:

- Allerjene özgü Ig E antikorlarının üretimi (atopi)
- Havayolu aşırı duyarlılığının ortaya çıkması
- Sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri gibi inflamatuvar mediyatörlerin oluşumu
- Hijyen hipotezi ile ilişkili olarak Th1 veya Th2 yönündeki yanıtın belirlenmesi

Beşinci kromozomun q27 bölgesindeki gibi hava yolu aşırı duyarlılığını düzenleyen gen ile serum Ig E düzeyini belirleyen genin bir arada bulunması gibi astımla ilişkili çeşitli kromozomlarda bazı bölgeler tanımlanmıştır. Ancak astım veya atopi ile ilişkili özgül bir gen henüz bulunamamıştır [23].

Astımda hücrelerin fenotipine kalıcı etkiye neden olan epigenetik değişiklikler de olmaktadır. Bu epigenetik değişiklikler genetik yapıyı değiştirmeden DNA, kromatin proteinleri, histonlar arasındaki ilişkiyi düzenleyerek transkripsiyon esnasında genin aktif veya inaktif olmasına neden olmaktadır. İntrauterin dönemdeki sigara veya hava kirliliği gibi çevresel etkenlere maruziyet epigenetik değişiklikleri tetikleyerek Th2 yönüne kayışa ve astım riskinin artmasına neden olmaktadır. Epigenetik değişikliklerle ilişkili genlerden bazıları IL-4, IFN- γ , IL-13, IL-5, CXCL 10, FOX P3, HLA-G, TGF- β ve IL-12 p35 genleridir [32, 33].

➤ Obezite

Astıma eşlik eden en önemli komorbiditelerden birisi obezitedir [34]. Astım obez hastalarda daha sık görülmekte ve kontrol altına alınması daha zor olmaktadır. Obez astım hastalarının, normal kilolu astım hastalarına göre akciğer fonksiyonlarının daha kötü olduğu ve daha fazla komorbiditeye sahip olduğu saptanmıştır [35, 36]. Normal kilodaki astım hastalarına göre obez astımlılarda daha geç başlangıçlı astım fenotipi görülmektedir [37]. Obezitenin genetik, gelişimsel, hormonal, nörojenik etkilerinin yanında yağ dokusundan IL-6, TNF- α , eotaksin gibi çeşitli proinflamatuvar mediyatörlerin salındığı bir durum oluşturduğu ve akciğer mekanikleri üzerine etkileri ile astım gelişimine sebep olabileceği düşünülmektedir. Buna bağlı hava yolu düz kaslarında plastisite artışı ve düşük ekspiratuvar rezerv volüm oluşur [38]. Leptin, adiponektin, ghrelin gibi obezitede artmış olan bazı mediyatörlerin astıma eğilimi artırdığı, artmış leptin düzeyinin ise astım kontrolünü kötüleştirebildiği belirtilmiştir [39-42].

➤ Cinsiyet

Farklı yaş gruplarında cinsiyet risk faktörü değişkenlik göstermektedir. Çocukluk döneminde erkek cinsiyet astım için risk faktörüdür [43]. Erişkin yaşta ise kadınlarda astım daha sık görülmektedir [5]. Bu farklılığın sebebi açık değildir, ancak akciğerlerin boyutlarının, doğumda erkek çocuklarda kız çocuklarıkinden daha küçükken erişkin çağda daha büyük olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [44].

2.1.3.2. Çevresel risk faktörleri

➤ Allerjenler

Allerjen teması ve çocuklardaki duyarlanma arasındaki ilişkinin allerjene, doz ve maruziyet dönemine, yaş ve genetik faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir [45-48]. Hamam böceği, kedi ve köpek tüyü, Aspergillus cinsi küfler, çeşitli ev tozu akarları ve polenler astım gelişimi için risk oluşturan allerjenlerdir [49].

➤ İnfeksiyonlar ve mikroorganizmalar

Hava yolu ve sindirim sistemi florasında bulunan mikroorganizmaların gen temelli yeni yöntemlerle keşfi sayesinde, astım gelişimi ve ilerleyişindeki rolleri daha iyi anlaşılmasına başlanmıştır. Allerji duyarlılığı olan bebeklerin florasında *Lactobacilli*, *Bacteroides* ve *Bifidobacteria* türleri ve yüksek sayıda koliform bakteriler, *Clostridia* ve enterokok türleri elde edilmiştir. Alt solunum yolu florasında ise özellikle *Proteobacteria* ailesine ait bakterilerin astımla ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bağırsak mikrobiyatasının immünite gelişimini bebeklik döneminde etkilediği, immünite gelişimini Th2 yönünde etkilediği düşünülmektedir [50, 51].

Viral ve bakteriyel infeksiyonlar astım patogeneğinde önemli rol oynamakla birlikte, astımlı hastalarda immünitedeki değişikliklere bağlı olarak infeksiyonlara duyarlılık artmıştır [24]. İnfant dönemde, respiratuvar sinsityal virüs (RSV) ve parainfluenza virüsü bronşiyolite yol açabilmekte ve ortaya çıkan semptomlar çocukluk astımındaki semptomları taklit edebilmektedir. Bazı uzun dönemli prospektif çalışmalarda, hastane başvurularında RSV saptanan çocukların uzun dönemde yaklaşık %40'ında hışıltının devam edeceğini veya ileri çocukluk dönemlerinde astım olabileceklerini göstermiştir [52, 53].

Bacillus Calmette-Guèrin (BCG) aşılmasının da astım ve diğer alerjik hastalıklarda koruyucu etkisi olabileceği öne sürülmüş ancak yapılan derlemelerde BCG ile alerjik hastalıklar arasında herhangi bir ilişki gösterilemezken, BCG'nin astım için koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir [54].

Astımdaki "Hijyen hipotezi" çocukluk dönemindeki infeksiyonların immün sistemin gelişimini alerjik olmayan yöne kaydıracağını, astım ve diğer alerjik hastalıkların gelişme riskinin azalacağını ifade etmektedir. Bu hipotezin doğruluğunu araştıran çalışmalar devam etmektedir. Hijyen hipotezinde astım riskinin aile birey sayısının fazlalığı, doğum sıralamasında küçük kardeş olma, kreşe gitme gibi faktörlerle azaldığı belirtilmektedir [5].

➤ Meslek

İş ortamlarında maruz kalınan maddeler nedeniyle ortaya çıkan astım olarak tanımlanan mesleksel astım, üç yüzden fazla madde ile ilişkilendirilmektedir [5, 55, 56]. Astım, endüstrileşmiş ülkelerdeki en yaygın mesleksel solunum sistemi hastalığı olup, mesleksel duyarlılaştırıcıların çalışma yaşındaki erişkin astımının yaklaşık onda birinden sorumlu oldukları tahmin edilmektedir [57-59]. Mesleksel astım oluşumunda, çoğunlukla immünolojik mekanizmalar (Ig E aracılıklı ve hücresel) sorumlu olup, hastalığın ortaya çıkmasında maruziyetin başlangıcından itibaren aylar veya yıllar süren bir zamana ihtiyaç duyulmaktadır [60].

➤ Sigara

Sigara içmek astım gelişimi için bir risk faktörüdür. Sigara dumanına maruziyet adölesan ve erişkinlerde de astım gelişimini belirgin olarak artırmaktadır. Sigara içen astımlılarda içmeyenlere göre astım kontrolünü sağlamak daha güçtür [24]. 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 çağına arttırdığı bilinmektedir [61].

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 [62, 63].

➤ Hava kirliliği

İç ve dış ortam hava kirliliği, astım gelişiminde ve astım semptomlarının tetiklenmesinde önemli bir risk faktörüdür [5]. Ev içi ve ev dışı hava kirliliğinin yoğun olduğu ortamlarda büyüyen çocuklarda solunum fonksiyon testlerinde zamanla azalma olduğu gözlenmiştir [64].

➤ Beslenme

Beslenme alışkanlıklarının özellikle anne sütü ile beslenmenin astımla ilişkisi yoğun bir araştırma konusu olmuştur. Yapılan çalışmalarda inek sütünden veya soya proteininden elde edilen hazır mamalar ile beslenen çocuklarda, anneleri tarafından emzirilen çocuklara göre daha yüksek oranlarda hışıltılı solunum ortaya çıktığı bulunmuştur [65, 66].

Artmış oranlarda hazır gıda ile beslenme, meyve ve sebzenin az tüketilmesine bağlı düşük antioksidan alımı, margarinlerde bulunan artmış n-6 poliansatüre yağ asidi alımı, balıkta bulunan n-3 poliansatüre yağ asidinin yetersiz oranlarda alınımının son zamanlarda görülen astım ve atopik hastalıktaki artışa katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir [65].

2.1.4. Patogenez

Astım hava yollarının inflamatuvar bir hastalığı olup karakteristik patofizyolojik değişikliklerle sonuçlanan birçok inflamatuvar hücre ve mediyatörleri içerir [1].

2.1.4.1. İnflamatuvar hücreler

Temel olarak etkili olan hücreler eozinofiller olmakla birlikte, mast hücreleri, dendritik hücreler, makrofaj, natural killer T (NKT) hücreleri, Th2 lenfositleri ve nötrofiller de inflamasyon sürecinde rol oynar [5].

Aktive mukozal mast hücreleri bronkokonstrüktör mediyatörlerin (histamin, sisteinil lökotrienler, prostoglandin D2) salınımına sebep olurlar. Mukozal mast hücreleri sayıca artmakla birlikte, granül salgılanmasını da artırır [5].

Büyük ve küçük hava yollarındaki eozinofiller tarafından bronşiyal epitel ve submukozanın infiltre edilmesi astımda karakteristiktir. Eozinofiller hava yolu epitel hücrelerine zarar verebilecek çeşitli proteinlerin salınımına neden olurlar. Ayrıca büyüme faktörlerinin salınımında ve hava yolunun yeniden yapılanmasında da rol oynadıkları düşünülmektedir [5].

T hücreleri IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 gibi eozinofilik inflamasyonda ve B hücrelerinin Ig E üretiminde rol alan spesifik sitokinlerin salınımını sağlarlar [5].

İnhalasyon yoluyla akciğere ulaşan alerjen, antijen sunan hücreler aracılığıyla immün sisteme sunulur. Akciğerde en iyi antijen sunumunu gerçekleştiren hücre dendritik hücredir [67]. Antijeni sunan dendritik hücre antijeni işler, küçük peptidlere ayırır ve yüzeyinde bulunan MHC Class II içinde bölgesel lenf nodunda CD4+ T lenfositlere sunulur. Bu noktada ortamdaki sitokinlere, kişinin genetik yapısına ve sunulan alerjenin özelliğine göre naif Th0 hücreler Th2 hücrelere dönüşür [68, 69].

Allerjik inflamasyonun hücresel komponentinde görev alan makrofajlar TNF- α ve metalloproteinazları salgılayarak hava yolunun yeniden yapılanmasına katkıda bulunur [70].

Ağır astımlıların ve sigara içen astımlıların balgamlarında ve hava yollarında artmış sayıda bulunan nötrofillerin patofizyolojik rolleri belirsizdir [5].

2.1.4.2. Hava yolu yapısal hücreleri

Kemokinler, lipid mediyatörler ve sitokinler gibi çeşitli inflamatuvar proteinlerin salınımını sağlayan hava yolu epitel ve düz kas hücreleri; inflamatuvar hücrelerin dolaşımından çıkıp hava yolunda toplanmalarını sağlayan endotel hücreleri; hava yolu yeniden yapılanmasında rol oynayan kollajen ve proteoglikan gibi bağ doku komponentlerini üreten fibroblast ve miyofibroblastlar; nörotrofinler gibi inflamatuvar uyarılarla aktive olan duyuşal sinirler, refleks değişikliklere, öksürük ve göğüs sıkışması gibi semptomlara ve inflamatuvar

nöropeptidlerin salınımına sebep olabilen hava yolu sinir hücreleri hava yolunun yapısal hücrelerini oluşturur [5].

2.1.4.3. Mediyatörler

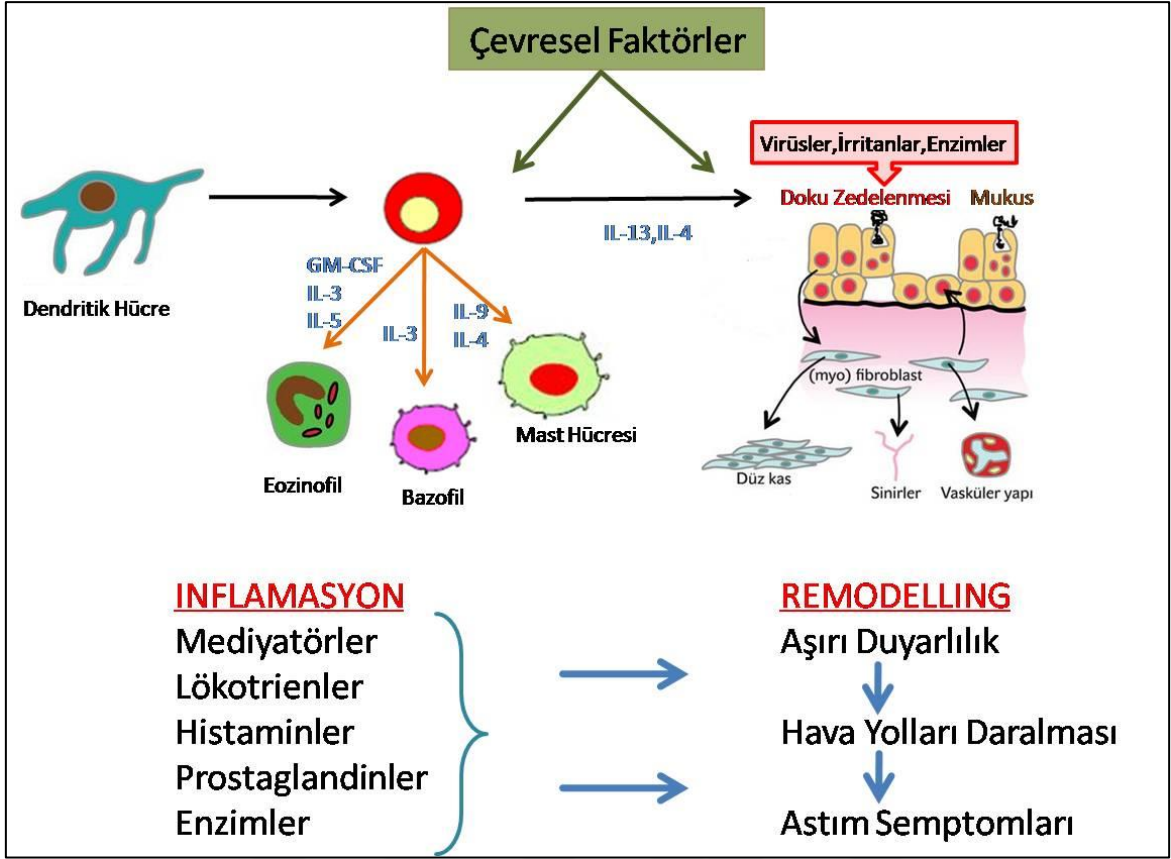
Astımla ilişkili çok sayıda mediyatörün olduğu ve bunların hava yollarındaki karmaşık enflamasyonu yönettikleri artık bilinmektedir. Astım patogeneğinde rol alan anahtar mediyatörler kemokinler, sisteinil lökotrienler; IL-1 β , TNF- α , GM-CSF, IL-4, IL-5 ve IL-13'ü içeren sitokinler; histamin, nitrik oksit ve prostaglandin D₂'dir [71-76].

2.1.4.4. Hava yolu yapısal değişiklikleri

Astım hastalarının hava yollarında inflamatuvar cevabın yanında, hava yolu yeniden yapılanması (remodelling) olarak tarif edilen karakteristik yapısal değişiklikler de olmaktadır [77, 78]. Bazal membran altında kollajen lifleri ve proteoglikanların birikimine bağlı subepitelyal fibrozis oluşabilir. Bu değişikliklerin bir kısmı astımın ağırlığı ile ilişkili olarak hava yollarında kısmi geri dönüşümsüz darlığa neden olabilir. Aynı zamanda hava yolu düz kasında artış, kan damarlarında proliferasyon ve mukus sekresyonunda artış olabilir [79, 80].

2.1.4.5. Fizyopatoloji

Astımda belirtilere neden olan esas değişiklik hava yolunun daralmasıdır. Hava yolunun daralmasına ise düz kasların kasılması, ödem, yeniden yapılanmaya bağlı duvar kalınlaşması, mukus salgılanmasında artış neden olur. Hava yolu aşırı duyarlılığı, hava yollarının normal şartlarda etkisiz olan bir etkene karşı daralma şeklinde yanıtlanmasıdır. Bu daralma sonucunda değişken hava akımı kısıtlanması ve aralıklı belirtiler oluşur. Bu belirtiler tedavi ile kısmen geri dönebilir. Hava yolu aşırı duyarlılığı ile ilgili birçok hipotez ileri sürülmüştür ancak astımın mekanizması tam olarak açıklanamamıştır [79-81] (Çizim 2.1).



Çizim 2.1. Astımda fizyopatoloji [82]

2.1.5. Tanı

2.1.5.1. Klinik tanı

➤ Anamnez

Astım tanısında anamnez çok önemlidir. Anamnezde sıklık ve ağırlığı değişen nefes darlığı, vizing, öksürük ve göğüste baskı hissi gibi belirtilerden bir veya daha fazlası mevcuttur. Belirtilerin şiddeti zamanla değişkenlik gösterebilir, sabaha karşı veya mevsim değişikliklerinde artabilir. Belirtilerin egzersiz, viral enfeksiyonlar, allerjenler ya da soğuk hava gibi tetikleyicileri olabilir [83].

➤ Fizik muayene

Hasta semptomatik değilse muayene bulgusu bulunmayabilir. Solunum sistemi muayenesinin normal olması tanıyı dışlamaz [83]. En çok görülen fizik muayene bulgusu hışıltı ve ronküslerdir. Derin inspiryumdan sonra öksürük gelişmesi, hava yolu aşırı duyarlılığının bir belirtisi olup astım düşündürdüren bir başka bulgudur. Ciddi astım ataklarında hava yolunun ileri derecede daralarak ventilasyon ve hava akımı azalır, ronküs ve hışıltı duyulmayabilir. Bu durumdaki hastalarda siyanoz, uykuya meyil, konuşma güçlüğü,

taşikardi, yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve interkostal çekilmeler gibi atağın ciddiyetini gösteren diğer bulgular gözlenir [5, 84].

2.1.5.2. Tanı ve takipte kullanılan testler

➤ Solunum fonksiyon testleri

Hava akımı kısıtlanmasını ve reverzibilitesini ölçmek için kullanılır. Hava yolu darlığının derecesinin, reverzibilitesinin ve değişkenliğinin saptanmasına yardımcı olur. Birçok hastalıkta FEV₁ değeri düşük olabilir bu nedenle hava akımı kısıtlılığını gösteren en uygun parametre FEV₁/FVC oranıdır [5]. Ciddi hava yolu darlığı olanlarda ise hava hapsi nedeniyle FVC değeri de azalabilir, bu nedenle FEV₁/FVC oranı değişmeyebilir. Hava yolu obstrüksiyonu saptanan hastalarda kısa etkili beta 2 agonist (SABA) inhalasyonundan (400 µg salbutamol) 15-20 dakika sonra FEV₁'de bazal değere göre >%12 ve >200 mL, PEF değerinde %20 artış olması hava akımı kısıtlılığının geri dönüşümlü olduğunu gösterir [5, 85]. Geç reverzibilitayı ise; 4 hafta antiinflamatuvar tedavi ile FEV₁'de bazale göre >%12 ve >200 mL artış veya PEF'de >%20 artış olması gösterir [1]. SFT normal olan kişilerde PEF metre ile PEF takibi ve günlük PEF değişkenliğinin gösterilmesi tanıda yardımcıdır. Bununla birlikte spirometri ile FEV₁ ölçümü, PEF ölçümünden daha güvenilirdir [5].

➤ Hava yolu aşırı duyarlılığının ölçülmesi

Anamnezde astım düşünülen hastalarda SFT değerlerinin normal olması astımı ekarte ettirmez. SFT normal olan kişilerde hava yolu duyarlılığının provokasyon testleri ile ölçülmesi tanıda faydalıdır. Astım belirtileri olan hastalarda bazı yöntemler veya ilaçlarla bronkokonstrüksiyon oluşturulmasına bronş provokasyonu denir. Bronş provokasyon testleri kullanılan yöntemlere göre direkt (metakolin, asetilkolin, histamin) ve indirekt (adenozin, mannitol, hipertonic salin, egzersiz) testler olarak ikiye ayrılabilir [86].

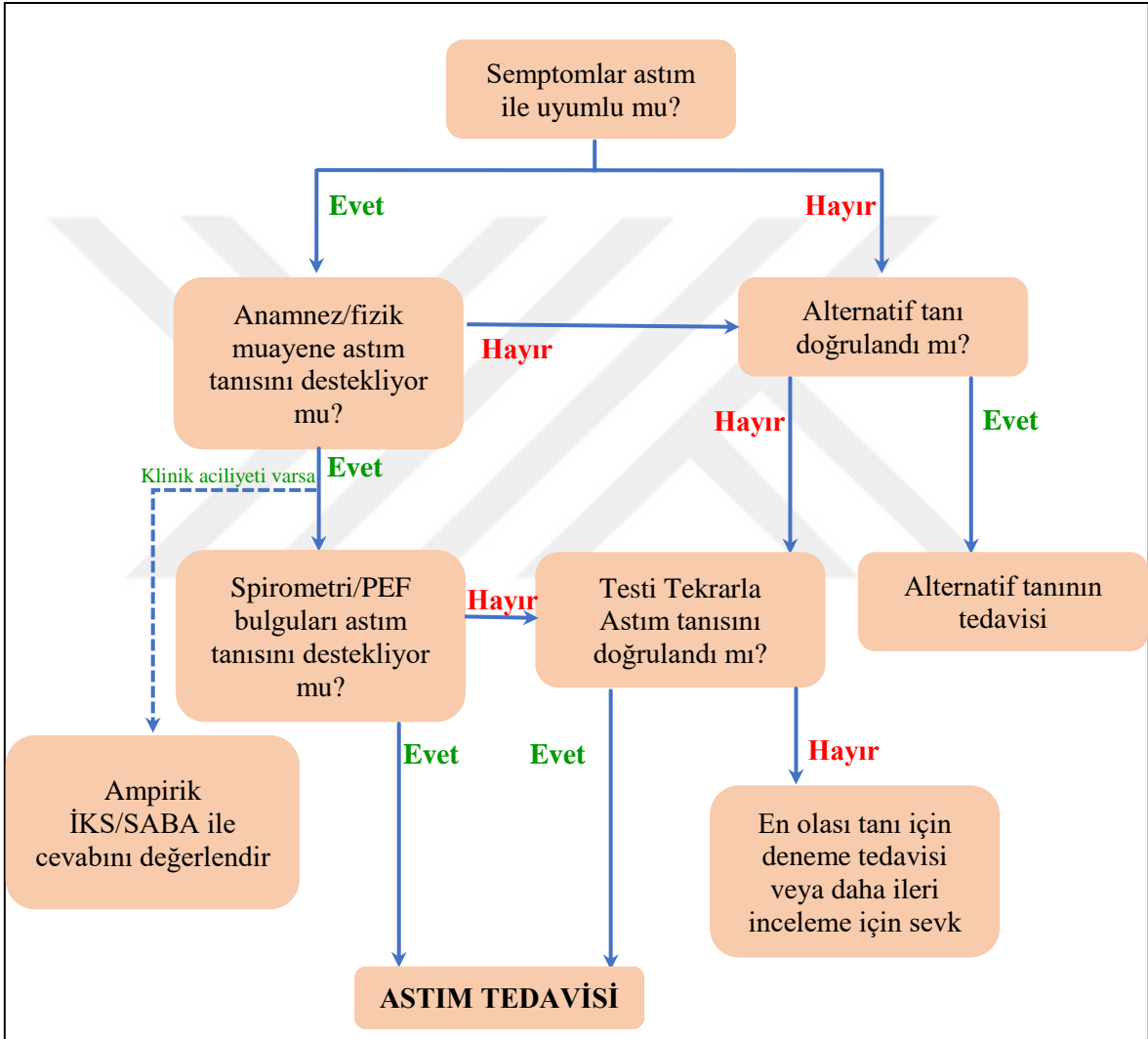
➤ İnflamatuvar belirteçler

Astımlı hastalarda inflamatuvar hücrelerden açığa çıkan sitokinler aracılığıyla iNOS (indüklenebilir nitrik oksit sentaz) aktive olur ve yüksek konsantrasyonda nitrit oksit (NO) sentezlenir. Ekspirasyon havasında NO (eNO) ölçülerek hava yolu inflamasyonu invazif olmayan bir yöntemle ölçülebilir [87]. Hava yolu inflamasyonu indükte balgam ile değerlendirilebilir. Bu yöntemde kendiliğinden ya da hipertonic sodyum klorür ile balgam indüklenir. Balgam örneklerinde eozinofil oranının \geq %2,5 olması eozinofilik inflamasyon olarak kabul edilmektedir [88]. Balgam proksimal hava yollarını daha fazla yansıtır. Distal hava yollarındaki inflamasyonu yansıtmada balgam yetersiz kalabilir, eNO ile beraber kullanımının tamamlayıcı olabileceği belirtilmektedir [89].

➤ Allerjinin değerlendirilmesi

Spesifik Ig E ölçümü, yaygın deri hastalığı olan, anafilaksi öyküsü olan bireylerde yapılabilir ancak pahalı ve duyarlılığı düşük bir yöntemdir [5]. Allerji düşünülen hastada ilk tercih edilecek yöntem deri prick testidir [90]. Anamnez ile prik deri testleri uyumlu ise anlamlı kabul edilir [83].

Astımlı hastalarda ilk başvuruda tanısız yaklaşım algoritması Çizim 2.2'de gösterilmiştir [1].



Çizim 2.2. İlk kez başvuran hastalarda tanısız yaklaşım algoritması

2.1.5.3. Astım tanı kriterleri

Astım tanı kriterleri Çizelge 2.2’de özetlenmiştir [1].

Çizelge 2.2. Astım tanısını kesinleştiren kriterler

Astım Tanı Kriterleri	
Değişken Solunumsal Belirtiler	<ul style="list-style-type: none">➤ Genelde birden çok solunumsal belirti➤ Zaman içinde sıklık ve şiddette değişkenlik➤ Sabah kalkınca ya da gece kötüleşme➤ Egzersiz, gülme, allerjen, soğuk hava ile tetiklenme➤ Viral enfeksiyon ile tetiklenme
Değişken Hava Akımı Kısıtlılığı	<ul style="list-style-type: none">➤ Hava akımı kısıtlanmasının gösterilmesi En az bir kez FEV₁ ve FEV₁ /FVC düşüklüğü➤ Pozitif reverzibilite testi FEV₁’de %12 ve 200 mL den fazla artış➤ İki hafta ve günde iki kez yapılan PEF tetkikinde değişkenlik Ortalama günlük PEF değişkenliği > %10➤ 4 hafta antiinflamatuar tedavi ile anlamlı düzelme FEV₁’de bazale göre >%12 ve >200 mL artış veya PEF’de >%20 artış➤ Pozitif egzersiz provakasyon testi FEV₁’de bazale göre >%10 ve >200 mL düşüş➤ Pozitif bronş provakasyon testi FEV₁’de bazale göre ≥%20 (metakolin, histamin ile) veya ≥%15 (hiperventilasyon, hipertonic salin, mannitol ile) düşüş➤ Kontrollerde solunum fonksiyon değişkenliği (daha az güvenilir) Enfeksiyon olmadan kontrollerde FEV₁’de >%12 ve >200 mL değişkenlik

2.1.5.4. Ayırıcı tanı

Çocuk ve yetişkin bireylerde ayırıcı tanıya giren hastalıklar Çizelge 2.3'de gösterilmiştir [1].

Çizelge 2.3. Yaş gruplarına göre astım ayırıcı tanısı

Yaş	Hastalık
>40 yaş	<ul style="list-style-type: none">➤ KOAH➤ Bronşektazi➤ Kalp yetmezliği➤ Parankimal akciğer hastalıkları➤ Pulmoner emboli➤ Hava yoluna bası➤ Vokal kord disfonksiyonu➤ Hiperventilasyon
12-39 yaş	<ul style="list-style-type: none">➤ Üst solunum yolu öksürük sendromu➤ Yabancı cisim aspirasyonu➤ Bronşektazi➤ Kistik fibrozis➤ Alfa-1 antitripsin eksikliği➤ Vokal kord disfonksiyonu➤ Hiperventilasyon

2.1.6. Tedavi ve Takip

2.1.6.1. Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar kontrol edici ve rahatlatıcı (semptom giderici) ilaçlar olarak ikiye ayrılır. Kontrol edici ilaçlar, antiinflamatuvar etkileri ile astımı kontrol altında tutan, düzenli kullanılan ilaçlardır. Rahatlatıcı ilaçlar ise hızlı etki ile hava akımı kısıtlılığını geri döndüren, semptomları gideren ve lüzum hali kullanılan ilaçlardır [1, 83].

➤ Kontrol edici ilaçlar

Esas olarak antiinflamatuvar etkileri yoluyla astımın kontrol altında tutulmasını sağlamak üzere her gün ve uzun süre kullanılan ilaçlardır. Bu grupta; inhale ve sistemik steroidler, inhale steroidler ile kombine olan uzun etkili inhale beta 2 agonistler (LABA), lökotrien antagonistleri (LTRA), teofilin, uzun etkili antikolinerjikler (LAMA), anti-Ig E tedaviler vardır.

• *Inhale steroidler (İKS)*

İnhale steroidler, persistan astımın tedavisinde kullanılan en etkili antiinflamatuvar ilaçlardır. Etkilerini, nükleer reseptörler üzerinden, sentezlenen inflamatuvar sitokinlerin ve

diğer proteinlerin transkripsiyonlarını baskılayarak gösterirler. Astıma bağı mortalitenin azaltılmasında, yaşam kalitesinin, akciğer fonksiyonlarının artırılmasında, astımın kontrol altına alınmasında etkilidirler [91-93]. İn hale steroidler arasında güç ve biyoyararlanım açısından farklılıklar vardır [94]. Türkiye’de bulunan inhale steroidlerin dozlarının karşılaştırmaları Çizelge 2.4’de yer almaktadır [1].

İnhale steroidlerin klinik faydaları genellikle düşük dozlarda görülür. Daha yüksek dozlar yan etki riskini artırmaktadır [95, 96]. Kontrol sağlamak için, inhale steroid dozunun artırılması yerine, ilk etapta inhale steroide ikinci bir kontrol edici eklenebilir [97]. İn hale steroidlerin lokal yan etkileri orofaringeal kandidiyaz, ses kısıklığı (disfoni) ve üst solunum yolu irritasyonuna bağı oluşan öksürüktür [98]. İnhalasyon sonrasında ağzın yıkanması oral kandidiyazı azaltabilir [99]. Günümüzdeki çalışmalar, erişkinlerde inhale steroidlerin günlük 400 µg veya daha az dozdaki budesonid ya da eşdeğerlerinde sistemik yan etki görülmeyeceğini kanıtlamaktadır [100].

Çizelge 2.4. Türkiye’deki inhale steroidlerin doz karşılaştırmaları

İlaç	Düşük Doz (µg)	Orta Doz (µg)	Yüksek Doz (µg)
Beklametazon Dipropiyonat (Kloroflorokarbon)	200-500	>500-1000	>1000
Beklametazon Dipropiyonat (Hidrofloroalkan)	100-200	>200-400	>400
Budesonid	200-400	>400-800	>800-1600
Flutikazon Propiyonat (Hidrofloroalkan, kuru toz inhaler)	100-250	>250-500	>500
Flutikazon Furoat (Kuru toz inhaler)	100	Uygulanamaz	200
Mometazon Furoat	110-220	>220-440	>440
Siklesonid	80-160	>160-320	>320
Triamsolon Asetonid	400-1000	>1000-2000	>2000

- İn hale steroid ve uzun etkili beta 2 agonist kombinasyonları (IKS+LABA)

Astımın kontrol altına alınmasında inhale steroid yetersiz geliyorsa tedaviye uzun etkili beta 2 agonist eklenebilir [101-104]. Böylelikle daha düşük inhale steroid dozuyla kontrol sağlanabilir [105]. İn hale steroid ile beta 2 agonistleri ayrı ayrı verme ile kombine halde uygulamanın etkinlik farkı yaratmadığı klinik çalışmalarda gösterilmiştir [106].

Günümüzde astım tedavisinde onaylanmış inhale steroid ve uzun etkili beta 2 agonist kombinasyonları olarak beklometazon/formoterol, budesonid/formoterol, flutikason furoat/vilanterol trifenoat, flutikazon propionat/formoterol, flutikazon propionat/salmeterol vardır.

Uzun ve hızlı etkili beta 2 agonist olan formoterolün, budesonid ya da beklometazon ile birlikte fiks doz kombine kullanımı, riskli hastalarda atak olasılığını azaltmak için hem idame hem de rahatlatıcı tedavi olarak kullanılabilir [107, 108]. İn hale beta 2 agonistlerde baş ağrısı, kramplar olabilir. Ancak inhale formda yavaş salınımlı oral forma göre daha az sistemik yan etkiye (kardiyovasküler stimülasyon, iskelet kası tremoru ve hipopotasemi) yol açmaktadır. Beta 2 agonistlerin (uzun/kısa etkili) düzenli olarak kullanılması taşifilaksiye (bronkoprotektif, bronkodilatör ve yan etkilere karşı) yol açabilir [109]. Salmeterol ile az sayıdaki bir hasta grubunda astım nedeni mortalite riskinde artış görülmesi ve tek başına uzun etkili beta 2 agonist kullanımı ile atak riskinde artış saptanması sebebiyle, uzun etkili beta 2 agonistlerin uygun doz inhale steroid ile birlikte kullanılması önerilmiştir [110, 111].

- *Lökotrien antagonistleri (LTRA)*

Ülkemizde sadece montelukast bulunmaktadır. Etki mekanizması, araşidonik asit metabolizmasında bulunan, Cys LT-1 reseptörünü bloke ederek gerçekleştirir. Değişken ve az miktarda bronkodilatör etkisi mevcut olup, öksürük gibi bazı belirtileri azaltır [112], akciğer fonksiyonlarında iyileşme sağlar ve hava yolu inflamasyonu ile astım alevlenmelerini azaltır [113-115]. Astım kontrol tedavisinde tek başına kullanılmaları yetersiz olabilir. İn hale steroid ile astım kontrolü sağlanan astımlılarda tek montelukast kullanımına geçiş astım kontrolünde bozulmaya yol açabilir [116]. Orta persistan astımda ve daha ileri evrede tek başına kullanılmaz. Orta ve ağır persistan astımda inhale steroid dozunun azaltılmasını sağlayabilir [117-119].

- *Uzun etkili antikolinergik (Antimuskarinik) ilaçlar (LAMA)*

Parasempatik sinir sisteminin bir bileşeni olan muskarinik reseptörleri bloke ederek etki gösterirler. Kontrol altında olmayan astımlılar için ilave tedavi seçeneği olarak uzun etkili antikolinergik olan tiotropium akciğer fonksiyonlarında düzelme sağlayarak, atak sayısını azaltabilir [120-122].

- *Teofilin*

Esas etkisi non selektif fosfodiesteraz enziminin inhibisyonu ile düz kasları gevşetmektir. Ancak daha yüksek dozlarda görülen bu etkiden ziyade immünomodülatör ve allerjene geç cevabı bloke ettiği için kullanılmaktadır. Diyafram kas kontraktilesini

artırması ise ağır astımda tercih nedenidir [123-125]. İn hale steroidle kontrol sağlanamazsa teofilin eklenmesi yarar sağlayabilir ancak, uzun etkili inhale beta 2 agonist eklenmesine kıyasla etkinliği daha azdır [126].

Teofilin, güvenlik aralığı dar bir ilaçtır. Özellikle yüksek dozlarda (> 10 mg/kg/ gün) önemli yan etkilere neden olabileceği için doz takibi gerektirir, bu durum kullanımını kısıtlamaktadır. Yan etkileri; doz ayarlaması ile azaltılabilir, uzun süreli kullanımda azalır ya da kaybolur. Bulantı ve kusma en sık yan etkilerdir. Bunlar dışında gastrointestinal semptomlar, yumuşak gayta, kardiyak aritmi, konvülsif nöbet ve ölüm görülebilir [127].

- *Biyolojik ajanlar*

Serbest Ig E'ye bağlanan monoklonal antikor, bunun mast hücreleri ve bazofiller üzerinde bulunan reseptörüyle etkileşimini engelleyerek etkisini gösterir [128-130]. Anti-Ig E (omalizumab), steroidler (inhale/ oral) ve uzun etkili beta 2 agonistlerle kontrol altına alınamayan ağır allerjik astımı olan ve perennial bir allerjene (akar, küf, ev hayvanı) duyarlı hastalarda endikedir [1, 131]. Ağır zor astımlılarda, mepolizumab ve diğer monoklonal antikorlar (dupilumab, lebrikizumab, reslizumab) ile ilgili çalışmalar ümit vadetmektedir. Mepolizumab, eozinofillerin olgunlaşmasına, bronş mukozasına göçüne, aktive olmasına ve yaşam süresinin uzamasına neden olan IL-5 sitokinini bloke etmektedir [132, 133]. Çalışmalarda anti-Ig E tedavisi oldukça güvenli görülmeyle birlikte anafilaksi riski (1/1000) bildirildiğinden, enjeksiyonlar uygun şartların sağlandığı merkezlerde yapılmalı ve uygulama sonrası hastalar ilk üç enjeksiyonda en az iki saat, sonrakilerde yarım saat bekletilmelidir [134].

- *Sistemik steroidler*

Ağır ve kontrol altına alınamayan astımda iki haftadan uzun süreli oral steroid tedavisi gerekebilir; ancak yan etki riski kullanımını sınırlar [135]. Sistemik yan etkiler obezite, hipertansiyon, diyabet, hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın baskılanması, osteoporoz, katarakt, glokom, deride stria oluşumu ve kas zayıflığıdır [136-138]. Çizgili kas üzerine daha az etki etmesinden, yarılanma ömrünün daha kısa olmasından ve kullanımının daha kolay olmasından dolayı ilacın ağızdan alınması parenteral yola tercih edilmelidir [139].

- *Rahatlatıcı ilaçlar*

Hızlı etkileriyle bronkokonstrüksiyonu düzelter, belirtileri gideren ve gerektiğinde kullanılan ilaçlardır. Bu grup hızlı etkili inhale beta 2 agonistleri, inhale kısa etkili antikolinergik ilaçları, kısa etkili teofilini, kısa etkili oral beta 2 agonistleri, acil durum seçeneği olarak magnezyum ve sistemik steroidleri içerir.

- *Hızlı etkili inhale beta 2 agonistler*

Hava yolu düz kasları üzerinde bulunan beta 2 adrenerjik reseptörleri uyararak bronkodilatasyon sağlarlar. Bu etkiye ek olarak; mast hücreleri ve diğer inflamatuvar hücrelerin mediyatör salınımında inhibisyon, mukosilyer klirenste artış ve hava yolu ödeminde inhibisyon gibi etkileri de vardır. Hızlı etkili inhale beta 2 agonistler yalnızca gerektiğinde ve gereken en düşük doz ve sıklıkta kullanılmalıdır. Türkiye’de kısa etkili salbutamol, terbutalin ve uzun etkili formoterol bulunmaktadır. Formoterol, yalnızca inhale steroidle düzenli bir tedavi altındaki hastada semptom giderici olarak kullanılabilir [1, 140]. Daha çok ilk kullanımda görülen ve hızla tolerans gelişen, tremor ve taşikardi sıklıkla bildirilen yan etkilerdir. Hızlı etkili inhale beta 2 agonistlerin fazla kullanımı (ortalama ayda bir kutu inhaler) astım kaynaklı mortalite riski ile ilişkilidir [141].

- *Kısa etkili antikolinergikler*

İnhale ipratropium bromid ülkemizde salbutamol ile kombine şekilde, ölçülü doz inhaler ve nebül solüsyonu formunda ya da tek ilaç olarak nebül solüsyonu olarak bulunmaktadır. Klinik araştırmalarda kombinasyonun akut astım atağında akciğer fonksiyonlarında anlamlı bir iyileşme ve hastane yatışında azalma sağladığı gösterilmiştir. Astımlı hastada tek başına semptom giderici etkisi inhale beta 2 agonistler kadar güçlü değildir [142, 143].

- *Atak tedavisinde semptom giderici olarak kullanılan diğer ilaçlar*

Sistemik steroidler; etkilerini akut dönemde 4-6 saat sonra göstermektedir. Kısa dönem ağır astım atakları için kullanımı acil başvurularını, hastaneye yatışları, morbiditeyi azaltmakta, acil tedavi sonrası nöksleri engellemektedir. Atak şiddetine bağlı olarak 5 ile 10 gün arasındaki 40-50 mg prednizolon tedavisi uygulanabilir [139].

Kısa süreli tedavide, akut astım atağı sırasında, kısa etkili teofilin veya intravenöz aminofilin kullanılabilir [144].

İntravenöz magnezyum sülfat; atak tedavisinde rutin olarak önerilmese de tek doz olarak ve 20 dakikadan uzun sürede infüzyon ile 2 gram uygulanmasının bazı hastalarda hastane yatışlarını engellediği gösterilmiştir [145, 146].

2.1.6.2. İlaç dışı uygulamalar

- Sigara dumanına vb. maruziyetin yok edilmesi
- Fiziksel aktivite artırılması
- Mesleki maruziyet varsa kaldırılması
- Astımı kötüleştiren ilaçların yok edilmesi
- Nefes alma teknikleri
- Allerjenden sakınma
- Allerjen immünoterapisi
- Bronşiyal termoplasti
- Bariyatrik cerrahi
- Tamamlayıcı ve alternatif tıp

2.1.6.3. Hasta hekim iş birliği ve eğitim

Etkin bir astım tedavisi hasta ve tedaviyi yürüten sağlık çalışanları arasında iyi bir iş birliği ile sağlanabilir. Bu iş birliği sayesinde astımlı hasta bilgilenerken özgüven kazanır ve gerekli becerileri elde eder [1, 147, 148].

Doktorla birlikte hemşire, eczacı, solunum terapisti ve diğer sağlık çalışanlarının da “kendi kendini tedavi etme” konusunda hasta eğitimini yapabilmeleri ve desteklemeleri önerilmektedir [149]. Ortak karar verme stratejisinin yanı sıra, rehber eşliğinde astımlı hastanın kendi tedavisini yönlendirmesi yaklaşımının hem erişkinlerde hem de çocuklarda astıma bağlı morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir [150, 151].

2.1.6.4. Astım değerlendirilmesi, tedavisi ve izlemi

- Astım kontrolü

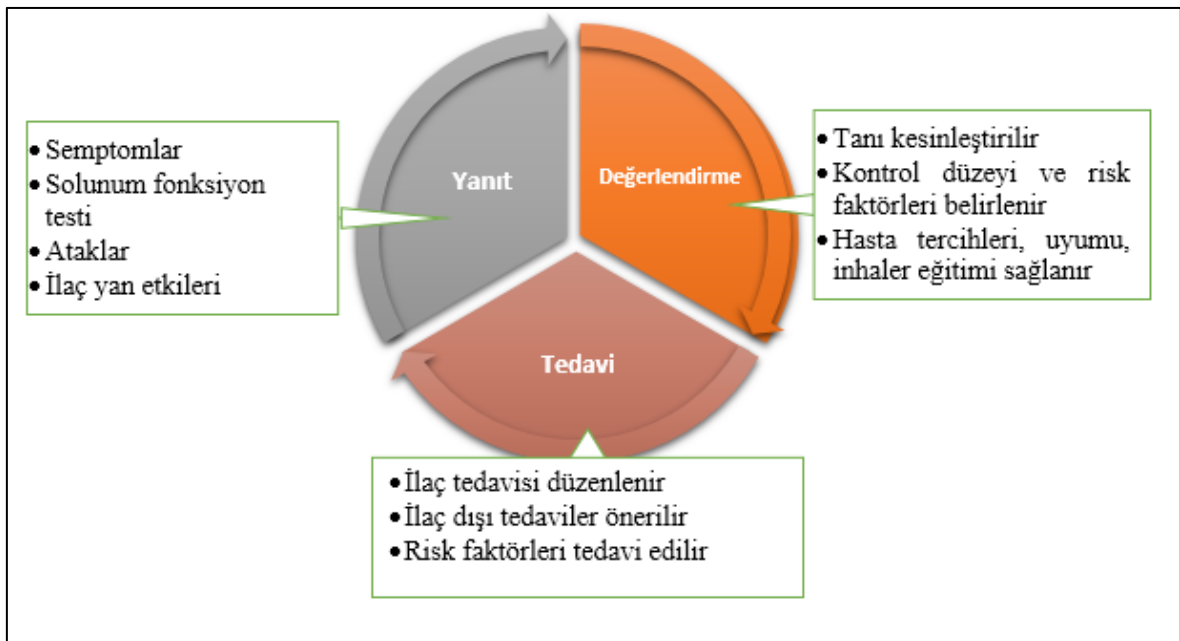
Astım tedavisinin hedefi astım kontrolünün sağlanmasıdır. Astım kontrolü hem astım semptomlarının hem de gelecek risklerin önlenmesini yani tedavi hedefinin sağlanmasını anlatan bir tanımlamadır. Global Initiative for Asthma (GINA) kılavuzu tarafından semptomların kategorik değerlendirilmesi ve semptom kontrolünün rakamsal olarak değerlendirilebildiği anket formları vardır. Çizelge 2.5'de GINA semptom kontrol kriterleri özetlenmiştir [1].

Çizelge 2.5. Astım semptom kontrol kriterleri

Son 4 Haftadaki Semptomlar		Evet	Hayır
Haftada ikiden fazla gündüz semptomu			
Astım nedeniyle gece uyanma			
Haftada ikiden fazla kurtarıcı ilaç ihtiyacı			
Astım nedeniyle aktivite kısıtlaması			
Semptom Kontrol Düzeyi			
İyi Kontrol Hiç Evet Yok	Yetersiz Kontrol 1-2 Evet	Kötü Kontrol 3-4 Evet	

Semptom kontrolünün rakamsal olarak değerlendirildiği yöntemler; Astım Kontrol Testi, Astım Kontrol Ölçeği, Astım Tedavisi Değerlendirme Soru Formu gibi anketlerdir. AKT puanınının 20 ve üzerinde olması, astımın kontrol altında olduğunu düşündürür [152-155].

Astım tedavisinde amaç; semptom kontrolünün sağlanması ve astım atağı, persistan hava akımı kısıtlanması ve ilaç yan etkileri gibi risklerin önlenmesidir. Kontrol temelli tedavi hastada “astımın değerlendirilmesi - tedavinin düzenlenmesi - tedaviye yanıtın izlenmesi” ile giden döngüdür (Çizim 2.3.) [1].



Çizim 2.3. Astımda değerlendirme- tedavi- yanıt

➤ Astım ağırlığı

Eski yıllarda astım ağırlığı ve astım kontrolü birbirleriyle karıştırılır ve genellikle de birbirlerinin yerine kullanılırdı.

Günümüzde astım ağırlığı retrospektif olarak semptomları ve atakları kontrol altında tutabilen minimum ilaç gereksinimine göre sınıflandırılmaktadır. En uygun basamakta en az 3 aydır kontrol altında olan hastada eğer astım kontrolü; basamak 1-2 tedavisi ile (düşük doz İKS, LTRA, sadece kurtarıcı ilaç) sağlanabiliyorsa “hafif astım”, basamak 3 tedavisi ile (düşük doz İKS + LABA) sağlanabiliyorsa “orta astım”, basamak 4-5 tedavisi ile (orta-yüksek doz İKS + LABA ve ek diğer ilaçlar) sağlanabiliyor ya da bu tedavilere rağmen astım kontrol altına alınamıyorsa “ağır astım” denilmektedir [1].

Ayda ikiden fazla ama haftada iki veya daha az gündüz semptomu, ayda birden fazla gece semptomu olan veya çok daha seyrek semptomu olup atak riskleri taşıyan hastalarda kontrol edici ilaç olarak tek başına düşük doz İKS başlanır.

Hemen her gün semptomu olan, haftada bir geceden fazla gece uyanmaları olan ve atak riski taşıyan hastalarda orta-yüksek doz İKS veya düşük doz İKS + LABA kombinasyonu başlanır.

Ağır astım bulguları olan, ya da atak ile başvuran hastada kısa süreli oral steroid verilir ve birlikte yüksek doz İKS veya orta doz İKS + LABA kombinasyonu başlanır.

Basamak tedavisi; astım kontrol düzeyine göre tedavinin ayarlandığı ve ideal tedavinin uygulanmasını hedefleyen bir yöntemdir. Kontrol altında olmayan hastalarda ilaç doz ve çeşidinin artırılması (basamak çıkmak), iyi kontrol sağlanan hastalarda ise ilaç doz ve çeşidinin azaltılması (basamak inmek) şeklinde uygulanır. İyi kontrol sağlanan ve en az 2-3 aydır kontrol altında olan hastada tedavi bir basamak inilir. Kullandığı tedaviye rağmen 2-3 ayda iyi kontrol sağlanamayan hastalarda bir basamak çıkılır. Buna göre tedavi basamakları Çizim 2.4’ de gösterilmiştir [1].

	1.Basamak	2.Basamak	3.Basamak	4.Basamak	5.Basamak
İlk Seçenek Kontrol		Düşük doz IKS	Düşük doz IKS/LABA	Orta/Yüksek doz IKS/LABA	Ek tedavi için sevk (Örnek: Tiotropium*, anti IgE, anti IL5)
Diğer Kontrol Edici Seçenekler	Düşük doz IKS	LTRA <i>veya</i> Düşük doz Teofilin	Orta/Yüksek doz IKS <i>veya</i> Düşük doz IKS+LTRA <i>veya</i> Düşük doz IKS+Teofilin	Tiotropium* ekle <i>veya</i> Yüksek doz IKS+LTRA <i>veya</i> Yüksek doz IKS+Teofilin	Düşük doz oral Steroid ekle
Kurtarıcı	Gereğinde SABA		Gereğinde SABA <i>veya</i> Düşük doz IKS/Formoterol**		

* Alevlenme öyküsü olan hastalarda mist inhaler formda tiotropium ek tedavidir.
** Düşük doz IKS/formoterol, düşük doz budesonid/formoterol veya düşük doz beklametazon/formoterol'ün idame ve kurtarıcı tedavi olarak tercih edildiği hastalarda önerilir.

Çizim 2.4. Astımda basamak tedavisi

2.1.7. Astım ve Komorbiditeler

2.1.7.1. Rinit, sinüzit, nazal polip

Allerjik rinit (AR); allerjen maruziyeti sonrasında, nazal mukozanın Ig E aracılı inflamasyonu sonucu gelişen bir klinik durumdur. Burun akıntısı, tıkanıklık, kaşıntı başlıca semptomlardır ve aynen astım gibi tedaviyle veya spontan geri dönüşüm gösterir.

Astım olgularının %75'inde allerjik rinit, allerjik rinit olgularının da %10-40'ında astım varlığı veya gelişimi bilinmektedir. Her iki hastalık birbirine paralel seyir gösterir.

AR ve astım için risk faktörleri ortaktır. Bu nedenle astım ve AR birlikteliğini tek hava yolu hastalığı olarak düşünmek, birlikte olmaları durumunda birinin diğerinin seyrini olumsuz etkilediği bilmek ve tedaviyi bu şekilde düzenlemek gerekir [156].

Sinüzit; üst solunum yolu infeksiyonları, allerjik rinit, nazal polip sonucu ortaya çıkan nazal obstrüksiyonun bir komplikasyonudur. Astımlı olgulara sinüzit de sıklıkla eşlik etmektedir.

Nazal polipler; topikal kortikosteroidlere oldukça iyi yanıt verir, yanıt vermeyen sınırlı sayıdaki hasta cerrahiden yarar görebilir. Nazal polipe sahip çocuklar kistik fibrozis ve immotil silia sendromu açısından değerlendirilmelidir [157].

2.1.7.2. Gastroözofageal reflü (GÖR)

Hışıltılı solunumu ve öksürüğü provoke edebilir ve astımlı hastalarda semptomları artırabilir. Toplum geneliyle karşılaştırıldığında astım hastalarında GÖR üç kat daha sık görülmektedir [158, 159].

Orta ve şiddetli vakalarda ve reflü epizotları ile astım semptomları eş zamanlı olanlarda proton pompa inhibitörü tedavisi ile astım kontrolü daha iyi sağlanmaktadır [85].

2.1.7.3. Uyku apnesi

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) noktürnal astım patogeneğinde rol oynamaktadır. OSAS ve astım birlikteliği olan olgularda, uyku apnesinin astım atak riskini arttırabileceği bilinmektedir. İlginç olarak bu birlikteliğin olmadığı hastalarda da bronş hiperreaktivitesi olabileceği ve pozitif basınçlı non invaziv mekanik ventilatör tedavisi ile azaldığı ileri sürülmektedir [160].

2.1.7.4. Obezite

Astım ve obezite arasındaki ilişkinin ana mekanizması tam olarak belirlenememiştir. Çalışmalarda astımın obezite nedeni olmadığını, şişmanlık ve obezitenin astıma öncülük ettiği veya astımı kötüleştirdiği rapor edilmiştir. Astımlı obezlerin, obez olmayanlarla aynı fiziksel aktiviteyi yapabilmelerine rağmen daha çok kısıtlanma hissettikleri, solunum fonksiyon testleri diğer grupla farklılık göstermese bile astım ağırlıklarının ve ilaç kullanımının daha yüksek olduğu görülmüştür. Sonuç olarak obezite astım semptomlarını kötüleştirmektedir [161].

2.1.7.5. Astım KOAH overlap sendromu

Astım-KOAH Overlap Sendromu (AKO) ilk defa GINA ve GOLD 2014 rehberlerinde objektif olarak “persistan hava akımı kısıtlaması olan olgularda astım ve KOAH özelliklerinin birbirine yakın oranlarda eşlik etmesidir” şeklinde tanımlanmıştır [162].

Post bronkodilatör FEV₁/FVC <%70, yani persistan hava akımı kısıtlaması olan, sigara öyküsü olan astımlı hastada veya çocukluk çağı astımı öyküsü olan, solunum fonksiyon testlerinde reverzibilitesi ve eozinofilisi olan KOAH’lı hastada AKO akla getirilmelidir [163].

Bu hastaların semptomları kronik bir hava yolu hastalığı olduğunu gösterir ama astım, AKO veya KOAH ayırıcı tanısında semptomlar ve niteliklerinin sensitivite ve spesifitesi düşüktür. Her üç hastalığı birbiriyle karşılaştıran klinik özellikler Çizelge 2.6’da görülmektedir [162-164].

Çizelge 2.6. Astım, KOAH, AKO ayırıcı tanısı

Özellik	Astım	KOAH	AKO
Başlangıç Yaşı	Genelde çocukluk ama her yaşta olabilir	Genelde >40 yaş	Genelde ≥ 40 yaş ama her yaşta olabilir
Belirtilerin Özelliği	Değişken, tetikleyiciler ile artar	Kronik, sürekli, egzersizle artar	Egzersiz dispnesi kalıcı, ağırlık değişken
Öykü	Allerji, aile öyküsü +	Biomass, sigara +	Astım, allerji, sigara+
Klinik	Tedavi ile veya kendiliğinden düzelir	Tedaviye rağmen ilerler	Belirtiler tedaviyle azalır
Ataklar	Tedavi ile atak riski azalır	Tedaviyle azalır	KOAH'tan sık atak olur, tedaviyle azalır
Hava Yolu İnflamasyonu	Eozinofil \pm nötrofil	Eozinofil \pm nötrofil	Eozinofil + nötrofil
Radyoloji	Genelde normal	Hava hapsi ve diğer bulgular	KOAH'a benzer
SFT	Normal/ Hava yolu obstrüksiyonu/ Bronş provakasyon +/- Reverzibilite+	Persistan hava akımı kısıtlaması	Obstrüksiyon reverzibl olmasına rağmen persistan hava akımı kısıtlaması+
Belirtisiz Dönemde SFT	Normal	Persistan hava akımı kısıtlaması	Persistan hava akımı kısıtlaması

2.2. D Vitamini

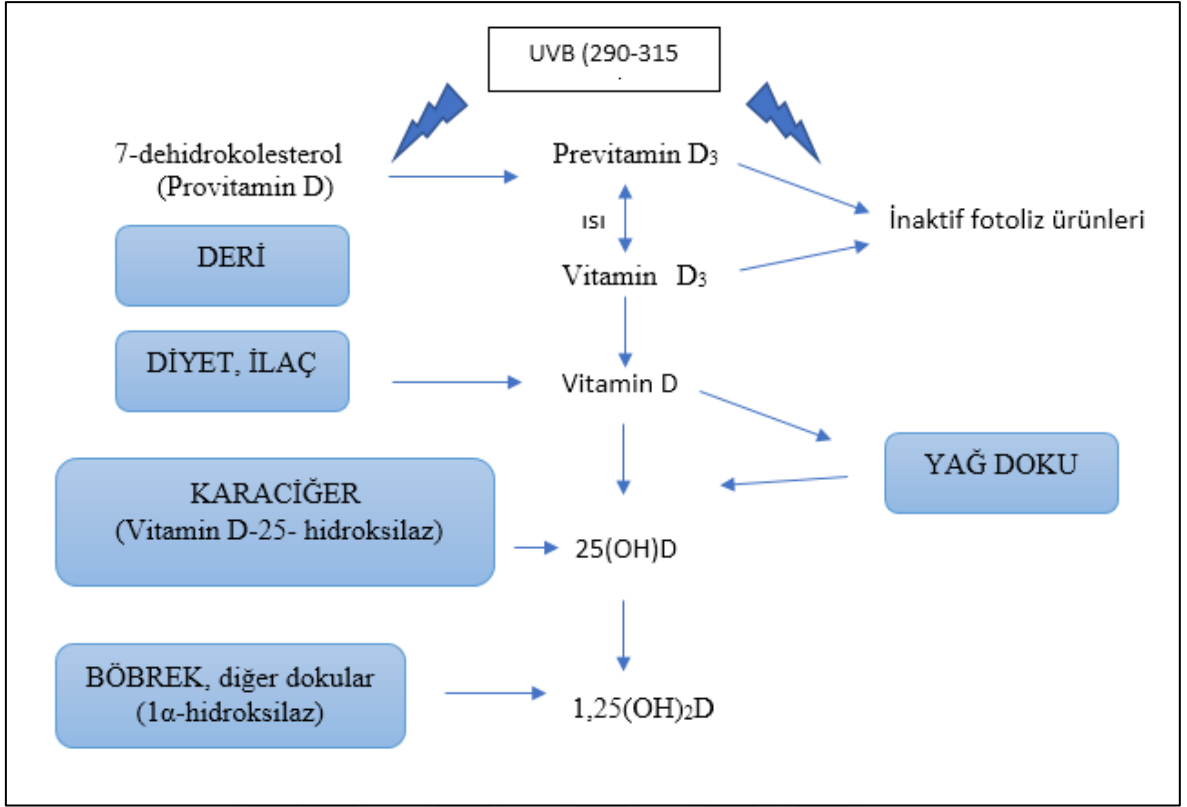
D vitamini; kalsiyum, fosfat ve kemik metabolizmasında önemli görevlere sahip yağda eriyebilen sekosteroid grubunda bulunan bir vitamindir [165]. Yeni çalışmalar, D vitamini reseptörlerinin (VDR) nerdeyse tüm dokularda binlerce bağlanma yeri olduğunu ve yüzlerce gen tarafından kontrol edildiğini göstermektedir [166]. Vücutta birçok doku ve hücrede VDR'nin bulunmasıyla ve bölgesel D vitamini sentezinin gerçekleştiğinin farkedilmesiyle D vitamininin işlevlerinin araştırılması artmıştır [167].

D vitamini kemik metabolizması ve kalsiyum-fosfor dengesinde önemli fonksiyona sahiptir. Ayrıca kemik iliği, kas, kalp, immün sistem, akciğer gelişimi ve fonksiyonları, sinir sistemi ve magnezyum metabolizması üzerinde de etkilidir. D vitamininin kalsiyum, fosfor, kemik metabolizmasının yanı sıra birçok kanser tipinin, obezitenin, otoimmün, kardiyovasküler ve enfeksiyöz hastalıkların önlenmesinde gerekli olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir [168].

2.2.1. D Vitamini Metabolizması

D vitamini dört halkadan oluşan bir sterol türevidir. İnsan vücudunda iki önemli formda bulunur. Birincisi diyet ile alınan bitkisel kökenli ergosterolden türeyen formu ergokalsiferoldür (D2 vitamini). İkincisi ise hayvansal kökenli olup deride kolesterolün oksitlenme ürünü olan 7-dehidrokolesterol'den türeyen kolekalsiferol (D3 vitamini) formudur. D2 ve D3 vitaminin her ikisi de aynı yolla metabolize olduğu için ortak bir isimle, D vitamini olarak adlandırılmaktadır. Normal durumlarda insan vücudunda bulunan D vitaminin %90-95'inin kaynağı güneş ışınlarının etkisi ile deride yapılan kolekalsiferoldür. 290-315 nm dalga boyundaki ışınların etkisi ile epidermiste 7-dehidrokolesterol'un (previtamin D3) nonenzimatik fotolizi sonucu önce previtamin D3 sentezlenir. Previtamin D3'den vitamin D3'e dönüşüm ısıya duyarlı izomerizasyon ile olur ve bu durum organizmanın ihtiyacına göre düzenlenir. Ultraviyole (UV) ışığa veya solar radyasyona uzun bir süre maruz kalınması durumunda previtamin D3 biyolojik etkisi olmayan lumisterol ve takisterol gibi fotoliz inaktif yan ürünlerine dönüşür. Kısacası deride previtamin D3 oluştuğunda, vitamin D3'e ya da inaktif metabolitlere dönüşmektedir. Diğer yandan deride sentezlenen vitamin D'nin fazlası da yine UV etkisi altında inaktif fotoliz yan ürünlerine dönüşmektedir. Bu durum fazla vitamin D sentezini önler ve vitamin D intoksikasyonuna karşı korur.

D vitamini formlarının büyük bölümü serumda D vitamini bağlayıcı proteine (DVBP) bağlanarak taşınır. D vitamininin sadece %1-3'ü serbest şekildedir. D vitamini hedef dokudaki reseptörlerinde etkisini gösterebilmek için önce karaciğerde 25(OH)D, daha sonrada böbrekte ve bazı diğer dokularda 1 alfa hidroksilaz enzimi (CYP27B1) ile 1,25 dihidroksi D vitaminine (1,25(OH)₂D, aktif vitamin D) dönüşür [13, 169-171] (Çizim 2.5.).



Çizim 2.5. D vitamini sentez aşamaları

25 hidroksi D vitamininin yarı ömrü 2-3 haftadır [172]. 1,25 dihidroksi D vitamininin yarı ömrü 6-8 saattir [173]. Yarı ömrünün nispeten daha uzun olmasından ve hem deride sentezlenen hem de beslenme ile alınan D vitamini düzeyini göstermesinden dolayı D vitamini yeterliliğini gösteren en uygun parametre serum 25(OH)D düzeyidir [174, 175].

2.2.2. D Vitamini İşlevleri

2.2.2.1. D vitamininin kemik metabolizması üzerine etkileri

Kemik metabolizması üzerine etkileri üç temel şekilde olur:

D vitamini bağırsak kalsiyum ve fosfor emilimini artırır. Bağırsak epitelyum hücrelerinde VDR'ye bağlanan D vitamini kalsiyum bağlayan proteinin sentezini artırarak kalsiyumun aktif transportunu artırır. Aynı zamanda kalsiyum bağırsaklarda hücre kenarlarında difüzyonla da emilir. D vitamini varlığında diyetdeki kalsiyumun %30-40'ı emilirken D vitamini yetersizliğinde kalsiyumun %10-15'i emilir.

D vitamini, parathormon (PTH) ile birlikte hareket ederek kemik dokusu üzerine etki eder ve kalsiyum mobilizasyonunu artırır. Aktif D vitamini kemik dokusunda osteoblastlardaki VDR'ye bağlanarak NF-κb (RANKL) proteinin sentezini artırır. Daha sonra osteoblastlar üzerindeki RANKL proteini preosteoklastlardaki RANKL reseptörüne bağlanarak preosteoklastların olgun osteoklastlara dönüşmesini sağlar. Olgun osteoklastlar

çeşitli hidrolitik enzimler salgılayarak kemik matriksinden kalsiyum mobilizasyonunu ve diğer minerallerin de dolaşıma salınmasını sağlarlar.

D vitamini PTH ile birlikte distal tübül hücrelerine etki ederek böbreklerden kalsiyum emilimini artırır. Kalsiyum düşüklüğünde ilk aşamada D vitamini bağırsaklarda kalsiyum ve fosfor emilimini artırır, eğer bu yeterli olmaz ise PTH kemik kalsiyumunu mobilize etmek için D vitamini sentezini artırır. PTH ve hipofosfatemi ile böbreklerde $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sentezi artar. Hipofosfatemi PTH'dan bağımsız böbreklerde $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sentezini artırır. PTH renal proksimal ve distal tübül hücrelerinde kalsiyum emilimini artırırken fosfor atılımını artırır [171].

2.2.2.2. D vitamininin kemik dışı etkileri

D vitamini hücre proliferasyonunun, diferansiyasyonunun ve apoptozisinin regülasyonunda görev alan genleri kontrol eder. Son yıllarda D vitamininin hem doğal hem adaptif immun sistem üzerindeki etkileri keşfedilmiştir [173, 176]. D vitamini eksikliği ile birçok otoimmün hastalık ve enfeksiyonlara yatkınlık arasında bağlantı olduğu görülmüştür. D vitamininin kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve bazı otoimmün hastalıkların gelişimiyle de ilişkisi olduğu düşünülmektedir [177, 178].

Vitamin D eksikliği ile ilişkili otoimmün hastalıklara örnek Multiple Skleroz, Romatoid Artrit, Crohn Hastalığı ve tip 1 Diyabet olarak sayılabilir. Buna ek olarak, vitamin D reseptör geninde oluşan polimorfik değişikliklerin Hashimoto Hastalığı, Graves Hastalığı ve Addison Hastalığı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [179, 180]. Tip 1 diyabette, annede vitamin D eksikliği sonucu, anne karnında pankreatik beta hücrelerine karşı otoimmünite geliştiği gösterilmiştir [181].

Birçok çalışmada düşük vitamin D seviyeleri ile tüberküloz enfeksiyonuna yatkınlık ve hastalığın ilerlemesi arasında güçlü ilişki saptanmıştır [182, 183].

D vitamini eksikliğinin otitis media, üst solunum yolu enfeksiyonları ve influenza enfeksiyonu için de risk oluşturduğu bildirilmiştir [12].

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin hem antiproliferatif etkiyle hem de hücrelerin differansiyasyonunu düzenleyerek kansere karşı koruyucu etkisi gösterdiği öne sürülmektedir. Vitamin D aynı zamanda tümörün yayılımını kolaylaştıran telomeraz ekspresyonunu, apoptozisi ve anjiyogenezi inhibe etmektedir [184]. Ayrıca vitamin D, DNA'yı tamir eden genlerle, genomun bütünlüğünü sağlayan genlerin ekspresyonunu uyarmaktadır [185]. Bazı çalışmalarda kolon, meme, over ve prostat kanserleri vitamin D eksikliği ile ilişkili bulunmuştur [186-188].

Vitamin D eksikliğinde, kardiyovasküler olaylarda da artış görülmüştür. Bir çalışmada 25(OH)D düzeyleri 15 ng/mL'den düşük olanlarda, >30 ng/ mL olanlara göre miyokard infarktüsü (MI) riskinin arttığı bulunmuştur [189].

Yapılan çalışmalarda VDR'lerin romatoid artrit hastalarının romatoid lezyonlarında, endotelial hücre, fibroblast, makrofaj ve lenfositlerde bulunduğu, ancak sağlıklı insanlarda sinoviyada bulunmadığı ve D vitamini eksikliği olan sistemik lupus eritematozus hastalarında serum IFN- α aktivitesinin yüksek olduğu gösterilmiştir [190].

Düşük 25(OH)D vitamini düzeylerinin alzheimer, demans, parkinson, multipl skleroz, şizofreni, mevsimsel affektif bozukluk ve depresyon gibi pek çok nörodejeneratif ve psikiyatrik hastalıkla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [191-193].

D vitamini, monosit ve makrofajların kemotaktik ve fagositik özelliklerini ve antimikrobiyal özellikleri artırır. D vitamini eksikliğinde özellikle diyafragma ve interkostal kaslardaki kas gücünde azalmaya bağlı solunum yolu sekresyonlarının atılımının azalır ve enfeksiyona yatkınlık oluşur. 1,25(OH)₂D vitamini katelisin başta olmak üzere antimikrobiyal peptitlerin yapımını artırarak solunum sistemi enfeksiyonlarına karşı koruyucu etki oluşturur. D vitamini bu yolla tüberküloza karşı da etkili olmaktadır. Son yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliğinin sadece tüberküloz için değil, otitis media ve üst solunum yolu enfeksiyonları için de risk oluşturduğu bildirilmiştir. Kistik fibrozisli hastalarda D vitamini düzeyleri doğal immün yanıt, akciğer fonksiyonları ve kardiyovasküler sistem üzerine etkili bulunmuştur [194].

2.2.2.3. D vitamini ve astım

Vitamin D ile astım gelişimi arasındaki ilişki hala araştırılmaktadır. Düşük vitamin D düzeyinin solunum yolu enfeksiyonlarını artırarak astım alevlenmelerine neden olduğu bilinmektedir [195].

Bir çalışmada vitamin D serum düzeyinin total Ig E ve eozinofil sayısı ile ters ilişkili olduğu tespit edilmiştir, ayrıca vitamin D düzeyleri yüksek olan hastaların son bir yılda daha nadir hastane yatışı olduğu da gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada vitamin D düzeyi yüksekliği ile antiinflamatuvar tedavi ihtiyacında azalma arasında ilişki gösterilmiştir [196].

Vitamin D'nin insan hava yolu düz kas hücrelerinin kemokin ekspresyonunu değiştirdiği ve ek olarak steroid rezistans geninin ekspresyonunu inhibe ettiği öne sürülmüştür [197].

Artmış vitamin D serum konsantrasyonları ile in vitro glukokortikoid-induced mitogen aktive protein kinaz (MPK) 1 fosfataz ekspresyonu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Bu çalışmada vitamin D takviyesi ile astım hastalarındaki glukokortikoid cevabının arttırılabileceği öne sürülmüştür [198].

2.2.2.4. D vitamini ve obezite

Obezite ve D vitamini eksikliği günümüzde sık görülen sağlık problemleridir. Birçok çalışmada obezite saptanan kişilerde serum 25(OH)D vitamini düzeyi düşük bulunmuştur ve bu da obezlerde D vitamini eksikliğinin sağlıklı bireylerden daha sık görüldüğünü düşündürmüştür. Vitamin D yağda eriyen bir vitamin olduğu için obez bireylerde yağ dokusunda tutulup dolaşımda azalmış olabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca obez bireylerin ev dışı ortama daha az çıkmalarının, besin değeri düşük ancak kalori içeriği yüksek gıdalar ile beslenmelerinin de obezlerde daha sık rastlanan D vitamini düşüklüğü ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. D vitamini eksikliğine bağlı PTH artışı ile obezite arasında pozitif bir ilişki vardır. PTH 1 α hidroksilaz enzimini aktive ederek, 1,25(OH)₂D vitamini sentezini ve hücre içine kalsiyum girişini artırır bununla birlikte kas hücrelerinde lipid oksidasyonunu da baskılar. Kalsiyumdan zengin diyet ekzojen obezitenin gelişmesini yavaşlatır [199, 200].

2.2.2.5. D vitamini eksikliği

Vitamin D durumunu değerlendirmek için serum 25(OH)D vitamini düzeyi ölçülmelidir. Serum 25(OH)D vitamin düzeyi:

- >30 ng/ml (75 nmol/L) durumunda yeterli vitamin D düzeyi,
- 20-30 ng/ml (50-75 nmol/L) vitamin D yetersizliği,
- <20 ng/ml (50 nmol/L) vitamin D eksikliği,
- <10 ng/ml (25 nmol/L) ciddi vitamin D eksikliği kabul edilir [17].

Deride vitamin D sentezi kuzey enlemlerde ve yaşla birlikte azalmaktadır [201, 202]. Vitamin D eksikliği nedenleri Çizelge 2.7.'de özetlenmiştir.

Çizelge 2.7. Vitamin D eksikliği nedenleri

Yetersiz alım veya emilim
<ul style="list-style-type: none">➤ Besinlerle yetersiz alım➤ Yetersiz güneş ışığı maruziyeti (kuzey enlemler, hava kirliliği, koyu cilt, güneş koruyucu kullanımı, kapalı giyim tarzı...)➤ Yağ malabsorbsiyonu➤ Gastrektomi➤ İnce barsak hastalıkları (Çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalıkları...)➤ Pankreas yetersizliği
Defektli 25-hidroksilasyon
<ul style="list-style-type: none">➤ Kronik karaciğer hastalıkları (siroz...)
Vitamin D'nin inaktif metabolitlere artmış yıkımı
<ul style="list-style-type: none">➤ Antikonvülzanlar (fenitoin, fenobarbital)➤ Antifungal ilaçlar (ketokonazol)➤ Antitüberküloz ilaçlar (rifampisin, izoniazid)➤ Anti-retroviral ilaçlar➤ Glukokortikoidler
Vitamin D bağlayan protein kaybı
<ul style="list-style-type: none">➤ Nefrotik sendrom
Defektli 1-alfa 25- hidroksilasyon
<ul style="list-style-type: none">➤ Hipoparatiroidi➤ Renal yetmezlik➤ 1-alfa hidroksilaz eksikliği (vitamin D-bağımlı rikets tip 1)
Aktif vitamin D (kalsitriol)'ye hedef organ cevapsızlığı (vitamin D rezistansı)
<ul style="list-style-type: none">➤ Herediter vitamin D bağımlı rikets (vitamin D bağımlı rikets tip 2)

Vitamin D durumu, serum 25(OH)D düzeyi ölçümü ile değerlendirilir. 25(OH)D'nin yarı ömrü 2-3 haftadır. 1,25(OH)₂D'nin yarı ömrünün 4 saat gibi kısa olması, kan konsantrasyonunun çok düşük olması nedeniyle vitamin D durumu hakkında çok iyi bilgi vermemektedir. Bu nedenle, vitamin D eksikliği tanısında kullanılması önerilmemektedir. Kronik böbrek yetmezliği, kalıtsal fosfat kaybettiren hastalıklar, onkojenik osteomalazi, vitamin D dirençli raşitizm gibi durumlarda vitamin D eksikliğinin etiyolojik tanısı yönünden ve granüloamatöz hastalıklarda 1,25(OH)₂D'nin ölçümünün yapılması önerilir [203-205].

2.2.3. D Vitamini Eksikliğinin Önlenmesi ve Tedavisi

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) tarafından vitamin D eksikliğinin önlenmesi için önerilen günlük vitamin D dozları Çizelge 2.8’de verilmiştir [206-208].

Çizelge 2.8. Günlük önerilen D vitamini dozları, IU (μg)

	Tahmini Ortalama Gereksinim	Önerilen Diyetle Alım	Tolere Edilebilir Üst Sınır
19-30 yaş	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
Gebelik 19-30 yaş	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
Laktasyon* 19-30 yaş	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
31-50 yaş	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
Gebelik 31-50 yaş	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
Laktasyon* 31-50 yaş	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
51-70 yaş	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
>70 yaş	400 (10)	800 (20)	4000 (100)

*Eğer yenidoğan 400 IU/gün almıyor ise anne gereksinimi: 4000- 6000 IU

Tedavide hedef, serum 25(OH)D düzeyini 30-50 ng/ml seviyesinde tutmaktır. Tedavide vitamin D2 ve D3 formları kullanılabilir, ancak daha etkin bir tedavi ve standardizasyonu sağlamak için D3 formu tercih edilmelidir [209].

Vitamin D eksikliği olanlara (<10-20 ng/ml) 50000 IU/hafta, 6-8 hafta süre ile vitamin D verilmeli ve serum 25(OH)D düzeyinin 30 ng/ml ve üzerine çıkarılması hedeflenmelidir. Hedefe ulaşıldıktan sonra, günlük idame dozu ile devam edilmelidir. Hedeflenen serum düzeyine ulaşılmadığı durumlarda, vitamin D tedavisine 50000 IU/hafta, 3-6 hafta süre ile devam edilmelidir [202, 210].

2.3. Obezite

2.3.1. Tanım

Obezite, basit bir ifade ile vücutta aşırı yağ birikimidir. Ortalama vücut ağırlığına sahip erkeklerde vücut yağı %15-20, kadınlarda ise %25-30 arasındadır.

Dünya Sağlık Örgütü, fazla kiloluluk ve obezite tanımını vücut kitle indeksine ($VKİ = \text{Ağırlık [kg]} / \text{Boy [m}^2\text{]}$) dayanarak yapmaktadır.

Buna göre;

- Fazla kiloluluk: VKİ = 25,0-29,9 kg/m² ve
- Obezite: VKİ ≥30 kg/m² olarak kabul edilmektedir.

Obezite, eskiden gelişmiş ülkelerin sorunu olarak düşünülürken, gelişmekte olan ülkelerde de gelir düzeylerinin artması, batılı yaşama geçiş ve kırsaldan kente göç olgusu ile birlikte artmıştır. Sonuçta obezite prevalansı, dünyada Doğu-Batı veya zengin-yoksul toplum ayırımı olmadan giderek artmaktadır. Önlenebilir ölümlerin sigaradan sonra gelen ikinci önemli nedeni obezitedir [211]. Yetişkinlerde vücut kitle indeksine göre zayıflık, fazla kiloluluk ve obezite sınıflaması Çizelge 2.9'da gösterilmiştir [212].

Çizelge 2.9. Yetişkinlerde vücut kitle indeksine göre uluslararası zayıflık, fazla kiloluluk ve obezitenin sınıflandırılması

		VKİ (kg/m ²)
Zayıf <18,5	Aşırı düzeyde zayıf	<16
	Orta düzeyde zayıf	16-16,99
	Hafif düzeyde zayıf	17-18,49
Normal		18,5-24,99
Fazla kilolu (Pre-obez)		25-29,99
Obez ≥30	Obez 1. derece	30-34,99
	Obez 2. derece	35-39,99
	Obez 3. derece	≥40

2.3.2. Epidemiyoloji

Obezitenin dünyada yaygınlığının giderek artması nedeniyle DSÖ 1990'larda bu konuya yönelik yeni stratejiler geliştirmeye başlamıştır. Dünya çapında 1995 yılında yaklaşık 200 milyon yetişkin obez ve 18 milyon beş yaş altı fazla kilolu birey olduğu saptanmıştır. 2000 yılında ise yetişkin obez birey sayısı 300 milyonu aşmıştır. Obezite ile ilişkili sağlık problemlerine sahip birey sayısı ise 115 milyonun üzerindedir [213].

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu "Kronik Hastalıklar, Yaşlı Sağlığı ve Özürlüler Daire Başkanlığı" tarafından 2011 yılında Türkiye genelinde 15 yaş ve üzeri nüfusta yapılan "Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması-TKrHRF" sonuçlarında VKİ'ye göre obezite sıklığı erkeklerde %15,3 kadınlarda %29,25 olarak saptanmıştır. 20 yaş üzeri erkeklerde ise bu oran %17,9 kadınlarda %34 saptanmıştır. Bu çalışmaya göre erkek ve kadınların 35 yaş üstü grubunun yarısından fazlası fazla kilolu veya obez çıkmıştır [214].

DSÖ tarafından Asya, Afrika ve Avrupa'nın 6 farklı bölgesinde obezite prevalansını belirlemek amacıyla yapılan ve 12 sene süren MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) çalışmasında prevalansın 10 senede %10-30 oranında arttığı saptanmıştır [215].

Ülkemizde 1997-98 yılları arasında 540 merkezde gerçekleştirilen, 20 yaş ve üzeri 24788 kişinin katıldığı Turkish Diabetes Epidemiology Study 1 (TURDEP I) çalışmasında; obezite prevalansının kadınlarda %29, erkeklerde %13, genelde %22 seviyesinde olduğu saptanmıştır. Yaş dağılımına bakıldığında obezite sıklığının 30'lu yaşların ortalarında yükseldiği, 45-65 yaşları arasında en yüksek değere ulaştığı görülmüştür. Obezite prevalansı kentsel bölgede %23,8 iken kırsal bölgede %19,6 olarak saptanmıştır [216].

TURDEP I çalışmasından sonra, aynı merkezlerde 26500 erişkin ile yapılan TURDEP II çalışmasında, erkeklerde obezite sıklığı %27, kadınlarda %44 ve genel toplumda ise %35 olarak bulunmuştur. Cinsiyet ve yaş grubu dağılımlarına göre bakıldığında, erişkin bireylerde obezite prevalansı 1998 yılında %22,3 iken %40 artarak 2010 yılında %31,2'ye ulaştığı görülmüştür. Buna göre son 12 yılda erkeklerde obezitenin %107, kadınlarda ise %34 oranında arttığı saptanmıştır [217].

2.3.3. Eşlik Eden Sağlık Sorunları

Obezitenin çeşitli hastalıklarla ilişkisi olup, morbidite ve mortaliteyi de artırıcı etkisi mevcuttur. Obezitenin vücutta etkilemediği sistem yoktur. Endokrin sistem, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, gastrointestinal sistem, deri, genitoüriner sistem, kas-iskelet sistemi ve psikososyal durum farklı oranlarda bu hastalıktan etkilenir. Tip 2 diyabet, osteoartrit, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, safra taşları, kanser (kadında meme, over ve endometrium, erkekte kolon ve prostat ca), gut, inme ve depresyon gibi çeşitli hastalıklara yol açar. ABD'de bir yılda yaklaşık 300.000 kişi obezite ile ilişkili hastalıklardan ölmektedir [218].

Obezitede meydana gelen değişiklikler basitçe iki grupta toplanabilir: yağ doku kitlesindeki artış ve artmış yağ dokusu hücrelerinden patojen ürünlerin (adipokinlerin) salınımındaki artış. Obezite patogenezinin bu şekilde sınıflandırılması, obezite komplikasyonlarının daha iyi anlaşılmasını sağlamaktadır.

➤ Yağ dokusu kitlesinin artışına bağlı gelişen sorunlar:

Obezitenin kişide neden olduğu “sosyal ve psikolojik sorunlar”, artmış parafarengial yağ depolanmasına bağlı gelişen “obstruktif uyku apnesi sendromu” ve artmış yağ dokusunun eklemlerde yırtıklara neden olması sonucu gelişen “osteoartritler”dir.

- Yağ hücrelerinin metabolik ve salgılarının sonucu gelişen sorunlar:

Bu komplikasyonlara, genişlemiş yağ hücrelerinden salınan ve yağ dokusundan uzakta etki gösteren ürünler (adipokinler) neden olur. En genel örneği insülin rezistansıdır. İnsülin rezistansı pankreas beta hücrelerinin işlev kapasitesini aşmaya başlayınca tip 2 diyabet ortaya çıkar. Yağ dokusundan artmış sitokin salınımı, özellikle de IL-6, düşük dereceli inflamatuvar süreci başlatabilir. Artmış plazminojen aktivatör inhibitör-1 salınımı, tromboza ve prokoagülan durumlara yatkınlık yaratır. Buna eşlik eden endotel işlev bozukluğu da kardiyovasküler hastalık ve hipertansiyon için zemin hazırlar. Büyümüş stromal kitleden salınan östrojen, meme kanseri için risk oluşturur. Artmış sitokin salınımı diğer kanser gelişimlerinde rol oynayabilir [211].

2.3.4. Obezite ve Solunum Sistemi

Obezitenin solunum sistemi üzerine etkileri, yıllardır bulgu vermeyen sorunlardan ağır semptomatik durumlara kadar farklı boyutlarda görülebilir. Toraks ve abdomende cilt altı yağ dokusundaki artış, solunum kompliyansı ve solunum kas fonksiyonlarının azalmasına neden olur [219].

Obezite, solunum mekaniği, rezistans, solunum kas fonksiyonları, akciğer volümleri, solunum kontrolü ve gaz değişimi üzerine istenmeyen etkileri sonucu solunum fonksiyonlarını etkiler, egzersiz kapasitesini azaltır [220].

Obezitede görülen pulmoner fonksiyon değişiklikleri; kompliyans, ERV (Ekspiratuar Yedek Volüm), FRC (Fonksiyonel Rezidüel Kapasite), VC (Vital Kapasite), TLC (Total Akciğer Kapasitesi) ve FEV'de azalma, hava yolu direncinde artma, spirometrede restriktif patern, ventilasyon-perfüzyon defekti (PaO_2 'de azalma), eğer uykuda hipovekilasyon varsa PCO_2 'de artma ve küçük tidal volümü gösteren bir bulgu olan sığ ve yüzeysel nefes almadır [221].

Obezite ile en sık birliktelik gösteren solunum sistemi problemi uyku apnesidir. En belirgin uyku apne risk artışı obez orta yaş erişkinlerde görülmektedir. Obez bireylerde akciğer kapasitesinde azalma ve hava yolu basıncında artma meydana gelebilir. Hava yolu çevresinde yağ birikimi ve kasların etkinliğini azaltma yoluyla üst solunum yolunun kapanma eğilimini arttırır [222].

Obezite Hipovekilasyon Sendromu (OHS) etiyojisi çok faktörlüdür. En önemli faktörler; obeziteye bağlı artmış üst hava yolu yüklenmesi ve akciğer volümlerinde azalma, hava akımı limitasyonu, kemoreseptör fonksiyonunda zayıflık ve alkol tüketimine bağlı üst hava yolu tonusu ve asfiksiye uyanma yanıtının azalması olarak sayılabilir. Obez bireylerde düzensiz solunum ve apne periyodlarının sıklığı arttıkça solunum mekaniklerine etkisi de

artar ve bu durum ciddi hipoksi ile birlikte aritmiler ve kardiyak disfonksiyon ile sonuçlanır [223].

2.3.5. Obezite Tedavisi

Obezite tedavisinde amaç, obeziteye ilişkin morbidite ve mortalite risklerini azaltmak, bireye yeterli ve dengeli beslenme alışkanlığı kazandırmak ve yaşam kalitesini yükseltmektir. Obezite tedavisinde, vücut ağırlığının 6 aylık dönemde %10 azalması, obezitenin yol açtığı sağlık sorunlarının önlenmesinde önemli yarar sağlamaktadır. Oluştuktan sonra, tam düzelme nadirdir, verilen kilonun hızla geri alınmasıyla sıklıkla karşılaşmaktadır. Kilo veren kişilerin ancak %5'i ulaştıkları kiloyu koruyabilmekte, büyük bir çoğunluğu ise tekrar kilo almaktadır [211].

Obezite tedavisinin merkezinde ve her basamağında davranış değişikliği yer almalı, tedavi multidisipliner olmalı ve kombinasyon tedavisi uygulanmalıdır [224].

2.3.5.1. Diyet

Diyet tedavisinde kişiye özel bir beslenme düzeni oluşturulmalıdır. Kilo verme programının en önemli parçasının diyet tedavisine bağlılık ve uyum olduğu unutulmamalıdır. Önerilen diyet programı vitamin, mineral, elektrolit kaybına neden olmamalı, enerji ihtiyacı bireyin bazal metabolizma hızından fazla ve haftada 0,5-1,0 kg ağırlık kaybı olacak şekilde hesaplanarak bireyin enerji alımı azaltılmalıdır. Hedef kiloya ulaştıktan sonra ağırlığın korunması ve kontrolünün sağlanması da son derece önemlidir [224].

2.3.5.2. Egzersiz

Obezitenin en iyi bilinen nedeni fiziksel aktivite yetersizliğidir. Egzersiz, kilo kaybını sağlamada ve ideal kilonun sürdürülmesinde önerilen bir tedavi yöntemidir. Ancak obezite tedavisine ilişkin literatür incelendiğinde kilo kaybı sağlamada diyetle göre daha az etkin olduğu görülmektedir. Egzersiz diyet ile birleştirildiğinde yağsız doku kitlesini koruyarak yağ kaybını arttırmaktadır. Egzersiz, kilo verilmesinden ziyade kilo kaybının sürekliliğini sağlamaktadır [225].

Egzersiz tipi olarak sedanter bireylerde yürüyüş ile başlanmalı; daha sonra orta şiddette koşu, tempolu şekilde yürüyüş, bisiklet, yüzme gibi aerobik egzersizlerle sürdürülmelidir. Yürüme mesafesindeki yerlere ulaşmak için taşıt kullanılmaması, asansör yerine merdiven kullanılması, otobüsten bir durak önce inilmesi ve arabanın mümkün olduğunca uzaklara park edilmesi yararlı olabilir. Fiziksel aktiviteden yarar görmek için hedef kalp hızına ulaşılması gereklidir. Yağ dokusu kaybı olabilmesi için en az iki veya üç ay devam edecek bir egzersiz programı gereklidir. Fiziksel aktivite ayrıca kilo verdirici

etkisinden bağımsız olarak kardiyometabolik ve kardiyovasküler faktörlerde de iyileşme sağlar [224].

2.3.5.3. Sosyal, psikolojik destek ve davranış değişikliği

Hastalar, kalıcı bir tedavi için obezite ve risk faktörleri konusunda eğitilmeli aynı zamanda kilo verme ile davranış ve yaşam tarzı değişikliğini hedeflemeleri sağlanmalıdır. Kilo vermek için istekli olan hastalara tedavi yöntemi, görüşme sıklığı ve hedefler hakkında danışmanlık verilmelidir [226].

Obeziteye davranışsal yaklaşım konusunda; vücut ağırlığına bağlı olan yeme ve egzersiz davranışların değiştirilebilmesi ve çevresel etmenler ile alışkanlıkların modifiye edilmesiyle davranışların değiştirilebilmesi olmak üzere iki varsayım vardır. Bu faktörler göz önüne alındığında davranış tedavisinde obeziteye neden olan davranışları belirlemek, davranışları kontrol eden uyaranların değiştirilmesi ve yeni davranışların güçlendirilmesi olmak üzere üç ana bileşen vardır [227].

2.3.5.4. Farmakolojik tedavi

İlaç tedavisine bireyin $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ise ya da $VKİ \geq 27 \text{ kg/m}^2$ iken ve beraberinde metabolik bir bozukluğu veya iki risk faktörü varlığı mevcutsa başlanmalıdır. Ancak ilaç tedavisi egzersiz ve diyetle kombine edilmelidir [224]. Orlistat, metformin, sibutramin, fentermin, fluoksetin, bupropion, lorcaserin ve fentermin/topiramet kombinasyonu obezite tedavisinde kullanılan ilaçlardır [224, 228]. Cetilistat, bupropion/naltrexone kombinasyonu, salsalate, tensofesine ise henüz onay almamış ve üzerinde yapılan çalışmaların devam ettiği obezite tedavisinde kullanılabilecek yeni ilaçlardır [228].

2.3.5.5. Cerrahi tedavi

Cerrahi tedavi düşünülmesi için obezitenin en az 3 senedir olması, diyet ve ilaç tedavisine rağmen en az 1 yıldır kilo verilememesi, obeziteye neden olabilecek bir hormonal aksaklık bulunmaması gerekmektedir. 18-60 yaş arasında, $VKİ > 40 \text{ kg/m}^2$ veya $VKİ 30-40 \text{ kg/m}^2$ olup beraberinde eşlik eden obezite ile ilişkili bir hastalık olması durumunda cerrahi tedavi önerilmelidir. Ayrıca, cerrahi tedavi planlanan obez bireylerin ilaç ve alkol bağımlısı olmaması, psikolojik açıdan hazır olması, altta yatan ciddi bir psikiyatrik hastalığının olmaması gereklidir [224].

Obezitede cerrahi tedavi yaklaşımları temelde ikiye ayrılır:

- Engelleyici (kısıtlayıcı, restriktif) girişimler: ayarlanabilir mide bandı, gastroplastiler (vertikal veya horizontal bant), tüp mide (sleeve gastrektomi)
- Emilim bozucu (malabsorbantif) girişimler: biliyopankreatik diversiyon ve/veya duodenal switch, gastrik by-pass (roux-n-y, mini by-pass) [229].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya Aralık 2016- Şubat 2017 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Astım Polikliniğine başvuran, GINA rehberi kriterlerine uygun olarak daha önce astım tanısı almış, rutin kontrol için gelen 60 birey hasta grubu olarak, Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvurmuş ve SFT yaptırmış sağlıklı 35 birey de kontrol grubu olarak alındı. Çalışma için Kocaeli Üniversitesi Etik Kurulundan onay alındı (KÜ GOKAEK 2016/20.4). Çalışmaya alınmasına karar verilen hastalara çalışma sırasında yapılması gereken işlemleri anlatan bilgilendirme formu okutuldu ve yazılı onamları alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Astım hastaları için;

- 18 yaş üzeri hastalar
- Astım tanısı konmuş hastalar
- Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar

Sağlıklı gönüllüler için;

- 18 yaş üzeri hastalar
- Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde SFT yaptırmış sağlıklı bireyler
- Çalışmaya katılmayı kabul edenler

Çalışma dışı bırakılma kriterleri

Astım hastaları ve sağlıklı gönüllüler için;

- Hamile ya da laktasyon döneminde olan hastalar
- 18 yaş altı hastalar
- Alkol veya ilaç bağımlılığı olan hastalar
- Kronik bronşit, amfizem, bronşektazi, kanser, otoimmün hastalık, kontrolsüz diyabet, kontrolsüz hipertansiyon veya kontrolsüz gastroözefageal reflü teşhisi olan hastalar
- Malabsorbsiyon öyküsü olan veya diyetle olan hastalar
- Son dört hafta içinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren hastalar
- Daha önce D vitamini replasmanı alan hastalar
- Türkçe konuşamayan hastalar
- Mahkumlar
- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar

3.2. Çalışma Planı ve Kullanılan Yöntemler

D vitamini düzeyinin mevsimsel değişiklik gösterebilmesinden dolayı kış mevsiminde (01 Aralık 2016- 28 Şubat 2017 tarihleri arasında) ve her gün iki ya da üç katılımcı olacak şekilde 60 astım hastası ve 35 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 95 kişi çalışmaya dahil edildi. Sağlıklı gönüllü sayısının astım hasta sayısından daha az olmasının nedeni ise çalışmaya katılmayı kabul eden ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan kişi sayısının kış ayları bitimine kadar 35’de kalmasındandır.

Çalışmaya katılan kişilerin cinsiyeti, yaş, boy- kilo, vücut kitle indeksleri [kilo (kg)/ boy uzunluğunun karesi (m²)] kaydedildi. Solunum sistemi muayeneleri yapıldı. Kanda 25 hidroksi D vitamini ile D vit düzeyini etkileyebilecek kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalen fosfataz (ALP) ve parathormon düzeylerine bakıldı. Hasta başvuru kartı ve astım kontrol testi formları dolduruldu. Hasta başvuru kartında, başvuru tarihi, doğum yılı, oturulan şehir, medeni hal, eğitim durumu, astım tanı yılı, varsa ek hastalıklar, üst solunum yolu hastalık varlığı, kullanılan ilaçlar, ailede öyküsü, sigara öyküsü, pasif içicilik, meslek ve işyeri öyküsü, menapoz öyküsü, güneşe ne kadar maruz kaldığının göstergesi olduğu düşünülerek türban kullanımı, evdeki ısıtma sistemi, evde hayvan besleyip beslemediğine dair sorular mevcuttu. Sigara öyküsü sigara içme yoğunluğu [günde içilen sigara miktarı (paket) × sigara içme süresi (yıl)] hesaplanarak not edildi ve muayene bulguları yazıldı. Astım polikliniğinde yaptırmış oldukları solunum fonksiyon testinin sonuçları başvuru kartına eklendi (Başvuru kartı örneği Ek-1). Astım kontrol testinde son 4 haftada; astımın iş, okul veya evde yapmak istediklerini ne kadar etkilediği ne sıklıkta nefes darlığı hissettiği, astım nedeniyle kaç gece veya sabah normal kalkış vaktinden önce uyandığı, rahatlatıcı inhaler ya da nebül ilaçlarını kaç kez kullandığı ve astım kontrolünü nasıl değerlendirdiği sorgulandı (Astım kontrol testi örneği Ek-2). Hastalar, AKT puanı 19 ve altında ise kontrolsüz, 20 ve üzerinde ise kontrol altında olarak sınıflandırıldı. Hastaların astım tedavileri ile ilgili değişiklik yapılmayarak rutin takiplerine devam etmeleri sağlandı.

D vitamini 30 ng/ml üzeri normal, 30 ng/ml altında olanlar düşük (20-30 ng/ml: D vitamini yetersizliği, <20 ng/ml: D vitamini eksikliği) kabul edildi. Çalışmaya katılan tüm katılımcılardan D vitamini seviyesi düşük çıkan hastalar Endokrinoloji Polikliniğine yönlendirildi. Hastalara Endokrinoloji Polikliniğinde D vitamini replasmanı 50000 IU/hafta olacak şekilde kolekalsiferol oral damla ile günlük dozlara bölünerek verildi. İdamelerinin 1000 IU/gün olarak devam ettiği öğrenildi. Astım hastalarına 3 ay D vitamini replasmanı aldıktan sonraki kontrollerinde solunum fonksiyon testi ve astım kontrol testi tekrarlandı.

3.3. Çalışma Ölçümleri

Çalışmada, solunum fonksiyon testi, Koko Legend marka (Ferraris Med, Co, USA) portable solunum fonksiyon testi cihazı ile “American Thoracic Society” kriterlerine göre uygulandı. Test öncesinde her katılımcıya testin yapılışı anlatıldı. Günlük iki ya da en fazla üç katılımcı çalışmaya alındı. Katılımcılar 15 dakika dinlendirildikten sonra oturur pozisyonda en az 3 test yapıldı. Kabul edilebilir 3 manevranın (En iyi iki FVC ve FEV₁ ölçümü arasındaki farkın ≤ 200 mL olması) sağlanması için test en fazla 8 kez tekrarlandı. Buna rağmen geçerli manevra elde edilemediğinde ya da hasta yorulduğunda test sonlandırıldı. Solunum fonksiyon testinde FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, PEF parametreleri değerlendirildi. Spirometri günlük olarak 3-L şırınga ile kalibre edildi.

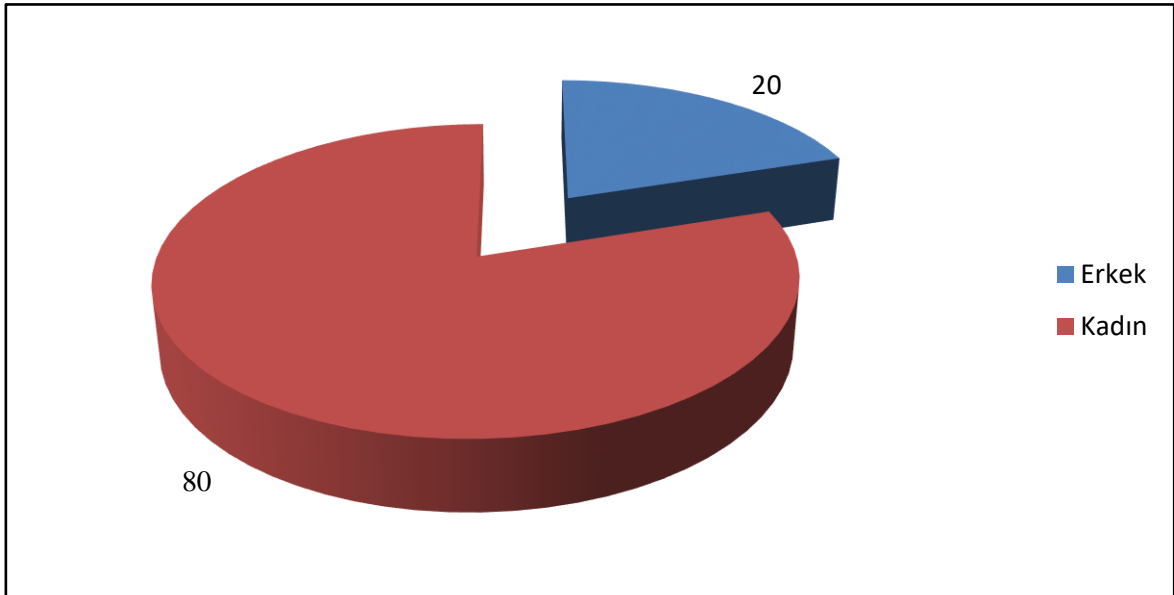
Alkalen fosfataz, Roche cobas c702 cihazında kolorimetrik yöntem; kalsiyum ve fosfor, Roche cobas c702 cihazında fotometrik yöntem; parathormon, Beckman Coulter Unicel DxI Access Immunoassay system cihazında kemilüminesans yöntem; 25 hidroksi D vitamini, İds immunodiagnostic systems cihazında kemilüminesans yöntem kullanılarak ölçüldü.

3.4. İstatistiksel analiz

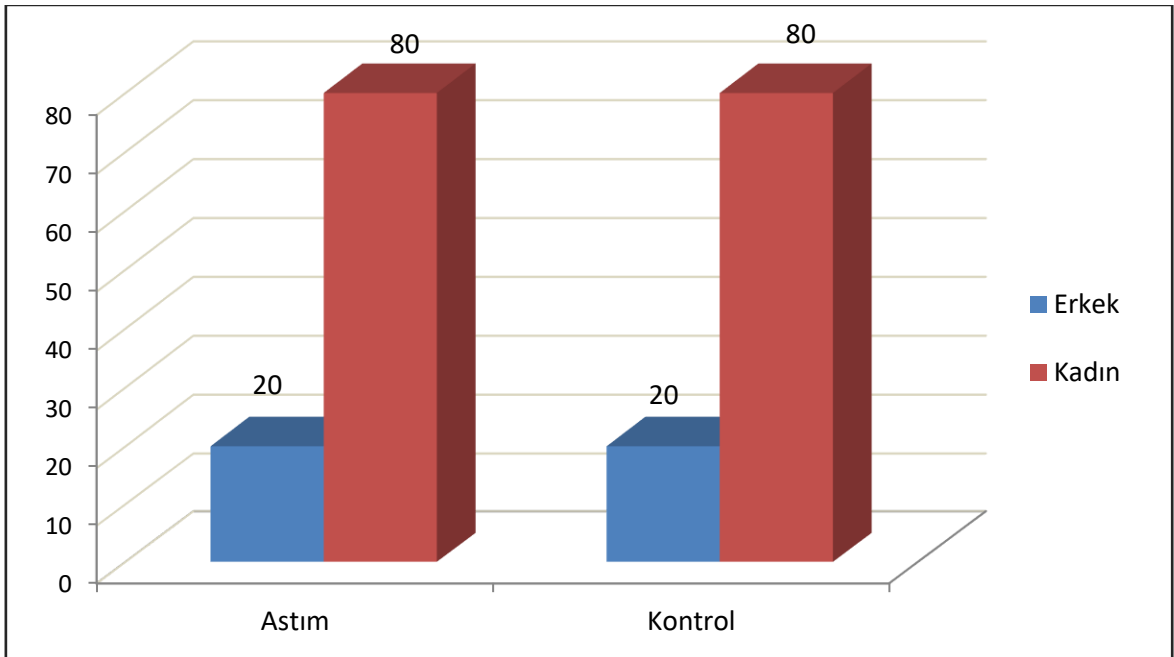
İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Çalışmanın gücünü/örnek hacmini belirlemek amacıyla G*Power version 3.1.9.2 (Kiel University, Kiel, Germany) paket programı kullanıldı. “Vitamin D deficiency and level of asthma control in women from North of Jordan: a case-control study (Samrah, S., et al. J Asthma, 2014;51(8): 832-8)” makalesine dayanılarak hesaplanan power analizinde $\sigma=0.05$, $\beta=0.20$ alınarak power=0.90 için n=53 olarak hesaplanmıştır [230]. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Nümerik değişkenler ortalama \pm standart sapma ve frekans (yüzdeler) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenlerde Student’s t test ile karşılaştırıldı. Ölçümler arası farklılık normal dağılıma sahip olan sürekli değişkenlerde bağımlı örneklerde t testi ile kategorik verilerde Astım kontrol testinin ilk değerlendirmesi ve son değerlendirmesi arasındaki farklılık McNemar Kikare testi ile değerlendirildi. Gruplar arası farklılıkları değerlendirmek amacı ile kategorik değişkenlerde Fisher’s Exact kikare testi, Yates’ kikare testi ve Monte Carlo kikare testi kullanıldı. $p<0.05$ iki yönlü testlerde istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya, Kocaeli Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında takip edilen 76'sı (%80) kadın, 19'u (%20) erkek olmak üzere toplam 95 olgu alındı (Çizim 4.1.). Katılımcıların 60'ı astım tanılı iken, 35'i sağlıklı gönüllü idi. Gruplara göre cinsiyet dağılımları benzerdi (Çizim 4.2.).



Çizim 4.1. Çalışmaya katılanların cinsiyet dağılımları, %



Çizim 4.2. Gruplara göre cinsiyet dağılımları, %

Çalışmaya katılan tüm olguların yaş ortalaması $54,9 \pm 12,9$ yıl (min: 26, max: 91) ve VKİ ortalaması $32,52 \pm 7,33$ (min:19,2, max:56,6) olarak bulundu. Yaşın ve VKİ'nin astımlı hastalar ve sağlıklı kontrol gruplarında benzer olduğu izlendi ($p=0,06$; $p=0,21$). Gruplara göre olguların yaş ve VKİ değerleri Çizelge 4.1'de gösterilmiştir.

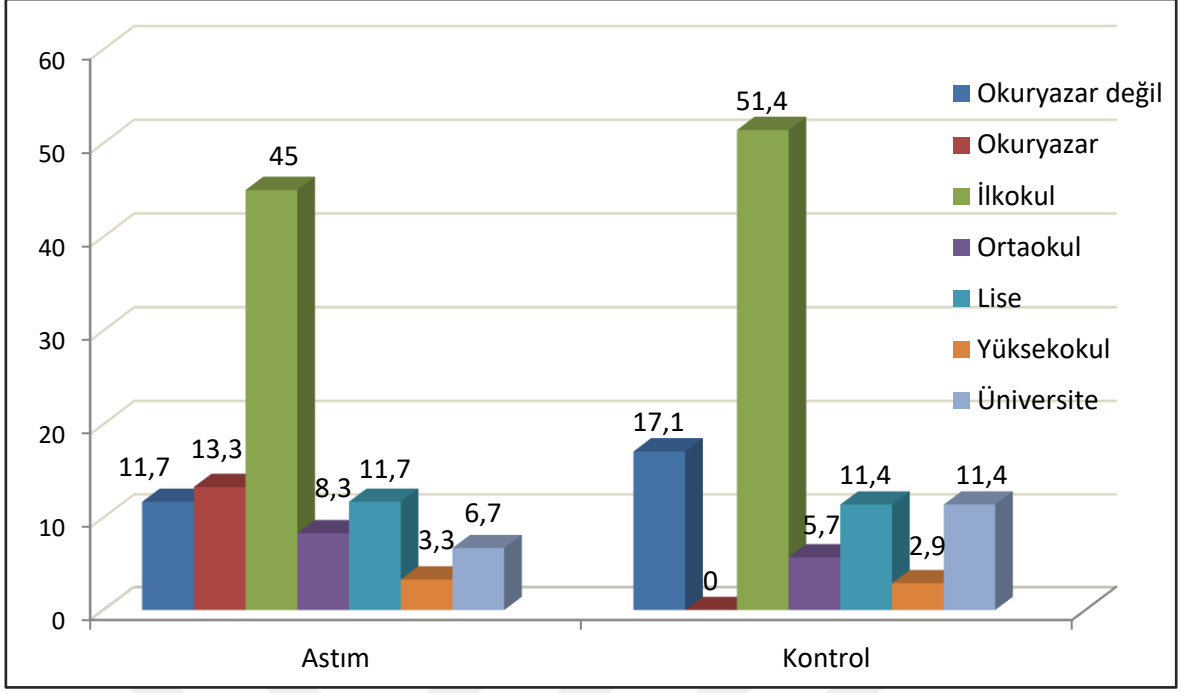
Çizelge 4.1. Grupların yaş ve VKİ değerleri

	Astım (n=60)	Kontrol (n=35)	P
Yaş, yıl	$56,7 \pm 12,5$	$51,7 \pm 13,04$	0,06
VKİ, kg/m²	$33,2 \pm 7,3$	$31,3 \pm 7,32$	0,21

Çalışmaya katılan tüm olguların %13,7'si okuma yazma bilmezken, %63,1'i ilköğretim, %23,2'si ise lise ve üzeri eğitim düzeyinde idi. Astım hastalarının %45'inde, kontrol grubunun %51,4'ünde eğitim ilköğretim seviyesinde idi. Gruplara göre eğitim seviyesi dağılımları Çizelge 4.2 ve Çizim 4.3'de gösterilmiştir.

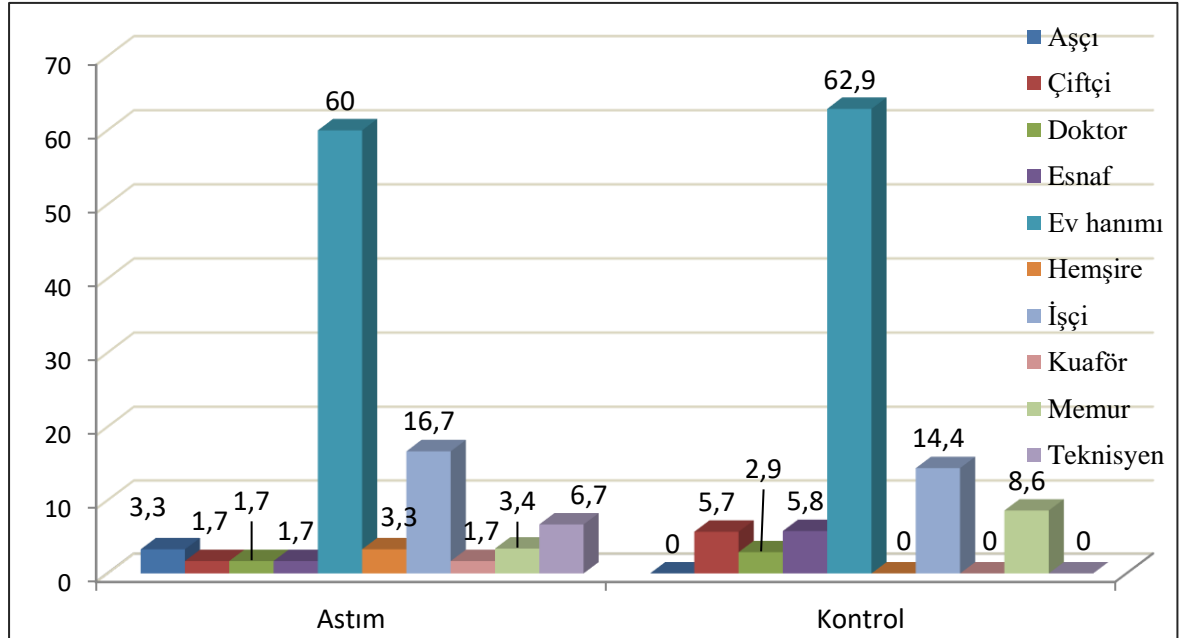
Çizelge 4.2. Gruplara göre eğitim seviyesinin değerlendirilmesi, n (%)

Eğitim seviyesi	Astım	Kontrol	Toplam
Okuryazar değil	7 (%11,7)	6 (%17,1)	13 (%13,7)
Okuryazar	8 (%13,3)	0	8 (%8,4)
İlkokul	27 (%45)	18 (%51,4)	45 (%47,4)
Ortaokul	5 (%8,3)	2 (%5,7)	7 (%7,4)
Lise	7 (%11,7)	4 (%11,4)	11 (%11,6)
Yüksekokul	2 (%3,3)	1 (%2,9)	3 (%3,1)
Üniversite	4 (%6,7)	4 (11,4)	8 (%8,4)



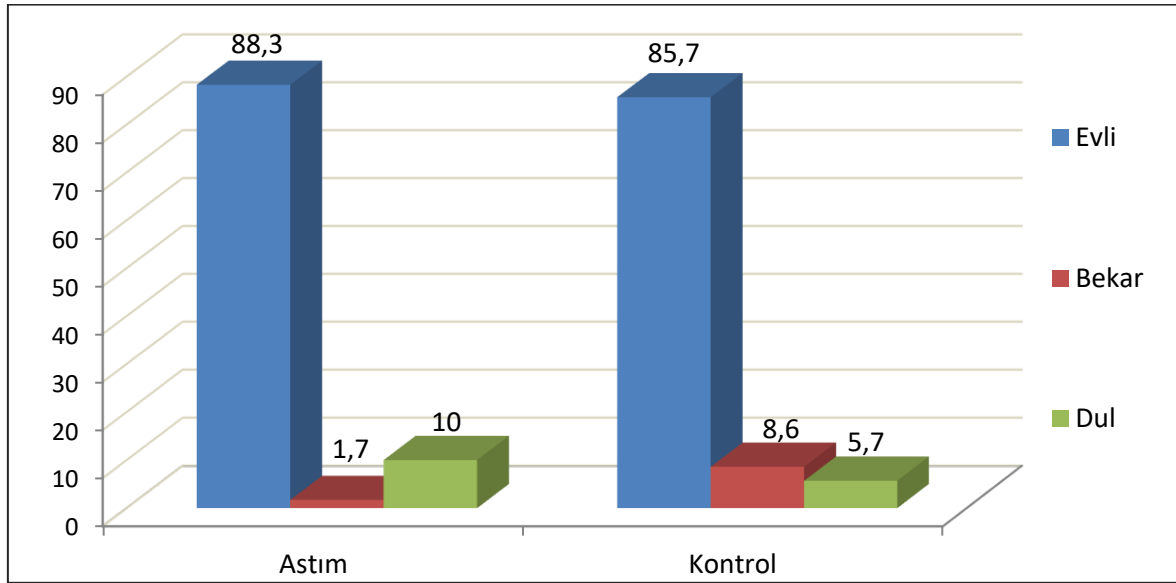
Çizim 4.3. Gruplara göre eğitim seviyelerinin dağılımı, %

Gruplara göre meslek dağılımına bakıldığında astım hastalarının %60'ı, kontrol grubunun %62,9'u ev hanımıydı. Her iki grupta da çalışan popülasyonda işçi sayısının daha yüksek olduğu görüldü. Gruplara göre meslek dağılımları Çizim 4.4'de gösterilmiştir.



Çizim 4.4. Gruplara göre meslek dağılımı, %

Medeni hal açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,21$) (Çizim 4.5).



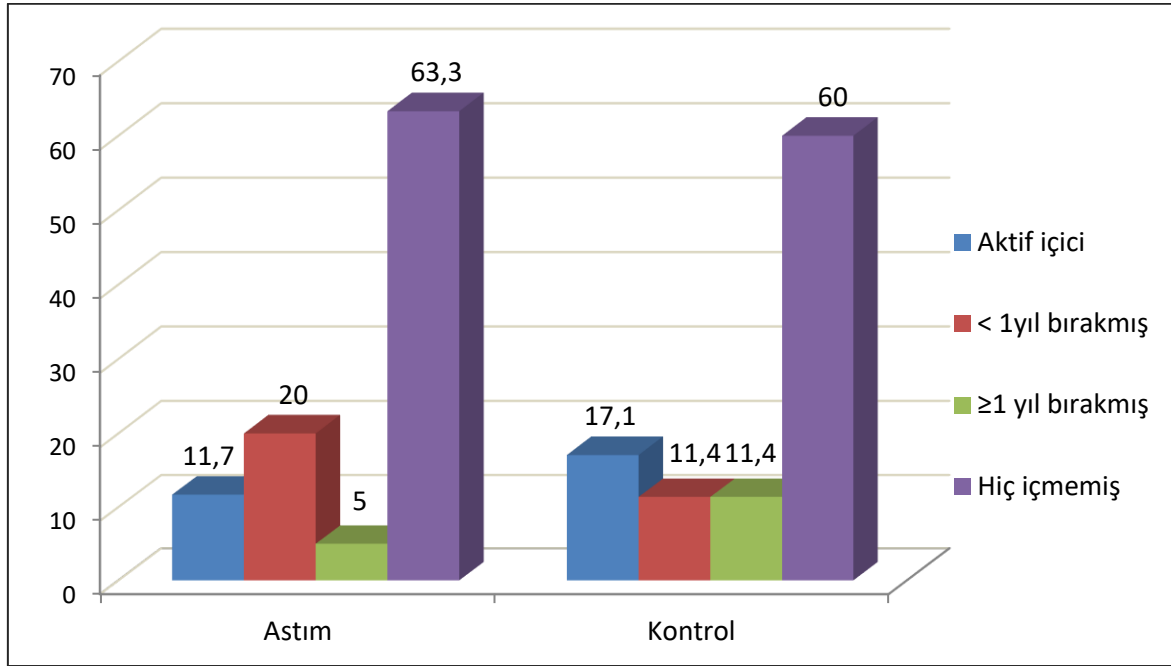
Çizim 4.5. Gruplara göre medeni hal, %

Astımlıların %3,3'ünde, kontrollerin %2,9'unda tüberküloz geçirme öyküsü mevcuttu. Grupların komorbidite dağılımlarına bakıldığında astımlı hastalarda özellikle koroner arter hastalığının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu izlenmekle birlikte fark anlamlı değildi ($p=0,06$). Diğer komorbiditeler açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3. Gruplardaki komorbidite dağılımları (n, %)

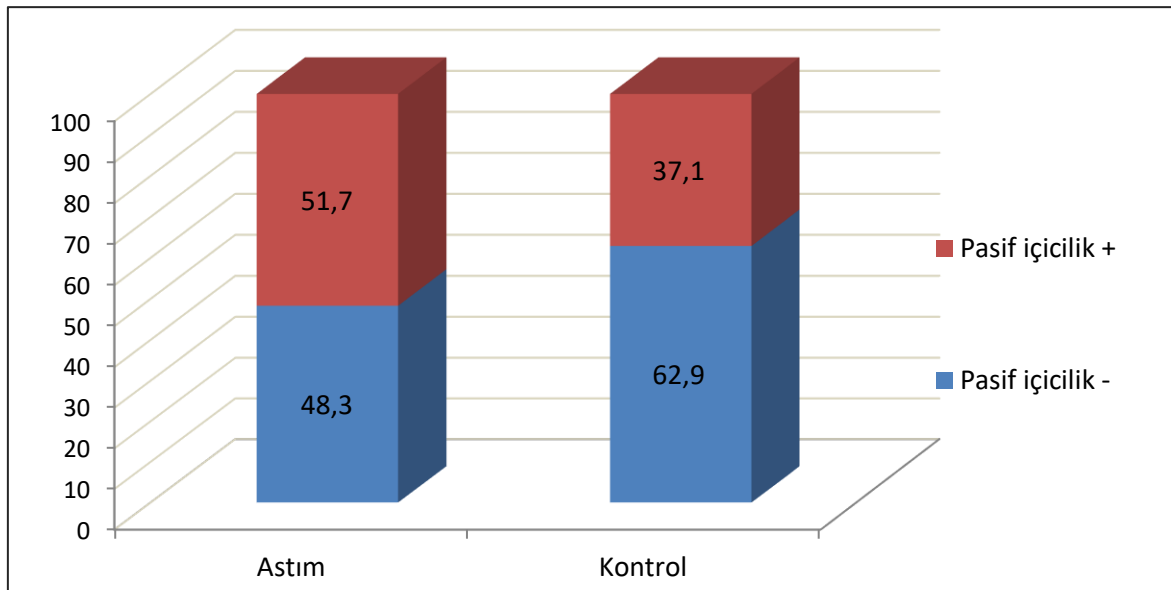
	Astım (n=60)	Kontrol (n=35)	P
Hipertansiyon	26 (%43,3)	10 (%28,6)	0,2
Koroner arter hastalığı	9 (%15)	1 (%2,9)	0,06
Peptik ülser	3 (%5)	0	0,2
Diyabetus Mellitus	15 (%25)	7 (%20)	0,6
Diğer	18 (%30)	7 (%20)	0,3

Grupların sigara içme alışkanlıkları değerlendirildiğinde; her iki grupta da sigara içicisi olmayan kişi sayısı daha fazlaydı ve benzerdi. Gruplara göre sigara içme oranları Çizim 4.6’da gösterilmiştir.



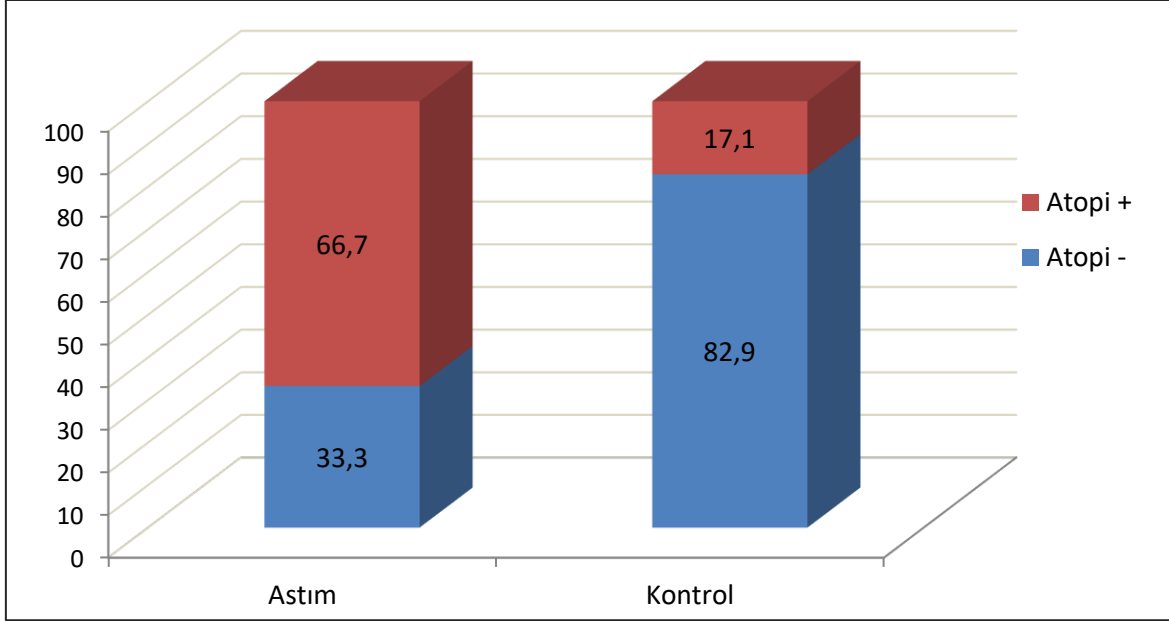
Çizim 4.6. Gruplara göre sigara içme alışkanlıkları, %

Pasif içicilik astım grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte aradaki fark anlamlı değildi ($p=0,25$) (Çizim 4.7).



Çizim 4.7. Gruplara göre pasif sigara içiciliği dağılımları, %

Astım hastalarında atopi varlığı kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.001$). Atopinin dağılımına bakıldığında deri ve nazal bulgular açısından anlamlı fark izlendi ($p=0,002$; $p=0,001$) (Çizim 4.8, Çizelge 4.4).

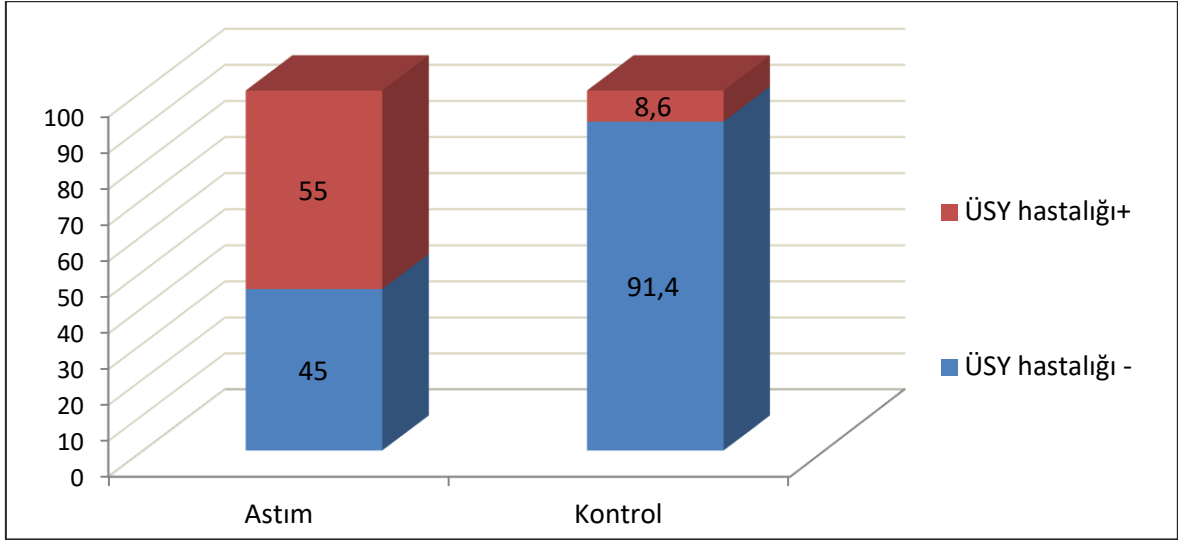


Çizim 4.8. Gruplara göre atopi varlığı, %

Çizelge 4.4. Gruplara göre atopi bulgularının dağılımları, %

	Astım (n=60)	Kontrol (n=35)	P
Deri	17 (%28,3)	1 (%2,9)	0,002
Nazal	30 (%50)	4 (%11,4)	0,001
Göz	4 (%6,7)	0	0,12
İlaç	8 (%13,3)	1 (%2,9)	0,09
Gıda	5 (%8,3)	0	0,08

Astımlı grupta 33 hastada (%55), kontrol grubunda 3 hastada (%8,6) üst solunum yolu hastalığı bulunurken iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$). Üst solunum yolu (ÜSY) hastalıkları içinde özellikle mevsimsel rinit ve postnazal akıntının astımlı grupta daha yoğunlukta olduğu görüldü ($p=0,007$; $p=0,001$) (Çizim 4.9, Çizelge 4.5).

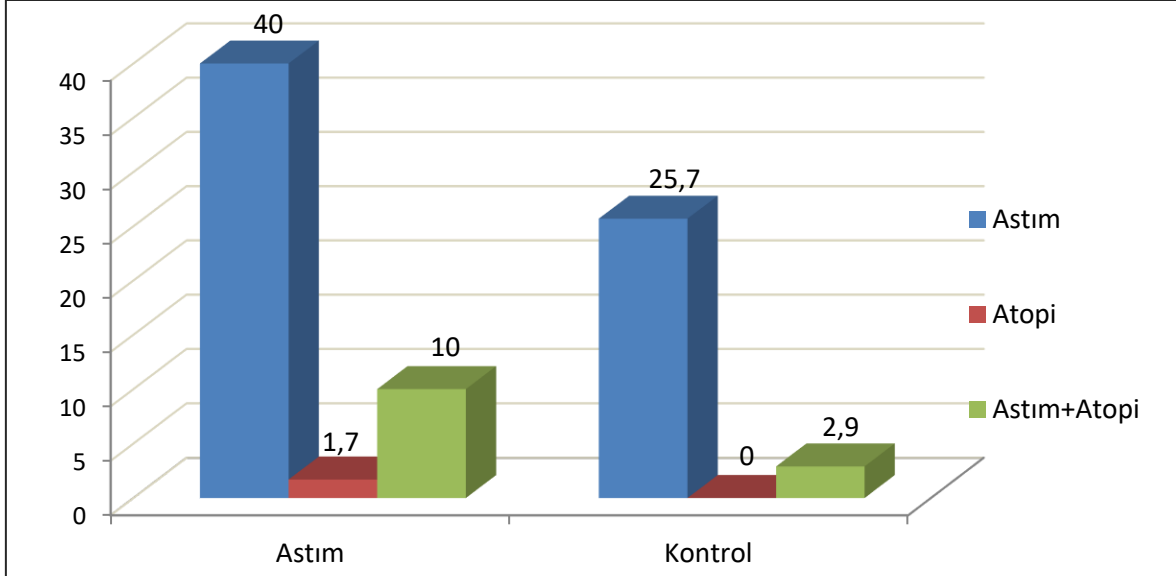


Çizim 4.9. Gruplara göre üst solunum yolu hastalığı varlığı, %

Çizelge 4.5. Gruplara göre üst solunum yolu bulgularının dağılımları, (n, %)

	Astım (n=60)	Kontrol (n=35)	P
Perennial rinit	3 (%5)	0	0,2
Mevsimsel rinit	11 (%18,3)	0	0,007
Postnazal akıntı	28 (%46,7)	1 (%2,9)	0,001
Sinüzit	8 (%13,3)	2 (%5,7)	0,2
Septum deviasyonu	1 (%1,7)	0	0,4

Soy geçmişlerine bakıldığında, astım hastalarının %40'ında, kontrol grubunun %25,7'sinde ailede astım öyküsü mevcuttu ve her iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p=0,12$) (Çizim 4.10).



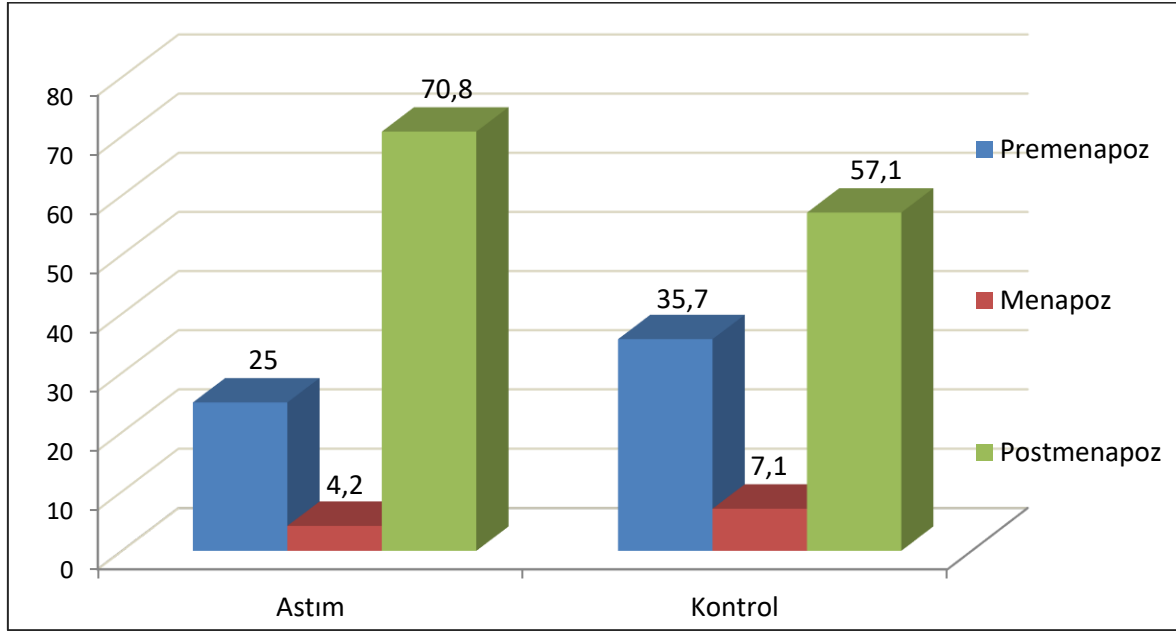
Çizim 4.10. Grupların aile öykülerine göre astım, atopi varlığı, %

Solunum fonksiyon testi parametreleri astım tanılı hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak düşük bulundu. Gruplara göre SFT parametreleri Çizelge 4.6'da gösterilmiştir.

Çizelge 4.6. Gruplara göre solunum fonksiyon testi parametreleri

	Astım (n=60)	Kontrol (n=35)	P
FVC (L)	2,33 ± 0,8	2,9 ± 0,8	0,001
FVC, %	78,3 ± 19,9	92,6 ± 13,6	0,001
FEV₁ (L)	1,8 ± 0,7	2,4 ± 0,6	0,001
FEV₁ %	73,2 ± 23,2	92,6 ± 16,2	0,001
FEV₁/FVC	76,9 ± 11,9	83,7 ± 5,9	0,001
PEF (L)	4,9 ± 1,5	5,8 ± 1,5	0,007
PEF %	76,3 ± 21,6	87,7 ± 20,2	0,01

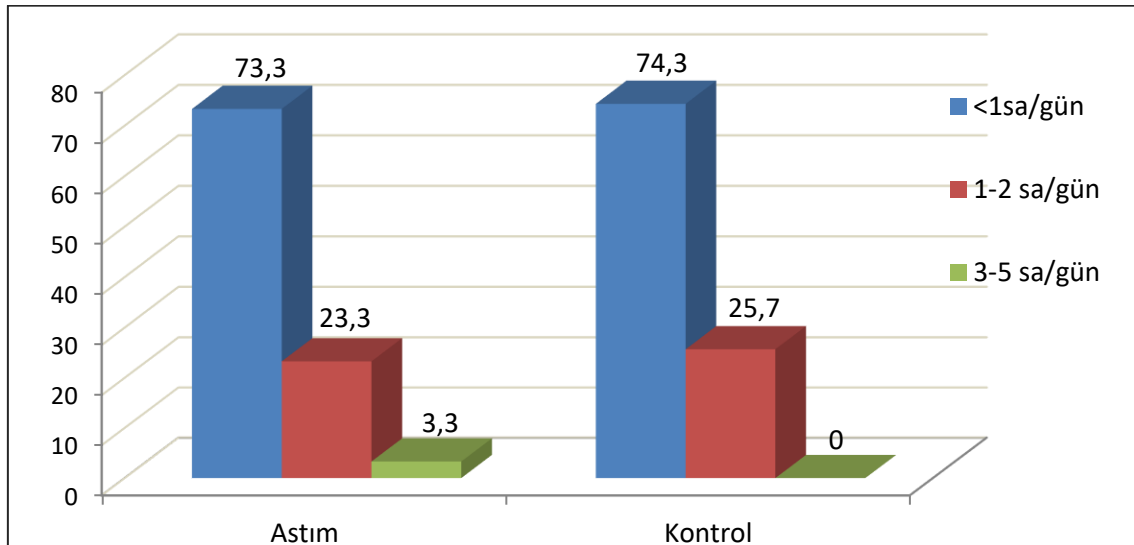
Menapoz dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,5) (Çizim 4.11).



Çizim 4.11. Gruplara göre menopozal durum, %

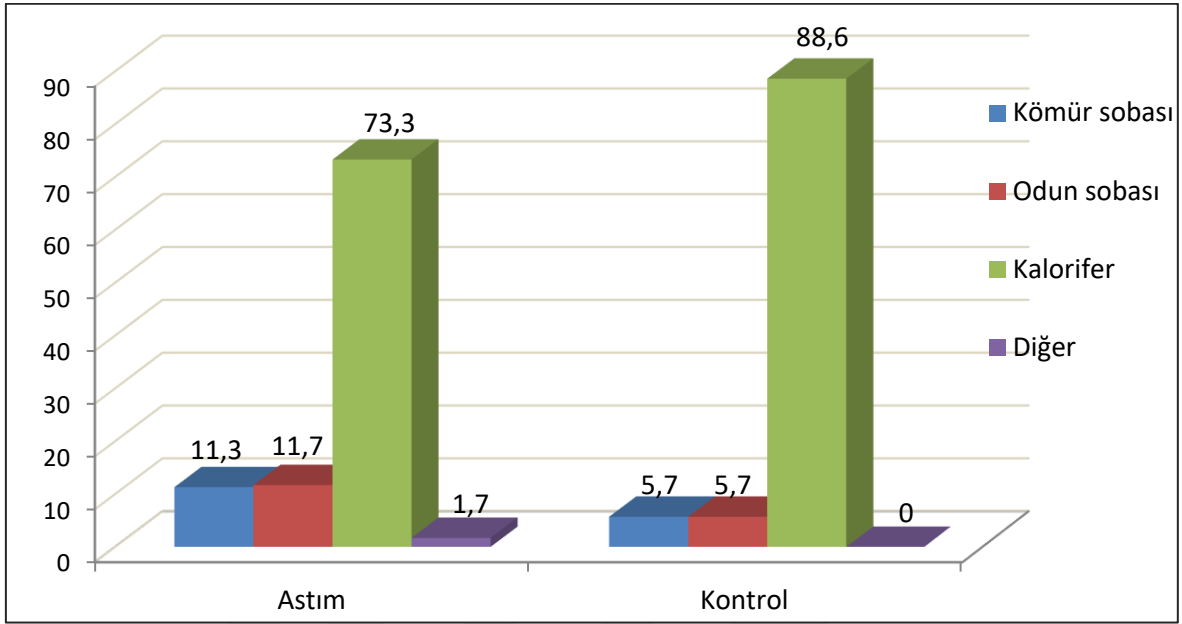
D vitamini seviyesi türban takanlarda $16 \pm 11,6$ ng/ml, takmayanlarda $15,8 \pm 10,6$ ng/ml olarak saptanmış olup aradaki fark istatistiksel anlamlı değildi (p=0,9).

Her iki grupta güneşe maruziyet değerlendirildiğinde büyük çoğunluğun bir saatten daha az güneş ışını aldığı görülürken, gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0,7) (Çizim 4.12).



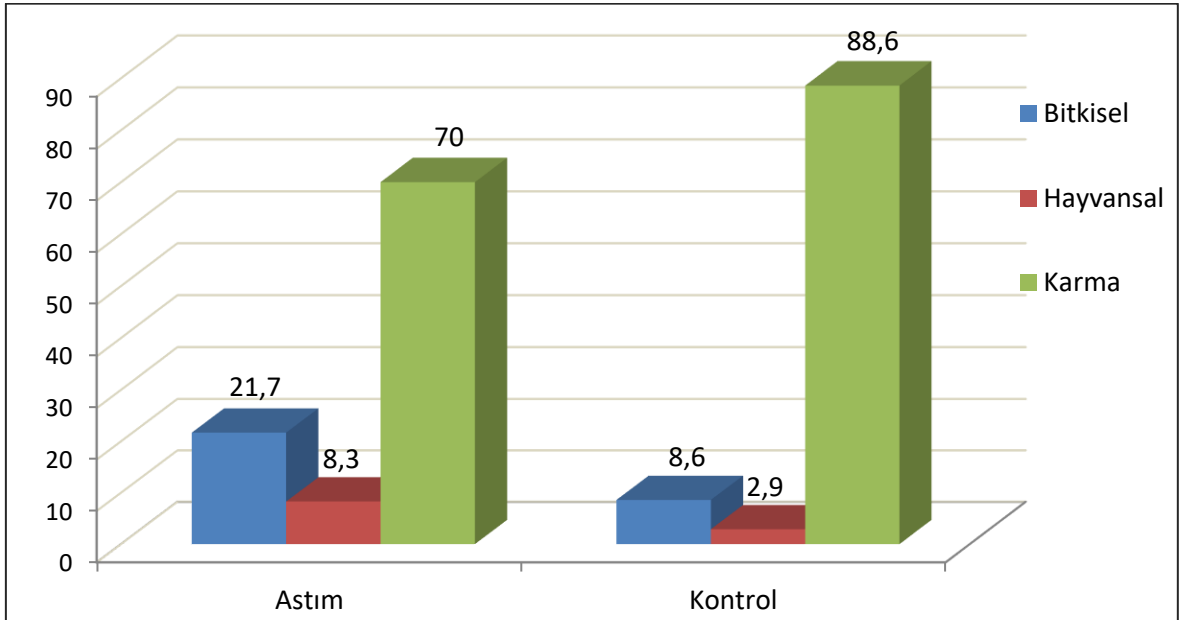
Çizim 4.12. Gruplardaki güneş maruziyeti, %

Çalışmaya katılanların evdeki ısınma sistemleri sorgulandığında büyük çoğunluğun kalorifer kullandığı öğrenildi. Gruplar arasında ısınma sistemleri benzerdi ($p=0,4$) (Çizim 4.13).



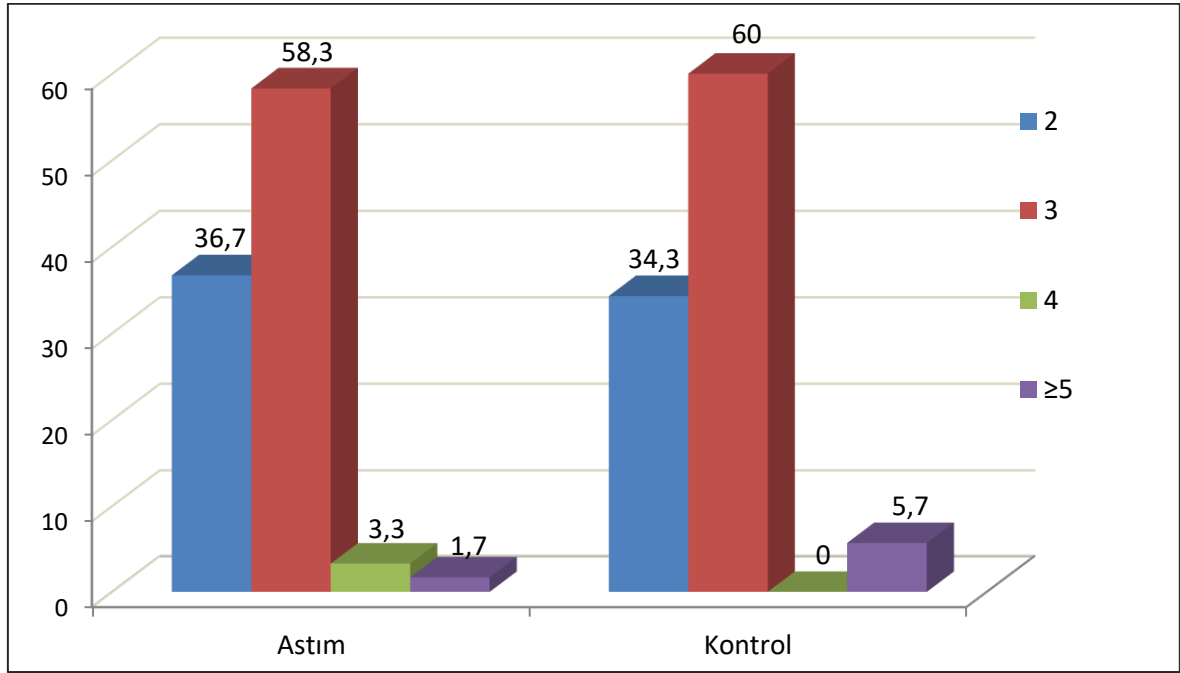
Çizim 4.13. Gruplara göre evdeki ısınma sistemlerinin dağılımı, %

Astım ve kontrol grubunda beslenme alışkanlıkları benzer olup, en çok tercih edilen beslenme türü hem bitkisel hem hayvansal ürünleri içeren karma tipti ($p=0,1$) (Çizim 4.14).



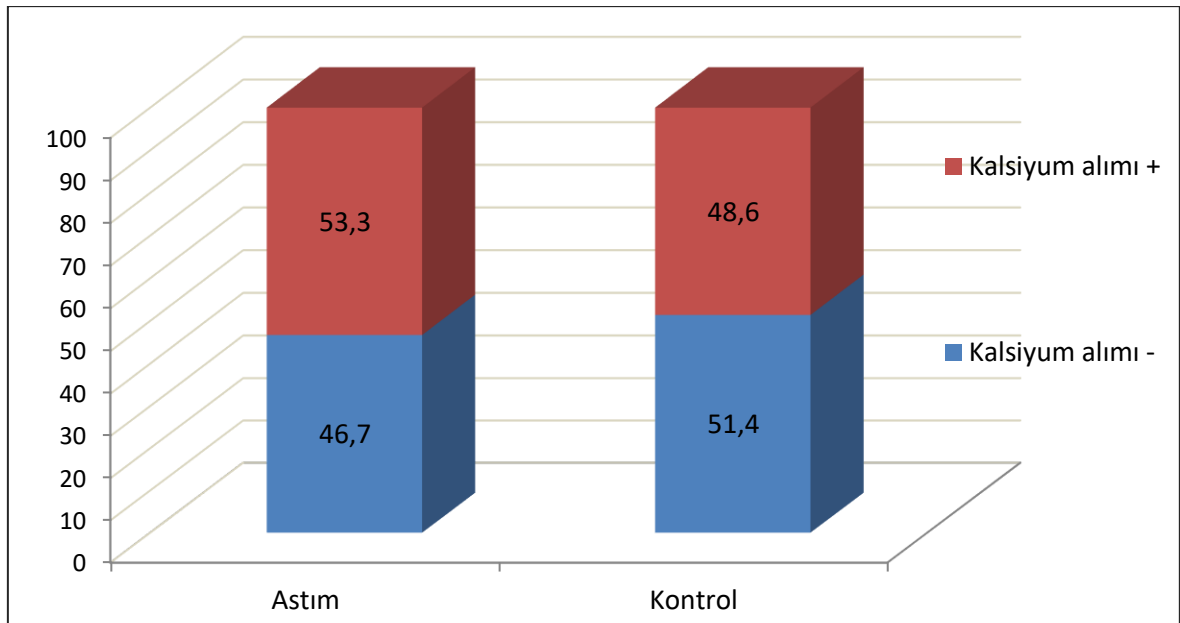
Çizim 4.14. Grupların beslenme alışkanlıklarının değerlendirilmesi, %

Çalışmaya katılan her iki gruptaki bireylerin günlük öğün sayıları benzer bulundu ($p=0,5$). Günlük öğün sayılarına göre grupların dağılımı Çizim 4.15’de gösterilmiştir.



Çizim 4.15. Günlük öğün sayılarına göre grupların dağılımı, %

Çalışmaya katılanların her gün en az iki porsiyon kalsiyum içerikli yiyecek/içecek (süt, ayran, yoğurt, peynir vs.) tüketip tüketmediği sorgulandı. Her iki grupta kalsiyum alımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,8$) (Çizim 4.16).



Çizim 4.16. Grupların günlük kalsiyum alımlarına göre dağılımları, %

Akciğer grafisi astım hastalarının 46'sında (%76,7) ve kontrol grubunun 32'sinde (%91,4) normal bulundu. Astımlıların 2'sinde (%3,3) ve kontrol grubunun 2'sinde (%5,7) akciğerde tüberküloz sekeli mevcuttu. Astımlıların 12'sinde (%20), kontrol grubunda 1 (%2,9) kişide milimetrik nodül, bronkovasküler izlerde artış ya da havalanma artışı gibi bulgular mevcuttu. Radyolojik veriler açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,06$) (Çizelge 4.7).

Çizelge 4.7. Akciğer grafi bulgularına göre dağılım, (n, %)

	Astım (n=60)	Kontrol (n=35)	Total (n=95)
Normal	46 (%76,7)	32 (%91,4)	78 (%81,1)
Tüberküloz sekeli	2 (%3,3)	2 (%5,7)	4 (%4,2)
Diğer bulgular	12 (%20)	1 (%2,9)	13 (13,7)

Katılımcıların fosfor, kalsiyum, alkalen fosfataz, parathormon ve 25 hidroksi D vitamini düzeyleri bakıldı. Her iki grupta laboratuvar düzeyleri benzer bulundu. Gruplara göre laboratuvar verileri Çizelge 4.8 ve Çizelge 4.9'da gösterilmiştir.

Çizelge 4.8. Gruplara göre laboratuvar verileri (gerçek değerler)

	Astım (n=60)	Kontrol (n=35)	P
Fosfor mg/dL	3,3 ± 0,5	3,5 ± 0,6	0,06
Kalsiyum mg/dL	9,5 ± 0,6	9,5 ± 0,5	0,8
Alkalen fosfataz U/L	72,7 ± 21,7	69,6 ± 27,2	0,6
Parathormon pg/ml	86,8 ± 49,7	85 ± 43,1	0,9
25(OH)D Vit. ng/ml	16,1 ± 10,8	17,1 ± 10,9	0,6

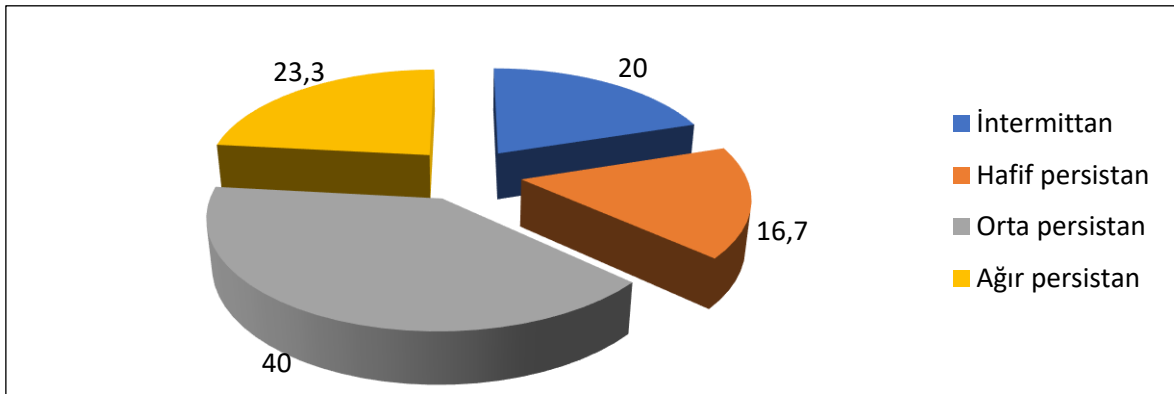
Çizelge 4.9. Gruplara göre laboratuvar verileri (verilerin skorlaması) (n, %)

	Astım (n=60)			Kontrol (n=35)			P
	Düşük	Normal	Yüksek	Düşük	Normal	Yüksek	
Fosfor	1 (%1,7)	59 (%98,3)	0	0	35 (%100)	0	1
Kalsiyum	1 (%1,7)	59 (%98,3)	0	1 (%2,9)	34 (%97,1)	0	1
Alkalin fosfataz	0	60 (%100)	0	0	34 (%97,1)	1 (%2,9)	0,4
Parathormon	0	37 (%61,7)	23 (%38,3)	0	22 (%62,9)	13 (%37,1)	1
25(OH)D Vit.	53 (%88,3)	7 (%11,7)	0	32 (%91,4)	3 (%8,6)	0	0,7

Çalışmamızda hem astım hem kontrol grubunun çok büyük kısmında (~%90) D vitamini eksikliği saptandı. Astım hastaları astım ağırlığına göre sınıflandırıldığında; D vitamini seviyesi gruplar arasında benzer bulundu ($p>0,05$).

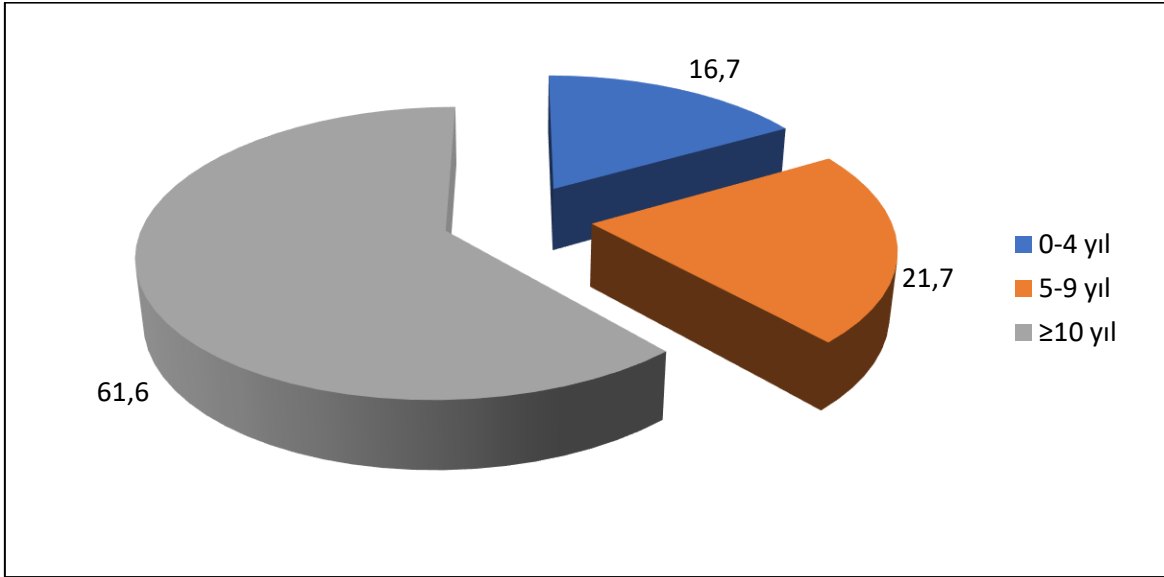
Astımlı hastalarda hastalık kontrolü ve klinik bulgular

Astım hastalarının kronik astım derecesi incelendiğinde; 12 (%20) hasta intermittan, 10 (%16,7) hasta hafif persistan, 24 (%40) hasta orta persistan, 14 (%23,3) hasta ağır persistan bulundu (Çizim 4.17).



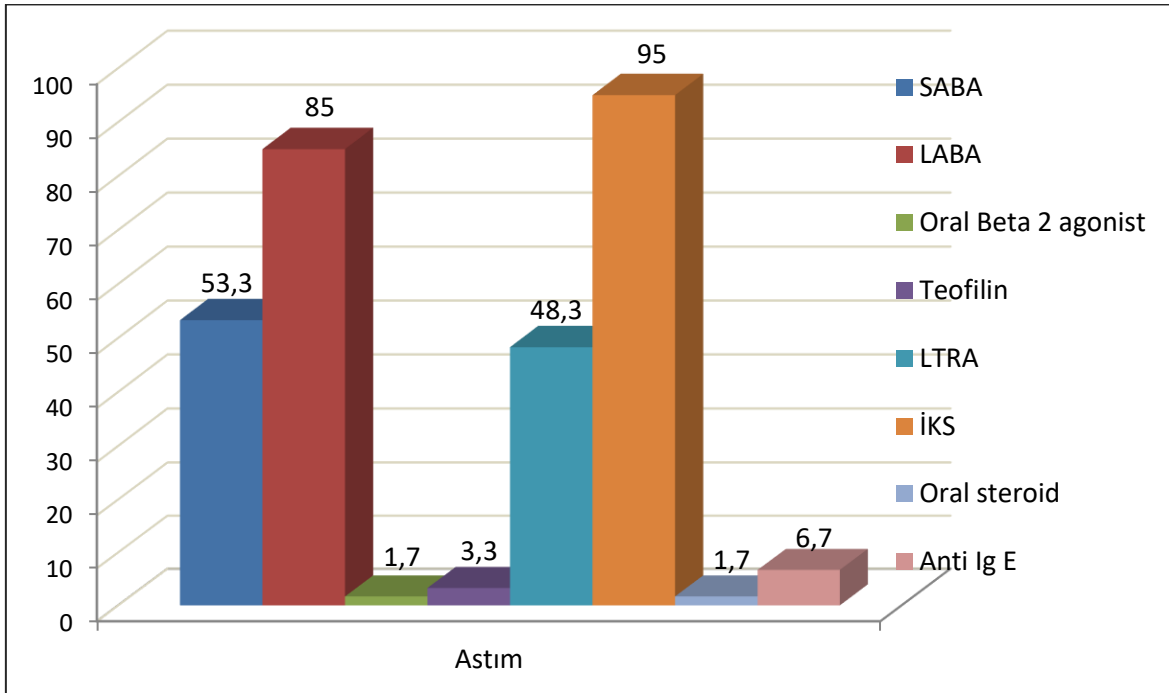
Çizim 4.17. Astım hastalarının kronik astım dereceleri, %

Astım tanılı hastaların tanı yılı değerlendirildiğinde hastaların yaklaşık %60'ında tanı süresinin 10 yıldan uzun olduğu gözlemlendi. Astım tanı süresi Çizim 4.18'de gösterilmiştir.



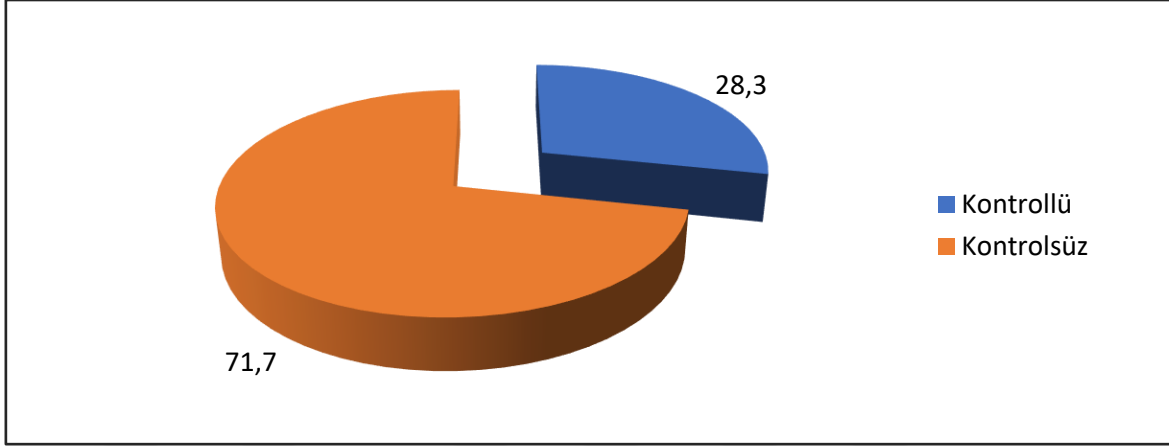
Çizim 4.18. Astım hastalarının tanı yıllarına göre dağılımı, %

Hastaların tedavi kullanımları değerlendirildiğinde; %85,3'ü inhale kortikosteroid ve uzun etkili beta 2 agonist (İKS+LABA) kombinasyonu kullanmaktaydı. 1 kişi (%1,7) yalnız inhale kortikosteroid (İKS) kullanırken, 4 kişi (%6,7) inhale kortikosteroid ve lökotrien reseptör antagonisti (İKS +LTRA) kombinasyonu kullanıyordu. Kullanılan astım ilaçlarının dağılımı Çizim 4.19'da gösterilmiştir.



Çizim 4.19. Astım ilaçlarının kullanımına göre dağılımları, %

Astım hastalarının ilk başvurularındaki astım kontrol testi değerlendirildiğinde 43 (%71,7) hastanın astımının kontrol altında olmadığı ($AKT \leq 19$), 17 (%28,3) hastanın astımının kontrol altında ($AKT \geq 20$) olduğu görüldü (Çizim 4.20).



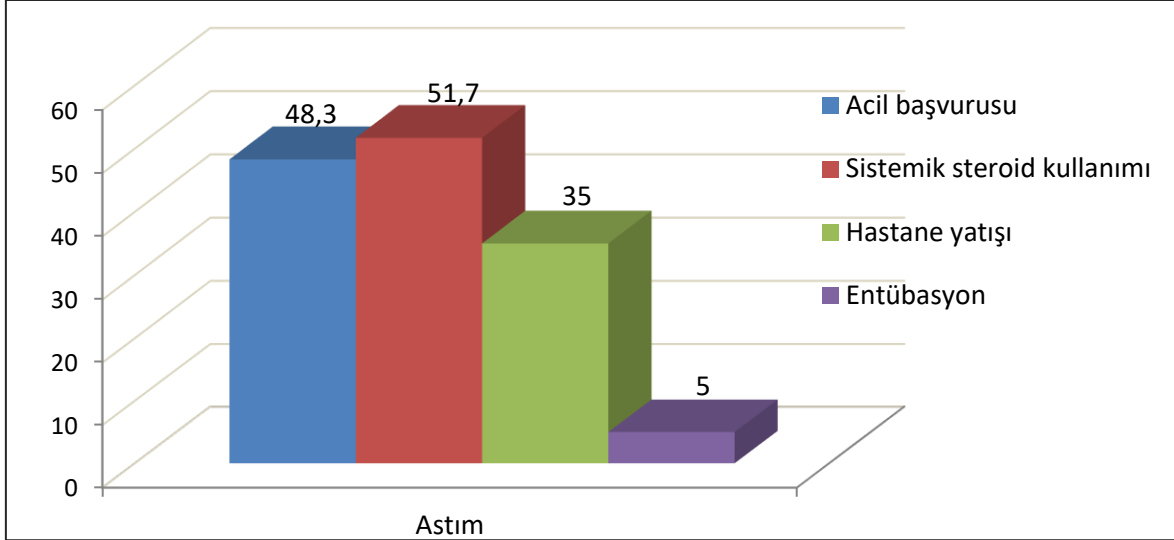
Çizim 4.20. Astım hastalarının AKT değerlendirmelerine göre dağılımı, %

AKT sonucuna göre kontrolsüz grupta LABA ve LTRA kullanımı kontrollü gruba göre daha yüksek olmakla birlikte aradaki farklar istatistiksel anlamlı bulunmadı ($p=0,05$ ve $p=0,07$). Bunun yanı sıra diğer ilaçların dağılımında kontrolsüz ve kontrollü gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi (Çizelge 4.10).

Çizelge 4.10. Astım ilaçlarının AKT değerlendirmelerine göre kullanım oranları, %

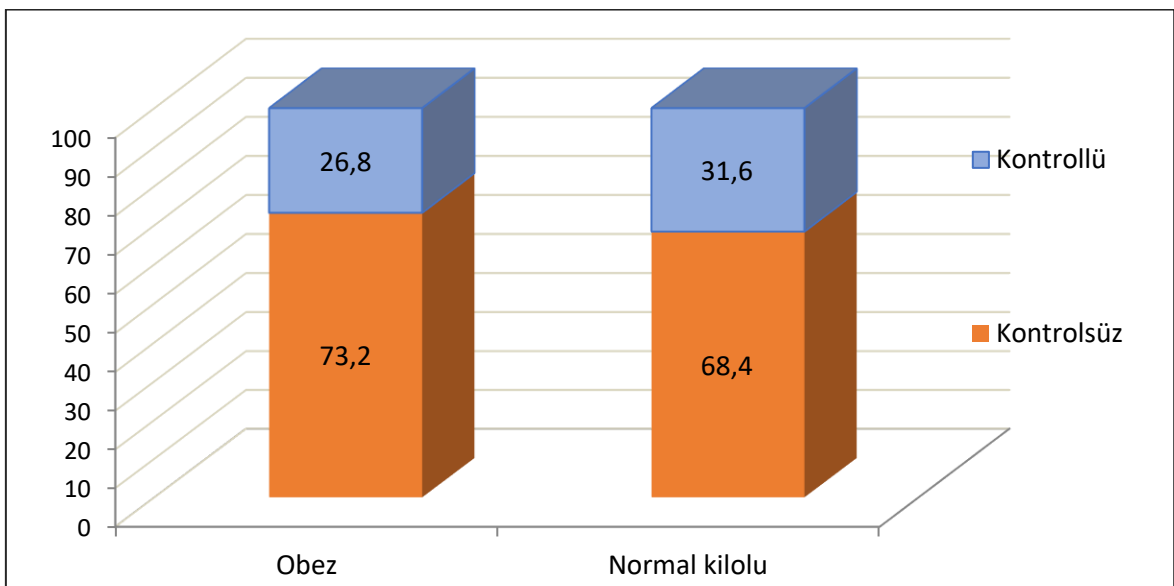
	AKT		P
	Kontrolsüz (≤ 19)	Kontrollü (≥ 20)	
SABA	58,1	41,2	0,2
LABA	90,7	70,6	0,05
Oral beta 2 agonist	0	5,9	0,1
Teofilin	4,7	0	0,4
LTRA	55,8	29,4	0,07
İKS	97,7	88,2	0,1
Oral steroid	2,3	0	0,5
Anti Ig E	7	5,9	0,9

Astım hastalarının son bir yıldaki acil başvurusu, sistemik steroid kullanımları, hastane yatışları ve herhangi bir zamandaki entübasyon öyküleri sorgulandığında elde edilen bulgular Çizim 4.21’de gösterilmiştir.



Çizim 4.21. Astım hastalarının geçmiş öykü sorgulamaları, %

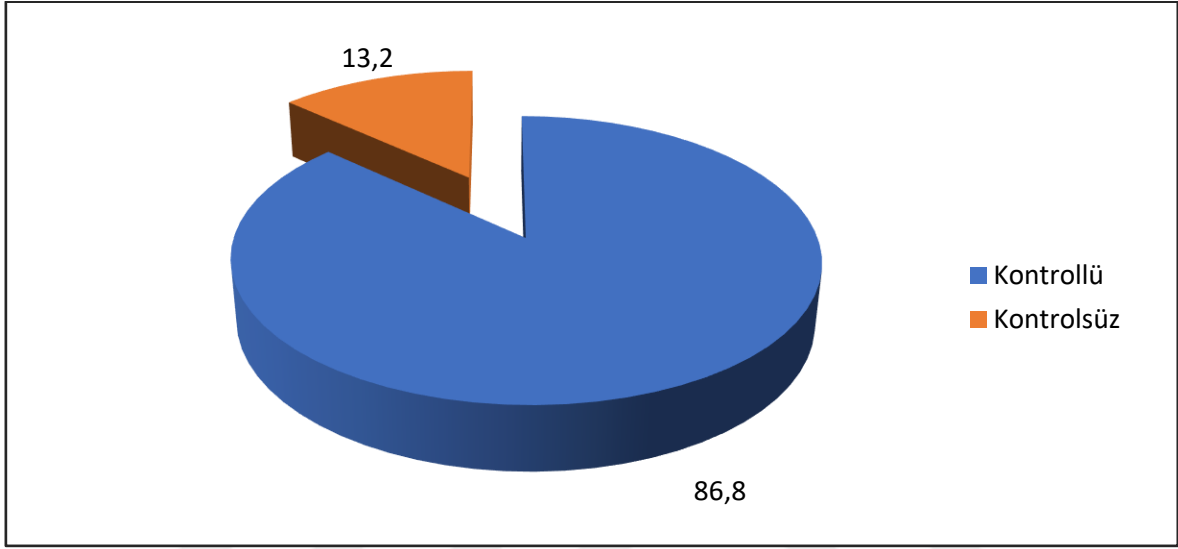
Astımlı hastaların 41’inde (%68,3) VKİ >30 kg/m² idi. Obezite durumuna göre AKT testi sonuçları incelendiğinde; ortalama AKT puanı obez astımlılarda obez olmayanlara göre daha düşük izlendi, ancak aradaki fark anlamlı değildi (15,3 ± 5,4 vs 17,5 ± 4,8, p= 0,1). Obezite varlığına göre astım kontrolü karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (p=0,7) (Çizim 4.22).



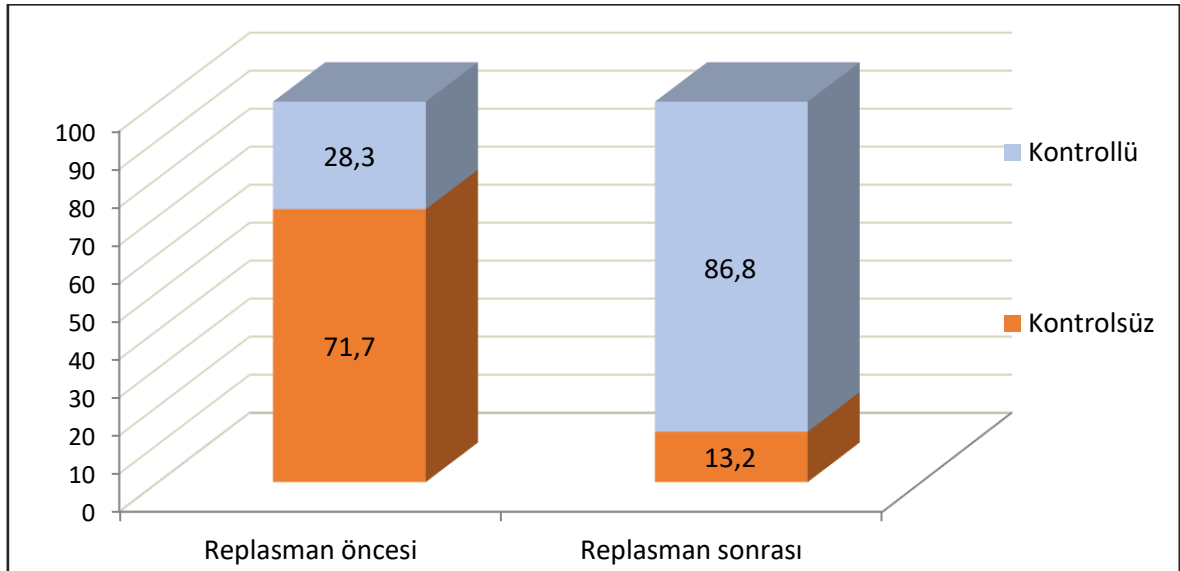
Çizim 4.22. Obezite durumuna göre astım kontrolü, %

D vitamini replasmanı sonrası bulgular

D vitamini seviyesi düşük bulunan 53 hastanın tamamında replasman sonrasında D vitamini değerleri normal seviyeye gelmişti. D vitamini replasmanı sonrası AKT tekrarlandı ve bazal AKT ile karşılaştırıldı. Replasman sonrası değerlendirmede 7 (%13,2) hastanın astımının kontrol altında olmadığı, 46 (%86,8) hastanın astımının kontrol altında olduğu görüldü (Çizim 4.23). Hastaların D vitamini replasmanı öncesi ve sonrası astım kontrol testi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p=0,001$) (Çizim 4.24).



Çizim 4.23. Astım hastalarının D vitamini replasmanı sonrası AKT değerlendirmeleri, %



Çizim 4.24. Astım hastalarının D vitamini replasmanı öncesi ve sonrası AKT karşılaştırması, %

D vitamini replasmanı öncesi kontrollü hastaların hiçbirinde replasman sonrası kontrolsüz hastalık saptanmadı. Kontrolsüz olan 38 hastanın ise replasman tedavisi sonrası 31'inde hastalık kontrol altına alınmıştı. D vitamini replasman tedavisinin başarısı Mc Nemar testi ile değerlendirilmiş olup aradaki fark istatistiksel anlamlı bulundu ($p=0.001$) (Çizelge 4.11).

Çizelge 4.11. D vitamin replasmanı öncesi ve sonrasında AKT değerlendirmesine göre hastaların dağılımları, n

		D vitamini replasmanı sonrası		Toplam
		Kontrolsüz (AKT ≤ 19)	Kontrollü (AKT ≥ 20)	
D vitamini replasmanı öncesi	Kontrolsüz (AKT ≤ 19)	7	31	38
	Kontrollü (AKT ≥ 20)	0	15	15
Toplam		7	46	53

D vitamini replasmanı solunum fonksiyon testi parametreleri değerlendirildiğinde; FVC (L), FVC (%), FEV₁/FVC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede artış görüldü ($p=0,007$; $p=0,014$; $p=0,008$) (Çizelge 4.12).

Çizelge 4.12. D vitamini replasmanı öncesi ve sonrası SFT, AKT değerleri

Astım (n=53)	Replasman öncesi	Replasman sonrası	P
25(OH)D vit, ng/ml	12,9 ± 5,4	41,1 ± 15,3	0,001
FVC, L	2,35 ± 0,75	2,47 ± 0,8	0,007
FVC, %	77,9 ± 19,5	81,4 ± 19,1	0,014
FEV ₁ , L	1,8 ± 0,7	1,84 ± 0,7	0,17
FEV ₁ , %	72,3 ± 23,1	73,4 ± 21,2	0,4
FEV ₁ /FVC	76,4 ± 12,4	74,6 ± 11,8	0,008
PEF, L	4,9 ± 1,5	5,03 ± 1,5	0,34
PEF, %	76,4 ± 22,1	77,7 ± 21,7	0,47
AKT	16 ± 5,4	22,4 ± 2,7	0,001

5. TARTIŞMA

D vitamini immünomodulator ve antiinflamatuvar etki, solunum enfeksiyonlarını engelleme ve steroid direncini azaltma gibi etkileri ile astım hastalığı ve tedavisi ile ilişkilidir [10, 11]. Uzun yıllardır astım ve obezite arasındaki ilişki araştırılmakta ve obez astımlı hastalarda tedaviye yanıtın azaldığı görülmektedir [15, 16]. Obezitenin D vitamini eksikliği yapabildiği, D vitamini eksikliğini de dolaylı olarak obeziteye katkıda bulunabildiği görülmüştür [17].

Obezite, astım ve D vitamini eksikliği arasındaki ilişki dikkat çekici olup, D vitamini replasmanının astımlı hastalarda astım kontrolünü ve solunum fonksiyonlarını iyileştirebileceğini düşündürmektedir. Prospektif kontrollü çalışmamızda, astım hastalarında D vitamini seviyelerinin değerlendirilmesi, D vitamin yetersizliği saptanan hastalarda D vitamini replasman tedavisi sonrası astım kontrolü ve solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve aynı zamanda obezitenin AKT ve SFT değerlerini üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızın güvenilirliğini artırmak amacıyla eş zamanlı sağlıklı kontrol grubu da çalışmamıza dahil edilmiştir.

Astım ve sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdığımızda; her iki grup arasında yaş, cinsiyet ve demografik veriler, sigara içme oranları, günlük güneş ışığı maruziyeti, kalsiyum içerikli beslenme, menopozal durum benzerdi.

Her iki grupta da eğitim seviyesinin ilköğretim ve altı seviyesinde olduğu görüldü. Türkiye İstatistik Kurumunun 2016 verilerine göre ise örgün veya yaygın eğitime katılan bireylerden %11,7'si okumamış ve ilkokul mezunu olup, %24,6'sı ilköğretim/ortaokul bitirmiştir. Çalışmamız katılımcılarının eğitim seviyelerine bakıldığında Türk toplumunun genel istatistiğine uydukları görülmüştür [231].

Astım hastalarının %11,7'si aktif sigara içici olup, aktif içiciler de dahil %36,7'sinde sigara içme öyküsü mevcuttu. İsveç'te yapılmış bir çalışmada 2005- 2015 yılları arasında astımlı hastalarda sigara içme oranının %11'den %6'ya gerilediği belirtilmiştir [232]. Türkiye genelinde 15 ve daha yukarı yaştaki bireylerin 2008 yılında %31,3'ü her gün veya ara sıra tütün ve tütün mamüllerini kullanmakta iken, 2012 yılında bu oran yaklaşık olarak %27'ye düşmüştür [233]. Bizim çalışmamızdaki sigara içen astımlı oranının fazla olması üzücü olsa da ülkemizde 2006 yılında başlatılan tütün kontrol programı ile sigara içme oranının azalma eğilimi göstermesi, gelecek yıllar açısından umut vadetmektedir.

Astım hastalarında atopi varlığının kontrol grubuna göre yüksek olduğu, özellikle deri ve nazal bulguların ön planda olduğu izlendi. Ayrıca her iki astım hastasından birinde eşlik eden ÜSY hastalığı olduğu, postnazal akıntı ve mevsimsel rinitin en sık eşlik eden

komorbiditeler olduğu gözlemlendi. Dünya Sağlık Örgütü'nün iş birliği ile yapılmış çok uluslu bir çalışmada astım olgularının %75'inde allerjik rinit, allerjik rinit olgularının da %10-40'ında astım varlığı veya gelişimi bildirilmiştir [156].

Obezite çağımızın en önemli sorunlarından biridir. Obez çocuk ve erişkinlerde astım prevalans ve insidansı artış göstermektedir. Obezite astım gelişiminde predispozan bir faktör gibi görünmekle birlikte altta yatan mekanizmalar tam bilinmemektedir. Astım ve obezite arasındaki ilişkinin genetik predispozisyon, solunum mekanikleri, sistemik inflamasyon ve eşlik eden komorbiditelerin artması gibi çeşitli nedenlere bağlı olabileceği düşünülmektedir [234, 235]. Obez astımlılarda, aşırı kilolu ve zayıf astımlılara göre serum leptin, IL-5, IL-13, IL-17, CRP ve IFN- γ gibi inflamatuvar mediyatörlerin daha yüksek olduğu, gösterilmiştir [236]. Çeşitli çalışmalarda astımın daha çok obez bireylerde görülme eğiliminde olduğu, obez astımlı hastalarda semptomların daha yoğun olduğu, astım ağırlığının arttığı, astım kontrolünün zorlaştığı ve yaşam kalitesinin kötüleştiği gösterilmiştir [234, 237] Astım ve obezite ilişkisini değerlendiren bir derlemede, kilo vermenin ise astımda iyileşme ile ilişkili olduğu, obez astımlı hastalarda kilo vermenin tedavinin bir parçası olması gerektiği belirtilmiştir [15]. Maniscalco ve arkadaşlarının yaptığı kilo vermenin astımlı hastalardaki uzun dönem etkilerinin araştırıldığı bir pilot çalışmada laparoskopik obezite cerrahisi uygulanan astımlı hastaların birinci ve beşinci yıl AKT değerlerinde belirgin düzelme olduğu gösterilmiştir [238]. Çalışmamızda da astım hastalarının %68,3'ünün obez olması dikkat çekicidir. Obezite durumuna göre AKT testi sonuçları incelendiğinde; ortalama AKT puanı obez astımlılarda obez olmayanlara göre daha düşük izlenmiş, ancak aradaki fark anlamlı bulunmamıştır ($15,3 \pm 5,4$ vs $17,5 \pm 4,8$, $p=0,1$). Çalışmamızdaki obez ve obez olmayan grupta AKT puanları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmaması, çalışma popülasyonunun küçük olması ve obez olmayan grubun %21,7'sinin pre-obez olguları içeriyor olması ile açıklanabilir.

Obezitenin zor astım fenotipine neden olduğu, inflamasyon tipini etkileyerek inhale kortikosteroidlere azalmış yanıt ile ilişkili olduğu da çalışmalarda gösterilmiştir. Özellikle obez astımlılarda sistemik steroidlerin yararının sınırlı olması ve beraberinde diyabet, kilo alımı ve osteoporoz gibi yan etkileri nedeniyle kullanımından kaçınılması gerektiği vurgulanmaktadır [235]. Çalışma popülasyonumuzun da çoğunluğunun obez olması ve başlangıçta kontrolsüz hasta oranının yüksek olması, kontrole ulaşmak konusunda medikal tedavinin hasta eğitimi, diyet, egzersiz önerisi, kilo kontrolü gibi önerilerle desteklenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

D vitamini; yağda eriyebilen bir vitamindir. Kemik metabolizması ve kalsiyum fosfor dengesinde önemli fonksiyona sahiptir [165]. Çalışmamızda hem astım hem kontrol grubunda 25 OH D vitamini ve D vitamini ile ilişkili fosfor, kalsiyum, alkalen fosfataz ve parathormon düzeyleri çalışılmış olup, sonuçlar benzer bulundu. D vitamini seviyeleri her iki grubun yaklaşık %90'ında düşüktü. Her iki grupta günlük güneş ışığı maruziyeti, kalsiyum içerikli beslenme (her gün en az iki porsiyon süt, ayran, yoğurt, peynir gibi yiyecek/içecek vs.) ve menapozal durum açısından fark yoktu. Ancak, her iki grupta da büyük çoğunluğun (~%70) bir saatten daha az güneş ışını aldığı ve her iki grubun yaklaşık yarısının kalsiyum açısından uygun beslenmediği görüldü. Bu durum yaşam şekli ve beslenme önerilerine önem verilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Normal durumlarda insan vücudunda bulunan D vitaminin %90-95'inin kaynağı güneş ışınlarının etkisi ile deride yapılan kolekalsiferoldür. Türban kullanımının güneş maruziyetinde azalma sonucu, azalmış D vitamini seviyesi ile ilişkili olabileceği düşünülerek, türban kullanımı sorgulandığında; çalışmamızda astım ve kontrol grubunda türban kullanma oranları benzer bulundu. Türban takanlarda ve takmayanlarda D vitamini seviyesi açısından anlamlı fark izlenmedi. D vitamini seviyesinin her iki grubun yaklaşık %90'ında düşük olması, katılımcıların %70'den fazlasında güneş maruziyetinin günlük bir saatin altında olması ve yaklaşık yarısında günlük kalsiyum tüketiminin yetersiz olması göz önüne alındığında benzer bir sonuç çıkması şaşırtıcı değildir.

Serum vitamin D ve astım arasındaki ilişkiyi araştıran pek çok çalışma olmasına rağmen, sonuçlar tartışmalıdır. D vitaminin solunum fonksiyon parametreleri özellikle FEV₁ üzerine etkisi sıkça araştırılmıştır. Astımlı Çinli yetişkinlerde yapılmış bir çalışmada FEV₁ ve FEV₁/FVC ile D vitamini arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür [239]. Başka bir çalışmada yaş, cinsiyet, boy, vücut kitle indeksi, etnisite ve sigara öyküsü için düzeltme yapıldıktan sonra D vitamini ile FEV₁ ve FVC arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır [240]. Danimarkalı yetişkinlerde yapılmış prospektif bir çalışmada serum D vitamini düzeyi ile astım veya atopi prevalansı arasında ilişki saptanmamış olup; düşük D vitamini seviyesi ile düşük FEV₁ yüzdesinin anlamlı derecede ilişkili olduğu, FEV₁/FVC ile anlamlı ilişkinin görülmediği bildirilmiştir [241]. Sigara, D vitamini ve akciğer fonksiyonlarını karşılaştıran diğer bir çalışmada D vitamininin akciğer fonksiyonlarında belirgin bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir [242]. Ağır kontrolsüz 30 astım hastasını içeren bir çalışmada da D vitamini ile FEV₁ arasında ilişki gösterilememiştir [243]. Çalışmalardaki bu farklılığın örneklem sayısı ve örneklem grubunun farklılıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir.

D vitamini ile astım kontrolü ve şiddeti arasındaki ilişkiye değerlendiren 70 astım ve 20 sağlıklı kontrol içeren çalışmada; D vitamini ile astım kontrolü ve şiddeti arasında güçlü ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada semptom şiddeti ve FEV₁ değerleri göz önüne alınarak astım grubu intermittan, hafif, orta ve ağır olarak dört gruba ayrılmış ve astım şiddeti arttıkça D vitamini seviyesinin daha da düştüğü görülmüştür [244]. Çalışmamızda hem astım hem kontrol grubunun çok büyük kısmında (~%90) D vitamini eksikliği saptandığı için, FEV₁ ve D vitamini ilişkisi değerlendirilemedi. Astım hastaları astım ağırlığına göre sınıflandırıldığında; D vitamini seviyesi gruplar arasında benzer bulundu.

D vitamini ve astımda steroid gereksinimi arasındaki ilişkiyi araştıran astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun dahil edildiği bir çalışmada, astım hastalarının %75'inden fazlasında inhale kortikosteroid kullanımı olduğu ve %47,6'sında D vitamini eksikliği olduğu bildirilmiştir ancak hastaların astım ağırlıkları ve tanı yılları hakkında ayrıntılı bilgi paylaşılmamıştır. Aynı çalışmada erişkin astım grubunda D vitamini ve İKS dozu arasında ilişki saptanmazken, pediatrik grupta saptanmıştır [245]. Benzer bir çalışmada 54 persistan astım hastasının %54'ünde İKS ya da İKS+LABA kombinasyonu kullanımı olduğu ve steroide cevap vermeyen astım hastalarında D vitamini takviyesinin düşünülmesi gerektiği bildirilmiştir [198]. Çalışmamızda astım hastalarının %60'ından fazlasında tanı yılı on yılın üzerindeydi. Kronik hastalık ağırlığına bakıldığında ise daha büyük çoğunluğun orta persistan grupta olduğu, %85,3'ünün inhale kortikosteroid ve uzun etkili beta 2 agonist kombinasyonu kullanmakta olduğu izlendi. Hastaların çoğunda İKS+LABA kullanımına rağmen, hastalık kontrolünün kötü olduğu (%71,7) izlendi. Astım hastalarının yalnızca 7'sinde D vitamini düzeyi normal iken 53'ünde D vitamini eksikliği saptandı. Bu durum, D vitamini eksikliğin astım kontrolünü zorlaştırdığını düşündürmekte, astım kontrolünde medikal tedavinin yanısıra komorbid durumların değerlendirmesinin önemini vurgulamaktadır.

Vitamin D replasmanı ve astım ilişkisini araştıran çeşitli çalışmalar bulunmaktadır ancak sonuçları tartışmalıdır. Üst solunum yolu enfeksiyonu, astım alevlenmesi ve D vitamini replasmanı arasındaki ilişkinin araştırıldığı çift kör randomize plasebo kontrollü bir çalışmada astımlı 250 yetişkine bir yıldan uzun süre plasebo ya da oral kolekalsiferol damla verilmiş olup, D vitamini normal seviyeye geldikten sonra plaseboya göre yılda üst solunum yolu enfeksiyonu hızında ya da AKT ve FEV₁'de anlamlı fark olmamıştır [246]. Çok merkezli randomize çift kör, plasebo kontrollü D vitamini düşüklüğü olan semptomatik astım hastalarının alındığı başka bir çalışmada 28 hafta kolekalsiferol ya da plasebo tedavi verildikten sonra ortaya çıkan sonuçta D vitamini replasmanının astım tedavisi ya da

alevlenmesine etkisinin anlamlı olmadığı belirtilmiştir [247]. Benzer şekilde, yedi çalışmalık bir meta analizde D vitamini replasmanının AKT ve FEV₁ üzerine belirgin etkisinin olmadığı ve astım alevlenmelerinin azalmasında etkili olmadığı ancak aynı çalışmada tüm hastaların D vitamini seviyelerinin endokrin derneklerinin önerdiği seviyeye ulaşmadığı da belirtilmiştir [248]. Bununla birlikte; Babar ve ark.nın çalışmasında 8 haftalık vitamin D replasmanının FEV₁ seviyesinde iyileşme sağladığı gösterilmiştir [249]. Black ve arkadaşlarının çalışmasında da D3 replasmanı sonrası, astım semptomları, FEV₁ ve FVC değerinde anlamlı iyileşme izlenmiştir [240]. Majak ve arkadaşlarının yaptığı randomize çift kör bir çalışmada günlük 500 IU D vitamini alan çocuklarda astım alevlenme riskinin daha düşük olduğu belirtilmiştir [250]. Benzer şekilde Japonya’da astımlı okul çağı çocuklarında yapılmış başka bir çalışmada D vitamini alan grupta plesebo grubuna göre astım kontrolünün daha iyi olduğu saptanmıştır [251].

Çalışmamızda, D vitamini seviyesi düşük çıkan katılımcılara Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin önerisi ile günlük dozlara bölünmüş şekilde 50000 IU/hafta idamede 1000 IU/gün olarak oral kolekalsiferol damla verildi. Astım hastalarının 12 hafta sonra kontrollerine bakıldı. D vitamini replasmanı öncesi kontrolsüz olan 38 hastanın ise replasman tedavisi sonrası 31’inde hastalık kontrol altına alınmıştı. Başlangıçta kontrol altında olan hiçbir astım hastası kontrolsüz hale gelmedi. Solunum fonksiyon testi verileri değerlendirildiğinde; FVC (L), FVC (%), FEV₁/FVC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede artış görüldü.

Çalışmanın tek merkezde yürütülmesi, hasta sayısının az olması ve kısa süreli takip nedeniyle uzun dönem sonuçların görülememesi çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Bunun yanı sıra, çalışmada kontrol grubunun varlığı, hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve VKİ açısından benzer bulunması, beslenme alışkanlıkları, günlük kalsiyum tüketimi ve menapozal durum gibi faktörlerin hasta ve kontrol grubunda benzer olması, D vitamini replasmanı sonrası tüm olgularda D vitamini seviyesinin normal aralığa ulaşması çalışmanın güçlü yanlarıdır.

Sonuç olarak; astımlı hastalarında obezite prevalansının yüksek olduğu, astım kontrol testinin obezlerde obez olmayanlara göre daha düşük olduğu ancak farkın anlamlı olmadığı izlenmiştir. İlk başvuru anında astım hastalarının %71,7’sinin kontrol altında olmadığı ancak D vitamini replasmanı sonrası değerlendirmede kontrol altında olmayan hasta oranının %13,2’ye düştüğü; D vitamini replasmanı öncesi ve sonrası astım kontrol testi ve solunum fonksiyon testi değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu izlenmiştir. Astım hastalarında obezite ve D vitamini replasmanının hastalık kontrolü ve solunum fonksiyonları

üzerine etkisini araştıran uzun süreli, geniş olgu sayılı, randomize, çok merkezli prospektif pek çok çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünölmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Son yıllarda D vitamininin bağışıklık üzerine etkilerinin anlaşılması, astım ve allerjik hastalıklarla ilgili rolünün de araştırılmasını gündeme getirmiştir. Obezitenin dünya çapındaki epidemisi ve kronik hastalıklarla ilişkisi astım ile ilişkisi açısından da ilgi çekici hale gelmiştir. Bu çalışmada D vitamininin ve vücut kitle indeksinin astım kontrolü ve solunum fonksiyonları üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmamız ve literatür bilgilerine göre:

➤ Astım ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, demografik veriler açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir. Eğitim seviyesinin hem astım hem kontrol grubunun yarısından fazlasında ilköğretim ve öncesi düzeyinde olduğu gözlemlenmiştir.

➤ VKİ ortalamasının hem astım hem kontrol grubunda yüksek olması ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) çağımızın en önemli sorunlarından birini göz önüne sermektedir.

➤ Sigara içme öyküsü ve pasif sigara maruziyeti astım ve kontrol grupları arasında benzer bulunmuştur. Astımlı hastaların %36,7'sinde sigara içme öyküsü olup, bunların hala %11,7'sinin aktif sigara içici olduğu dikkat çekicidir.

➤ Astım hastalarında atopi varlığının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu, özellikle deri ve nazal bulguların ön planda olduğu ve astımlı hastaların yarısında ailede astım ve/veya atopi öyküsü mevcut olduğu gözlenmiştir. Ayrıca her iki astım hastasından birinde eşlik eden ÜSY hastalığı olduğu, postnazal akıntı ve mevsimsel rinitin en sık eşlik eden komorbiditeler olduğu gözlenmiştir.

➤ Kontrol grubunda türban kullanım oranı astım grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark anlamlı bulunmamıştır. D vitamini seviyesi türban takanlarda ve takmayanlarda benzer bulunmuştur.

➤ Her iki grupta günlük güneş ışığı maruziyeti, kalsiyum içerikli beslenme (her gün en az iki porsiyon süt, ayran, yoğurt, peynir gibi yiyecek/içecek vs.) ve menapozal durum açısından fark görülmemiştir.

➤ Her iki grupta fosfor, kalsiyum, alkalin fosfataz, parathormon ve 25 hidroksi D vitamini düzeyleri benzer bulunmuştur. D vitamini seviyeleri her iki grubun yaklaşık %90'ında düşük bulunmuştur.

➤ Astım hastalarının yaklaşık %60'ında tanı süresinin 10 yıldan uzun olduğu, kronik hastalık ağırlığına bakıldığında ise daha büyük çoğunluğun orta persistan grupta olduğu, %85,3'ünün inhale kortikosteroid ve uzun etkili beta 2 agonist kombinasyonu kullanmakta olduğu izlenmiştir.

➤ Astımlı hastaların yaklaşık %70'inin obez olduğu, ortalama AKT puanının obez astımlılarda obez olmayanlara göre daha düşük izlendiği, ancak aradaki farkın anlamlı

olmadığı görülmüştür. Obezite varlığına göre astım kontrolü karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

➤ İlk başvuru anında astım hastalarının %71,7'sinin kontrol altında olmadığı ancak replasman sonrası değerlendirmede kontrol altında olmayan hasta oranının %13,2'ye düşmesi dikkat çekicidir. D vitamini replasmanı öncesi ve sonrası astım kontrol testi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir.

➤ D vitamini replasmanı sonrası kontrolleri görülen 53 astım hastasının solunum fonksiyon testi verileri değerlendirildiğinde; FVC (L), FVC (%), FEV₁/FVC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede artış görülmüştür.

➤ Astımlı hastalarda D vitamini replasmanının hastalık kontrolü ve solunum fonksiyonları üzerine etkisini belirlemek amaçlı uzun süreli, geniş olgu sayılı, çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR DİZİNİ

1. 2017 GINA Report, *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. [cited 2017 December]; Available from: <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>.
2. Bel, E.H., *Clinical phenotypes of asthma*. *Curr Opin Pulm Med*, 2004. **10**(1): p. 44-50.
3. Moore, W.C., D.A. Meyers, S.E. Wenzel, et al., *Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010. **181**(4): p. 315-23.
4. Wenzel, S.E., *Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches*. *Nat Med*, 2012. **18**(5): p. 716-25.
5. 2015 GINA Report, *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. [cited 2017 December]; Available from: http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA_Report_2015_Aug11-1.pdf.
6. Masoli, M., D. Fabian, S. Holt, et al., *The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report*. *Allergy*, 2004. **59**(5): p. 469-78.
7. Basara, B.B., V. Dirimese, E. Ozkan, et al., *Türkiye Hastalık Yükü Çalışması*. 2006, Ankara: Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü.
8. Kurt, E., S. Metintas, I. Basyigit, et al., *Prevalence and Risk Factors of Allergies in Turkey (PARFAIT): results of a multicentre cross-sectional study in adults*. *Eur Respir J*, 2009. **33**(4): p. 724-33.
9. Yıldız, F., G.B. Karakoç, R.E. Hamutçu, et al., *Türkiye’de astım ve KOAH farkındalığının değerlendirilmesi (GARD Türkiye Projesi-Kronik Hava Yolları Hastalıkları Ulusal Kontrol Programı)*. *Tuberk Toraks*, 2013. **61**(3): p. 175-182.
10. Sandhu, M.S. and T.B. Casale, *The role of vitamin D in asthma*. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2010. **105**(3): p. 191-9; quiz 200-2, 217.
11. Iqbal, S.F. and R.J. Freishtat, *Mechanism of action of vitamin D in the asthmatic lung*. *J Investig Med*, 2011. **59**(8): p. 1200-2.
12. Hughes, D.A. and R. Norton, *Vitamin D and respiratory health*. *Clin Exp Immunol*, 2009. **158**(1): p. 20-5.
13. Ozkan, B., *Nutritional rickets*. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2010. **2**(4): p. 137-43.
14. Beuther, D.A. and E.R. Sutherland, *Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007. **175**(7): p. 661-6.
15. Boulet, L.P., *Asthma and obesity*. *Clin Exp Allergy*, 2013. **43**(1): p. 8-21.
16. Farah, C.S. and C.M. Salome, *Asthma and obesity: a known association but unknown mechanism*. *Respirology*, 2012. **17**(3): p. 412-21.
17. Holick, M.F., *Vitamin D deficiency*. *N Engl J Med*, 2007. **357**(3): p. 266-81.
18. von Mutius, E., *The rising trends in asthma and allergic disease*. *Clin Exp Allergy*, 1998. **28 Suppl 5**: p. 45-9; discussion 50-1.
19. Senthilselvan, A., J. Lawson, D.C. Rennie, et al., *Stabilization of an increasing trend in physician-diagnosed asthma prevalence in Saskatchewan, 1991 to 1998*. *Chest*, 2003. **124**(2): p. 438-48.
20. Akinbami, L.J. and K.C. Schoendorf, *Trends in childhood asthma: prevalence, health care utilization, and mortality*. *Pediatrics*, 2002. **110**(2 Pt 1): p. 315-22.
21. von Hertzen, L. and T. Haahtela, *Signs of reversing trends in prevalence of asthma*. *Allergy*, 2005. **60**(3): p. 283-92.

22. Ober, C., *Perspectives on the past decade of asthma genetics*. J Allergy Clin Immunol, 2005. **116**(2): p. 274-8.
23. Holgate, S.T., *Genetic and environmental interaction in allergy and asthma*. J Allergy Clin Immunol, 1999. **104**(6): p. 1139-46.
24. Toskala, E. and D.W. Kennedy, *Asthma risk factors*. Int Forum Allergy Rhinol, 2015. **5 Suppl 1**: p. S11-6.
25. Holloway, J.W., B. Beghe, and S.T. Holgate, *The genetic basis of atopic asthma*. Clin Exp Allergy, 1999. **29**(8): p. 1023-32.
26. Sackesen, C., C. Karaaslan, O. Keskin, et al., *The effect of polymorphisms at the CD14 promoter and the TLR4 gene on asthma phenotypes in Turkish children with asthma*. Allergy, 2005. **60**(12): p. 1485-92.
27. Sahiner, U.M., A. Semic-Jusufagic, J.A. Curtin, et al., *Polymorphisms of endotoxin pathway and endotoxin exposure: in vitro IgE synthesis and replication in a birth cohort*. Allergy, 2014. **69**(12): p. 1648-58.
28. von Mutius, E., *Environmental factors influencing the development and progression of pediatric asthma*. J Allergy Clin Immunol, 2002. **109**(6 Suppl): p. S525-32.
29. Israel, E., V.M. Chinchilli, J.G. Ford, et al., *Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial*. Lancet, 2004. **364**(9444): p. 1505-12.
30. Strachan, D.P., *Hay fever, hygiene, and household size*. BMJ, 1989. **299**(6710): p. 1259-60.
31. Ito, K., K.F. Chung, and I.M. Adcock, *Update on glucocorticoid action and resistance*. J Allergy Clin Immunol, 2006. **117**(3): p. 522-43.
32. Duru, S. and E.B. Kurt, *[Asthma, environment and epigenetic]*. Tuberk Toraks, 2014. **62**(2): p. 165-9.
33. Ho, S.M., *Environmental epigenetics of asthma: an update*. J Allergy Clin Immunol, 2010. **126**(3): p. 453-65.
34. Erdogan, T., G. Karakaya, and A.F. Kalyoncu, *Comorbid diseases in aspirin-exacerbated respiratory disease, and asthma*. Allergol Immunopathol (Madr), 2015. **43**(5): p. 442-8.
35. Pakhale, S., S. Doucette, K. Vandemheen, et al., *A comparison of obese and nonobese people with asthma: exploring an asthma-obesity interaction*. Chest, 2010. **137**(6): p. 1316-23.
36. Beuther, D.A., S.T. Weiss, and E.R. Sutherland, *Obesity and asthma*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. **174**(2): p. 112-9.
37. Yildiz, F., D. Mungan, B. Gemicioğlu, et al., *Asthma phenotypes in Turkey: a multicenter cross-sectional study in adult asthmatics; PHENOTURK study*. Clin Respir J, 2017. **11**(2): p. 210-223.
38. Rasmussen, F. and R.J. Hancox, *Mechanisms of obesity in asthma*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2014. **14**(1): p. 35-43.
39. Erkocoglu, M., A. Kaya, C. Ozcan, et al., *The effect of obesity on the level of fractional exhaled nitric oxide in children with asthma*. Int Arch Allergy Immunol, 2013. **162**(2): p. 156-62.
40. Yuksel, H., A. Sogut, O. Yilmaz, et al., *Role of adipokines and hormones of obesity in childhood asthma*. Allergy Asthma Immunol Res, 2012. **4**(2): p. 98-103.
41. Guler, N., E. Kirerleri, U. Ones, et al., *Leptin: does it have any role in childhood asthma?* J Allergy Clin Immunol, 2004. **114**(2): p. 254-9.
42. Kilic, H., I.K. Oguzulgen, F. Bakir, et al., *Asthma in obese women: outcomes and factors involved*. J Investig Allergol Clin Immunol, 2011. **21**(4): p. 290-6.

43. Horwood, L.J., D.M. Fergusson, and F.T. Shannon, *Social and familial factors in the development of early childhood asthma*. *Pediatrics*, 1985. **75**(5): p. 859-68.
44. Martinez, F.D., A.L. Wright, L.M. Taussig, et al., *Asthma and wheezing in the first six years of life*. *The Group Health Medical Associates*. *N Engl J Med*, 1995. **332**(3): p. 133-8.
45. Mungan, D., G. Celik, B. Sin, et al., *Characteristic features of cockroach hypersensitivity in Turkish asthmatic patients*. *Allergy*, 1998. **53**(9): p. 870-3.
46. Sears, M.R., J.M. Greene, A.R. Willan, et al., *A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood*. *N Engl J Med*, 2003. **349**(15): p. 1414-22.
47. Akcakaya, N., H. Cokugras, Y. Camcioglu, et al., *Skin test hypersensitivity for childhood asthma in Istanbul during a period of 16 years*. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2005. **33**(1): p. 15-9.
48. Sporik, R., J.M. Ingram, W. Price, et al., *Association of asthma with serum IgE and skin test reactivity to allergens among children living at high altitude. Tickling the dragon's breath*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995. **151**(5): p. 1388-92.
49. Machura, E., B. Mazur, M. Rusek-Zychma, et al., *Cytokine production by peripheral blood CD4+ and CD8+ T cells in atopic childhood asthma*. *Clin Dev Immunol*, 2010. **2010**: p. 606139.
50. Huang, Y.J. and H.A. Boushey, *The microbiome in asthma*. *J Allergy Clin Immunol*, 2015. **135**(1): p. 25-30.
51. Panzer, A.R. and S.V. Lynch, *Influence and effect of the human microbiome in allergy and asthma*. *Curr Opin Rheumatol*, 2015. **27**(4): p. 373-80.
52. Sigurs, N., R. Bjarnason, F. Sigurbergsson, et al., *Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. **161**(5): p. 1501-7.
53. Sly, P.D., M. Kusel, and P.G. Holt, *Do early-life viral infections cause asthma? J Allergy Clin Immunol*, 2010. **125**(6): p. 1202-5.
54. Arnoldussen, D.L., M. Linehan, and A. Sheikh, *BCG vaccination and allergy: a systematic review and meta-analysis*. *J Allergy Clin Immunol*, 2011. **127**(1): p. 246-53, 253 e1-21.
55. Akpınar-Elci, M., A.H. Cimrin, and O.C. Elci, *Prevalence and risk factors of occupational asthma among hairdressers in Turkey*. *J Occup Environ Med*, 2002. **44**(6): p. 585-90.
56. Malo, J.L., C. Lemiere, D. Gautrin, et al., *Occupational asthma*. *Curr Opin Pulm Med*, 2004. **10**(1): p. 57-61.
57. Blanc, P.D. and K. Toren, *How much adult asthma can be attributed to occupational factors? Am J Med*, 1999. **107**(6): p. 580-7.
58. Çımrın, A.H., *Meslek astımı-Türkiye gerçeği*. *Toraks Dergisi*, 2000. **1**: p. 87-89.
59. Nicholson, P.J., P. Cullinan, A.J. Taylor, et al., *Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma*. *Occup Environ Med*, 2005. **62**(5): p. 290-9.
60. Sastre, J., O. Vandenas, and H.S. Park, *Pathogenesis of occupational asthma*. *Eur Respir J*, 2003. **22**(2): p. 364-73.
61. Gilliland, F.D., Y.F. Li, and J.M. Peters, *Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. **163**(2): p. 429-36.
62. Chalmers, G.W., K.J. Macleod, S.A. Little, et al., *Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma*. *Thorax*, 2002. **57**(3): p. 226-30.

63. Chaudhuri, R., E. Livingston, A.D. McMahon, et al., *Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **168**(11): p. 1308-11.
64. Gauderman, W.J., E. Avol, F. Gilliland, et al., *The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age*. N Engl J Med, 2004. **351**(11): p. 1057-67.
65. Devereux, G. and A. Seaton, *Diet as a risk factor for atopy and asthma*. J Allergy Clin Immunol, 2005. **115**(6): p. 1109-17; quiz 1118.
66. Demir, A.U., G. Karakaya, B. Bozkurt, et al., *Asthma and allergic diseases in schoolchildren: third cross-sectional survey in the same primary school in Ankara, Turkey*. Pediatr Allergy Immunol, 2004. **15**(6): p. 531-8.
67. Lambrecht, B.N. and H. Hammad, *The role of dendritic and epithelial cells as master regulators of allergic airway inflammation*. Lancet, 2010. **376**(9743): p. 835-43.
68. Nakagome, K. and M. Nagata, *Pathogenesis of airway inflammation in bronchial asthma*. Auris Nasus Larynx, 2011. **38**(5): p. 555-63.
69. Robinson, D.S., *The role of the T cell in asthma*. J Allergy Clin Immunol, 2010. **126**(6): p. 1081-91; quiz 1092-3.
70. Holgate, S.T., D.E. Davies, P.M. Lackie, et al., *Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma*. J Allergy Clin Immunol, 2000. **105**(2 Pt 1): p. 193-204.
71. Miller, A.L. and N.W. Lukacs, *Chemokine receptors: understanding their role in asthmatic disease*. Immunol Allergy Clin North Am, 2004. **24**(4): p. 667-83, vii.
72. Leff, A.R., *Regulation of leukotrienes in the management of asthma: biology and clinical therapy*. Annu Rev Med, 2001. **52**: p. 1-14.
73. Ricciardolo, F.L., P.J. Sterk, B. Gaston, et al., *Nitric oxide in health and disease of the respiratory system*. Physiol Rev, 2004. **84**(3): p. 731-65.
74. Turktas, H., K. Oguzulgen, N. Kokturk, et al., *Correlation of exhaled nitric oxide levels and airway inflammation markers in stable asthmatic patients*. J Asthma, 2003. **40**(4): p. 425-30.
75. Ekmekci, O.B., O. Donma, E. Sardogan, et al., *Iron, nitric oxide, and myeloperoxidase in asthmatic patients*. Biochemistry (Mosc), 2004. **69**(4): p. 462-7.
76. Kokturk, N., T. Tatlicioglu, L. Memis, et al., *Expression of transforming growth factor beta1 in bronchial biopsies in asthma and COPD*. J Asthma, 2003. **40**(8): p. 887-93.
77. James, A., *Airway remodeling in asthma*. Curr Opin Pulm Med, 2005. **11**(1): p. 1-6.
78. Vignola, A.M., F. Mirabella, G. Costanzo, et al., *Airway remodeling in asthma*. Chest, 2003. **123**(3 Suppl): p. 417S-22S.
79. Hirst, S.J., J.G. Martin, J.V. Bonacci, et al., *Proliferative aspects of airway smooth muscle*. J Allergy Clin Immunol, 2004. **114**(2 Suppl): p. S2-17.
80. Black, J.L., *Asthma--more muscle cells or more muscular cells?* Am J Respir Crit Care Med, 2004. **169**(9): p. 980-1.
81. Wang, L., B.E. McParland, and P.D. Pare, *The functional consequences of structural changes in the airways: implications for airway hyperresponsiveness in asthma*. Chest, 2003. **123**(3 Suppl): p. 356S-62S.
82. Derneği, T.T. *Astim Tani ve Tedavi Rehberi 2016*; Available from: <http://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/1082017TTD-Astim-Tani-ve-Tedavi-Rehberi-2016.pdf>.
83. Yildiz, F., I.K. Oguzulgen, B. Dursun, et al., *Turkish Thoracic Society asthma management and prevention guideline: key points*. Tuberk Toraks, 2011. **59**(3): p. 291-311.

84. Levy, M.L., M. Fletcher, D.B. Price, et al., *International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care*. Prim Care Respir J, 2006. **15**(1): p. 20-34.
85. National Asthma, E. and P. Prevention, *Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007*. J Allergy Clin Immunol, 2007. **120**(5 Suppl): p. S94-138.
86. Busse, W.W., *Asthma diagnosis and treatment: filling in the information gaps*. J Allergy Clin Immunol, 2011. **128**(4): p. 740-50.
87. Lim, K.G. and C. Mottram, *The use of fraction of exhaled nitric oxide in pulmonary practice*. Chest, 2008. **133**(5): p. 1232-42.
88. Bakakos, P., F. Schleich, M. Alchanatis, et al., *Induced sputum in asthma: from bench to bedside*. Curr Med Chem, 2011. **18**(10): p. 1415-22.
89. Patil, S.U. and A.A. Long, *The usefulness of biomarkers of airway inflammation in managing asthma*. Allergy Asthma Proc, 2010. **31**(4): p. 259-68.
90. Sahiner, U.M., E. Civelek, S.T. Yavuz, et al., *Skin prick testing to aeroallergen extracts: what is the optimal panel in children and adolescents in Turkey?* Int Arch Allergy Immunol, 2012. **157**(4): p. 391-8.
91. Juniper, E.F., P.A. Kline, M.A. Vanzieleghem, et al., *Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics*. Am Rev Respir Dis, 1990. **142**(4): p. 832-6.
92. Pauwels, R.A., C.G. Lofdahl, D.S. Postma, et al., *Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group*. N Engl J Med, 1997. **337**(20): p. 1405-11.
93. Suissa, S., P. Ernst, S. Benayoun, et al., *Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma*. N Engl J Med, 2000. **343**(5): p. 332-6.
94. Raissy, H.H., H.W. Kelly, M. Harkins, et al., *Inhaled corticosteroids in lung diseases*. Am J Respir Crit Care Med, 2013. **187**(8): p. 798-803.
95. Powell, H. and P.G. Gibson, *Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach*. Med J Aust, 2003. **178**(5): p. 223-5.
96. Szeffler, S.J., R.J. Martin, T.S. King, et al., *Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma*. J Allergy Clin Immunol, 2002. **109**(3): p. 410-8.
97. Haldar, P., I.D. Pavord, D.E. Shaw, et al., *Cluster analysis and clinical asthma phenotypes*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **178**(3): p. 218-224.
98. Buhl, R., *Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma*. Allergy, 2006. **61**(5): p. 518-26.
99. Roland, N.J., R.K. Bhalla, and J. Earis, *The local side effects of inhaled corticosteroids: current understanding and review of the literature*. Chest, 2004. **126**(1): p. 213-9.
100. Ernst, P. and S. Suissa, *Systemic effects of inhaled corticosteroids*. Curr Opin Pulm Med, 2012. **18**(1): p. 85-9.
101. Juniper, E.F., K. Svensson, P.M. O'Byrne, et al., *Asthma quality of life during 1 year of treatment with budesonide with or without formoterol*. Eur Respir J, 1999. **14**(5): p. 1038-43.
102. Greening, A.P., P.W. Ind, M. Northfield, et al., *Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen & Hanburys Limited UK Study Group*. Lancet, 1994. **344**(8917): p. 219-24.

103. Shrewsbury, S., S. Pyke, and M. Britton, *Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA)*. *BMJ*, 2000. **320**(7246): p. 1368-73.
104. Ni Chroinin, M., I. Greenstone, T.J. Lasserson, et al., *Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naive adults and children*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(4): p. CD005307.
105. Bateman, E.D., H.A. Boushey, J. Bousquet, et al., *Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004. **170**(8): p. 836-44.
106. Shepherd, J., G. Rogers, R. Anderson, et al., *Systematic review and economic analysis of the comparative effectiveness of different inhaled corticosteroids and their usage with long-acting beta2 agonists for the treatment of chronic asthma in adults and children aged 12 years and over*. *Health Technol Assess*, 2008. **12**(19): p. iii-iv, 1-360.
107. Bateman, E.D., H.K. Reddel, G. Eriksson, et al., *Overall asthma control: the relationship between current control and future risk*. *J Allergy Clin Immunol*, 2010. **125**(3): p. 600-8, 608 e1-608 e6.
108. Papi, A., M. Corradi, C. Pigeon-Francisco, et al., *Beclomethasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial*. *Lancet Respir Med*, 2013. **1**(1): p. 23-31.
109. Anderson, G.P., *Current issues with beta2-adrenoceptor agonists: pharmacology and molecular and cellular mechanisms*. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2006. **31**(2-3): p. 119-30.
110. Cates, C.J., R. Jaeschke, S. Schmidt, et al., *Regular treatment with formoterol and inhaled steroids for chronic asthma: serious adverse events*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(6): p. CD006924.
111. Lazarus, S.C., H.A. Boushey, J.V. Fahy, et al., *Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial*. *JAMA*, 2001. **285**(20): p. 2583-93.
112. Dicipinigitis, P.V., J.B. Dobkin, and J. Reichel, *Antitussive effect of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast in subjects with cough-variant asthma*. *J Asthma*, 2002. **39**(4): p. 291-7.
113. Barnes, N.C. and C.J. Miller, *Effect of leukotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: an integrated analysis of zafirlukast trials*. *Thorax*, 2000. **55**(6): p. 478-83.
114. Drazen, J.M., *Asthma therapy with agents preventing leukotriene synthesis or action*. *Proc Assoc Am Physicians*, 1999. **111**(6): p. 547-59.
115. Lipworth, B.J., *Leukotriene-receptor antagonists*. *Lancet*, 1999. **353**(9146): p. 57-62.
116. Chauhan, B.F. and F.M. Ducharme, *Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012(5): p. CD002314.
117. Laviolette, M., K. Malmstrom, S. Lu, et al., *Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. Montelukast/Beclomethasone Additivity Group*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. **160**(6): p. 1862-8.
118. Lofdahl, C.G., T.F. Reiss, J.A. Leff, et al., *Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients*. *BMJ*, 1999. **319**(7202): p. 87-90.

119. Virchow, J.C., Jr., A. Prasse, I. Naya, et al., *Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. **162**(2 Pt 1): p. 578-85.
120. Bateman, E.D., O. Kornmann, P. Schmidt, et al., *Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma*. *J Allergy Clin Immunol*, 2011. **128**(2): p. 315-22.
121. Kerstjens, H.A., M. Engel, R. Dahl, et al., *Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy*. *N Engl J Med*, 2012. **367**(13): p. 1198-207.
122. Iwamoto, H., A. Yokoyama, N. Shiota, et al., *Tiotropium bromide is effective for severe asthma with noneosinophilic phenotype*. *Eur Respir J*, 2008. **31**(6): p. 1379-80.
123. Rivington, R.N., L.P. Boulet, J. Cote, et al., *Efficacy of Uniphyl, salbutamol, and their combination in asthmatic patients on high-dose inhaled steroids*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995. **151**(2 Pt 1): p. 325-32.
124. Evans, D.J., D.A. Taylor, O. Zetterstrom, et al., *A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma*. *N Engl J Med*, 1997. **337**(20): p. 1412-8.
125. Ukena, D., U. Harnest, R. Sakalauskas, et al., *[Comparison of addition of theophylline to inhaled steroid with doubling of the dose of inhaled steroid in asthma]*. *Pneumologie*, 1998. **52**(7): p. 377-84.
126. Kidney, J., M. Dominguez, P.M. Taylor, et al., *Immunomodulation by theophylline in asthma. Demonstration by withdrawal of therapy*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995. **151**(6): p. 1907-14.
127. Ahn, H.C. and Y.C. Lee, *The clearance of theophylline is increased during the initial period of tuberculosis treatment*. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2003. **7**(6): p. 587-91.
128. Milgrom, H., R.B. Fick, Jr., J.Q. Su, et al., *Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMAB-E25 Study Group*. *N Engl J Med*, 1999. **341**(26): p. 1966-73.
129. Busse, W., J. Corren, B.Q. Lanier, et al., *Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma*. *J Allergy Clin Immunol*, 2001. **108**(2): p. 184-90.
130. Molimard, M., F. de Blay, A. Didier, et al., *Effectiveness of omalizumab (Xolair) in the first patients treated in real-life practice in France*. *Respir Med*, 2008. **102**(1): p. 71-6.
131. Normansell, R., S. Walker, S.J. Milan, et al., *Omalizumab for asthma in adults and children*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(1): p. CD003559.
132. Nair, P., M.M. Pizzichini, M. Kjarsgaard, et al., *Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia*. *N Engl J Med*, 2009. **360**(10): p. 985-93.
133. Haldar, P., C.E. Brightling, B. Hargadon, et al., *Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma*. *N Engl J Med*, 2009. **360**(10): p. 973-84.
134. Miller, C.W., N. Krishnaswamy, C. Johnston, et al., *Severe asthma and the omalizumab option*. *Clin Mol Allergy*, 2008. **6**: p. 4.
135. Mash, B., A. Bheekie, and P.W. Jones, *Inhaled vs oral steroids for adults with chronic asthma*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000(2): p. CD002160.
136. *Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis*. *Arthritis Rheum*, American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines 1996. **39**(11): p. 1791-801.
137. Campbell, I.A., J.G. Douglas, R.M. Francis, et al., *Five year study of etidronate and/or calcium as prevention and treatment for osteoporosis and fractures in*

- patients with asthma receiving long term oral and/or inhaled glucocorticoids.* Thorax, 2004. **59**(9): p. 761-8.
138. Eastell, R., D.M. Reid, J. Compston, et al., *A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update.* J Intern Med, 1998. **244**(4): p. 271-92.
 139. Rowe, B.H., C.H. Spooner, F.M. Ducharme, et al., *Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma.* Cochrane Database Syst Rev, 2007(3): p. CD000195.
 140. Welsh, E.J. and C.J. Cates, *Formoterol versus short-acting beta-agonists as relief medication for adults and children with asthma.* Cochrane Database Syst Rev, 2010(9): p. CD008418.
 141. Suissa, S., P. Ernst, J.F. Boivin, et al., *A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists.* Am J Respir Crit Care Med, 1994. **149**(3 Pt 1): p. 604-10.
 142. Rodrigo, G.J., J.A. Castro-Rodriguez, L.J. Nannini, et al., *Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review with meta-analysis.* Respir Med, 2009. **103**(10): p. 1421-9.
 143. Griffiths, B. and F.M. Ducharme, *Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children.* Cochrane Database Syst Rev, 2013(8): p. CD000060.
 144. Weinberger, M. and L. Hendeles, *Theophylline in asthma.* N Engl J Med, 1996. **334**(21): p. 1380-8.
 145. Rowe, B.H., J.A. Bretzlaff, C. Bourdon, et al., *Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department.* Cochrane Database Syst Rev, 2000(2): p. CD001490.
 146. Gallegos-Solorzano, M.C., R. Perez-Padilla, and R.J. Hernandez-Zenteno, *Usefulness of inhaled magnesium sulfate in the coadjutant management of severe asthma crisis in an emergency department.* Pulm Pharmacol Ther, 2010. **23**(5): p. 432-7.
 147. Kohler, C.L., S.L. Davies, and W.C. Bailey, *How to implement an asthma education program.* Clin Chest Med, 1995. **16**(4): p. 557-65.
 148. Sheikh, S.I., M. Chrysler, N.A. Ryan-Wenger, et al., *Improving pediatric asthma care: A partnership between pediatric primary care clinics and a free-standing Children's Hospital.* J Asthma, 2016. **53**(6): p. 622-8.
 149. Wilson, S.R., P. Strub, A.S. Buist, et al., *Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma.* Am J Respir Crit Care Med, 2010. **181**(6): p. 566-77.
 150. Gibson, P.G., H. Powell, J. Coughlan, et al., *Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma.* Cochrane Database Syst Rev, 2003(1): p. CD001117.
 151. Guevara, J.P., F.M. Wolf, C.M. Grum, et al., *Effects of educational interventions for self management of asthma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis.* BMJ, 2003. **326**(7402): p. 1308-9.
 152. Nathan, R.A., C.A. Sorkness, M. Kosinski, et al., *Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control.* J Allergy Clin Immunol, 2004. **113**(1): p. 59-65.
 153. Juniper, E.F., A.S. Buist, F.M. Cox, et al., *Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire.* Chest, 1999. **115**(5): p. 1265-70.

154. Juniper, E.F., J. Bousquet, L. Abetz, et al., *Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire*. *Respir Med*, 2006. **100**(4): p. 616-21.
155. Vollmer, W.M., L.E. Markson, E. O'Connor, et al., *Association of asthma control with health care utilization and quality of life*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. **160**(5 Pt 1): p. 1647-52.
156. Bousquet, J., N. Khaltaev, A.A. Cruz, et al., *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen)*. *Allergy*, 2008. **63 Suppl 86**: p. 8-160.
157. Meltzer, E.O., J. Szwarcberg, and M.W. Pill, *Allergic rhinitis, asthma, and rhinosinusitis: diseases of the integrated airway*. *J Manag Care Pharm*, 2004. **10**(4): p. 310-7.
158. Harding, S.M., *Acid reflux and asthma*. *Curr Opin Pulm Med*, 2003. **9**(1): p. 42-5.
159. Sontag, S.J., *Why do the published data fail to clarify the relationship between gastroesophageal reflux and asthma?* *Am J Med*, 2000. **108 Suppl 4a**: p. 159S-169S.
160. Alkhalil, M., E. Schulman, and J. Getsy, *Obstructive sleep apnea syndrome and asthma: what are the links?* *J Clin Sleep Med*, 2009. **5**(1): p. 71-8.
161. Ozbek, O.Y., *Astım ve obezite*. *Turkiye Klinikleri Journal of Pediatrival Sciences*, 2009. **5**(3): p. 50-54.
162. *Asthma, COPD, and Asthma-COPD Overlap Syndrome*. [cited 2017 December]; Available from: <http://goldcopd.org/asthma-copd-asthma-copd-overlap-syndrome/>.
163. Sen, E., K. Oguzulgen, S. Bavbek, et al., *[Asthma-COPD overlap syndrome]*. *Tuberk Toraks*, 2015. **63**(4): p. 265-77.
164. Mauad, T. and M. Dolhnikoff, *Pathologic similarities and differences between asthma and chronic obstructive pulmonary disease*. *Curr Opin Pulm Med*, 2008. **14**(1): p. 31-8.
165. Nagpal, S., S. Na, and R. Rathnachalam, *Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands*. *Endocr Rev*, 2005. **26**(5): p. 662-87.
166. Bikle, D.D., *Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications*. *Chem Biol*, 2014. **21**(3): p. 319-29.
167. DeLuca, H.F., *Overview of general physiologic features and functions of vitamin D*. *Am J Clin Nutr*, 2004. **80**(6 Suppl): p. 1689S-96S.
168. Yetgin, S., S. Ozsoylu, S. Ruacan, et al., *Vitamin D-deficiency rickets and myelofibrosis*. *J Pediatr*, 1989. **114**(2): p. 213-7.
169. Hochberg, Z., *Rickets--past and present. Introduction*. *Endocr Dev*, 2003. **6**: p. 1-13.
170. Wharton, B. and N. Bishop, *Rickets*. *Lancet*, 2003. **362**(9393): p. 1389-400.
171. Williams, R.H. and P.R. Larsen, *Williams Textbook of Endocrinology*. 2003: Saunders.
172. Christakos, S., D.V. Ajibade, P. Dhawan, et al., *Vitamin D: metabolism*. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2010. **39**(2): p. 243-53, table of contents.
173. Bikle, D., *Nonclassic actions of vitamin D*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. **94**(1): p. 26-34.
174. Mosekilde, L., *Vitamin D requirement and setting recommendation levels: long-term perspectives*. *Nutr Rev*, 2008. **66**(10 Suppl 2): p. S170-7.
175. Holick, M.F., *Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application*. *Ann Epidemiol*, 2009. **19**(2): p. 73-8.
176. Hewison, M., *An update on vitamin D and human immunity*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012. **76**(3): p. 315-25.
177. Wolden-Kirk, H., C. Gysemans, A. Verstuyf, et al., *Extraskeletal effects of vitamin D*. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2012. **41**(3): p. 571-94.

178. Holick, M.F., *Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease*. Am J Clin Nutr, 2004. **80**(6 Suppl): p. 1678S-88S.
179. Cantorna, M.T., Y. Zhu, M. Froicu, et al., *Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D₃, and the immune system*. Am J Clin Nutr, 2004. **80**(6 Suppl): p. 1717S-20S.
180. Lin, W.Y., L. Wan, C.H. Tsai, et al., *Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with risk of Hashimoto's thyroiditis in Chinese patients in Taiwan*. J Clin Lab Anal, 2006. **20**(3): p. 109-12.
181. Fronczak, C.M., A.E. Baron, H.P. Chase, et al., *In utero dietary exposures and risk of islet autoimmunity in children*. Diabetes Care, 2003. **26**(12): p. 3237-42.
182. Nielsen, N.O., T. Skifte, M. Andersson, et al., *Both high and low serum vitamin D concentrations are associated with tuberculosis: a case-control study in Greenland*. Br J Nutr, 2010. **104**(10): p. 1487-91.
183. Gibney, K.B., L. MacGregor, K. Leder, et al., *Vitamin D deficiency is associated with tuberculosis and latent tuberculosis infection in immigrants from sub-Saharan Africa*. Clin Infect Dis, 2008. **46**(3): p. 443-6.
184. Richards, J.B., A.M. Valdes, J.P. Gardner, et al., *Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women*. Am J Clin Nutr, 2007. **86**(5): p. 1420-5.
185. Stajner, I., *Season of breast cancer diagnosis and probability of death from breast cancer in the United States*. Int J Cancer, 2010. **126**(12): p. 3010-3.
186. Guy, M., L.C. Lowe, D. Bretherton-Watt, et al., *Vitamin D receptor gene polymorphisms and breast cancer risk*. Clin Cancer Res, 2004. **10**(16): p. 5472-81.
187. Knight, J.A., M. Lesosky, H. Barnett, et al., *Vitamin D and reduced risk of breast cancer: a population-based case-control study*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007. **16**(3): p. 422-9.
188. Ma, Y., P. Zhang, F. Wang, et al., *Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies*. J Clin Oncol, 2011. **29**(28): p. 3775-82.
189. Giovannucci, E., Y. Liu, B.W. Hollis, et al., *25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study*. Arch Intern Med, 2008. **168**(11): p. 1174-80.
190. Sözeri, B. and Ö. Kasapçopur, *Vitamin D ve Romatolojik Hastalıklar*. Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrical Sciences, 2012. **8**(2): p. 114-118.
191. Soni, M., K. Kos, I.A. Lang, et al., *Vitamin D and cognitive function*. Scand J Clin Lab Invest Suppl, 2012. **243**: p. 79-82.
192. Evatt, M.L., M.R. DeLong, N. Khazai, et al., *Prevalence of vitamin d insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease*. Arch Neurol, 2008. **65**(10): p. 1348-52.
193. Hoogendijk, W.J., P. Lips, M.G. Dik, et al., *Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults*. Arch Gen Psychiatry, 2008. **65**(5): p. 508-12.
194. Mete, E. and Z. Akelma, *Vitamin D: Respiratory Diseases and Asthma*. Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrical Sciences, 2012. **8**(2): p. 128.
195. Ginde, A.A., J.M. Mansbach, and C.A. Camargo, Jr., *Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. Arch Intern Med, 2009. **169**(4): p. 384-90.

196. Brehm, J.M., J.C. Celedon, M.E. Soto-Quiros, et al., *Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009. **179**(9): p. 765-71.
197. Banerjee, A., G. Damera, R. Bhandare, et al., *Vitamin D and glucocorticoids differentially modulate chemokine expression in human airway smooth muscle cells*. *Br J Pharmacol*, 2008. **155**(1): p. 84-92.
198. Sutherland, E.R., E. Goleva, L.P. Jackson, et al., *Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010. **181**(7): p. 699-704.
199. Caron-Jobin, M., A.S. Morisset, A. Tremblay, et al., *Elevated serum 25(OH)D concentrations, vitamin D, and calcium intakes are associated with reduced adipocyte size in women*. *Obesity (Silver Spring)*, 2011. **19**(7): p. 1335-41.
200. Newton, A.L., L.J. Hanks, A.P. Ashraf, et al., *Macronutrient intake influences the effect of 25-hydroxy-vitamin d status on metabolic syndrome outcomes in african american girls*. *Cholesterol*, 2012. **2012**: p. 581432.
201. Agus, Z., M. Drezner, and C. Rosen, *Causes of vitamin D deficiency and resistance*. Available with subscription at www.uptodate.com, 1999.
202. Dawson-Hughes, B., *Vitamin D deficiency in adults: Definition, clinical manifestations, and treatment*. UpToDate, Waltham, MA. Accessed, 2014. **3**.
203. Holmes, E.W., J. Garbincius, and K.M. McKenna, *Analytical variability among methods for the measurement of 25-hydroxyvitamin D: still adding to the noise*. *Am J Clin Pathol*, 2013. **140**(4): p. 550-60.
204. Sempos, C.T., H.W. Vesper, K.W. Phinney, et al., *Vitamin D status as an international issue: national surveys and the problem of standardization*. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 2012. **243**: p. 32-40.
205. Tai, S.S., M. Bedner, and K.W. Phinney, *Development of a candidate reference measurement procedure for the determination of 25-hydroxyvitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D2 in human serum using isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry*. *Anal Chem*, 2010. **82**(5): p. 1942-8.
206. Wacker, M. and M.F. Holick, *Vitamin D - effects on skeletal and extraskelatal health and the need for supplementation*. *Nutrients*, 2013. **5**(1): p. 111-48.
207. Ross, A.C., J.E. Manson, S.A. Abrams, et al., *The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. **96**(1): p. 53-8.
208. in *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*, A.C. Ross, C.L. Taylor, A.L. Yaktine, et al., Editors. 2011: Washington (DC).
209. Tripkovic, L., H. Lambert, K. Hart, et al., *Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis*. *Am J Clin Nutr*, 2012. **95**(6): p. 1357-64.
210. Dawson-Hughes, B., R.P. Heaney, M.F. Holick, et al., *Estimates of optimal vitamin D status*. *Osteoporos Int*, 2005. **16**(7): p. 713-6.
211. *Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017*. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği [cited 2017 December]; Available from: http://www.temd.org.tr/files/OBEZITE2017_web.pdf.
212. *Yetişkinlerde vücut kitle indeksine göre uluslararası zayıflık, fazla kiloluluk ve obezitenin sınıflandırılması*. [cited 2017 December]; Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/obezite/obezite-nasil-saptanir.html>.
213. *Controlling the global obesity epidemic*. World Health Organization [cited 2017 November]; Available from: <http://www.who.int/nutrition/topics/obesity/en/>.

214. Ünal, B., G. Ergör, G. Horasan Dinç, et al., *Türkiye Kronik Hastalıkları ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması* B. Ünal and G. Ergör, Editors. 2013, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu: Ankara.
215. *Dünyada Obezitenin Görülme Sıklığı*. [cited 2017 December]; Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/obezite/dunyada-obezitenin-gorulme-sikligi.html>.
216. Satman, I., T. Yilmaz, A. Sengul, et al., *Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP)*. Diabetes Care, 2002. **25**(9): p. 1551-6.
217. Satman, I., B. Omer, Y. Tutuncu, et al., *Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults*. Eur J Epidemiol, 2013. **28**(2): p. 169-80.
218. Serter, R., *Obezite Atlası*. Ankara, Karakter Color Basımevi, 2004.
219. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation*. World Health Organ Tech Rep Ser, 2000. **894**: p. i-xii, 1-253.
220. Koenig, S.M., *Pulmonary complications of obesity*. Am J Med Sci, 2001. **321**(4): p. 249-79.
221. Grunstein, R., *Pulmonary function, sleep apnoea and obesity. I: Kopelman PG, Stock MJ (eds.). Clinical Obesity*. 1998, Oxford: Blackwell Science.
222. Schwartz, A.R., S.P. Patil, S. Squier, et al., *Obesity and upper airway control during sleep*. J Appl Physiol (1985), 2010. **108**(2): p. 430-5.
223. Sullivan, C.E., *Sleep apnea-pathophysiology: upper airway and control of breathing*. Obstructive sleep Apnea syndrome: clinical research and treatment, 1990.
224. Baltacı, D., M. Ünalacak, İ.H. Kara, et al., *Birinci Basamakta Obezite Tedavisi*. Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics, 2015. **6**(3): p. 96-102.
225. Jakicic, J.M., *Exercise in the treatment of obesity*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2003. **32**(4): p. 967-80.
226. Güldal, D. and H. Can, *Obezite ile Baş Etmede Davranış Değişikliğinin Rolü*. Türkiye Klinikleri Journal of Family Medicine Special Topics, 2015. **6**(3): p. 136-142.
227. Gülçelik, N.E., A. Gürlek, and A. Usman, *Obezitenin medikal tedavisi*. Hacettepe Tıp Dergisi, 2007. **38**: p. 212-217.
228. Bilge, U. and İ. Ünlüoğlu, *Obezite Farmakolojisinde Yeni İlaçlar*. Türkiye Klinikleri Journal of Family Medicine Special Topics, 2015. **6**(3): p. 103-107.
229. Selçuk, E.B. and B.K. Tetik, *Obezite Cerrahisi*. Türkiye Klinikleri Journal of Family Medicine Special Topics, 2015. **6**(3): p. 112-115.
230. Samrah, S., I. Khatib, M. Omari, et al., *Vitamin D deficiency and level of asthma control in women from North of Jordan: a case-control study*. J Asthma, 2014. **51**(8): p. 832-8.
231. *Eğitim istatistikleri*. Türkiye İstatistik Kurumu [cited 2018 January]; Available from: http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1018.
232. Stegberg, M., M. Hasselgren, S. Montgomery, et al., *Changes in smoking prevalence and cessation support, and factors associated with successful smoking cessation in Swedish patients with asthma and COPD*. Eur Clin Respir J, 2018. **5**(1): p. 1421389.
233. *Küresel yetişkin tütün araştırmaları, 2012*. Türkiye İstatistik Kurumu [cited 2018 January]; Available from: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=13142>.
234. Sutherland, E.R., *Linking obesity and asthma*. Ann N Y Acad Sci, 2014. **1311**: p. 31-41.
235. Carpaij, O.A. and M. van den Berge, *The asthma-obesity relationship: underlying mechanisms and treatment implications*. Curr Opin Pulm Med, 2018. **24**(1): p. 42-49.

236. Zhang, X., J. Zheng, L. Zhang, et al., *Systemic inflammation mediates the detrimental effects of obesity on asthma control*. Allergy Asthma Proc, 2018. **39**(1): p. 43-50.
237. Kasteleyn, M.J., T.N. Bonten, R. de Mutsert, et al., *Pulmonary function, exhaled nitric oxide and symptoms in asthma patients with obesity: a cross-sectional study*. Respir Res, 2017. **18**(1): p. 205.
238. Maniscalco, M., A.S. Zamparelli, D.F. Vitale, et al., *Long-term effect of weight loss induced by bariatric surgery on asthma control and health related quality of life in asthmatic patients with severe obesity: A pilot study*. Respir Med, 2017. **130**: p. 69-74.
239. Li, F., M. Peng, L. Jiang, et al., *Vitamin D deficiency is associated with decreased lung function in Chinese adults with asthma*. Respiration, 2011. **81**(6): p. 469-75.
240. Black, P.N. and R. Scragg, *Relationship between serum 25-hydroxyvitamin d and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey*. Chest, 2005. **128**(6): p. 3792-8.
241. Thuesen, B.H., T. Skaaby, L.L. Husemoen, et al., *The association of serum 25-OH vitamin D with atopy, asthma, and lung function in a prospective study of Danish adults*. Clin Exp Allergy, 2015. **45**(1): p. 265-72.
242. Lange, N.E., D. Sparrow, P. Vokonas, et al., *Vitamin D deficiency, smoking, and lung function in the Normative Aging Study*. Am J Respir Crit Care Med, 2012. **186**(7): p. 616-21.
243. Janeva-Jovanovska, E., D. Dokic, B. Jovkovska-Kaeva, et al., *Relationship between Vitamin D, Inflammation and Lung Function In Patients with Severe Uncontrolled Asthma*. Open Access Maced J Med Sci, 2017. **5**(7): p. 899-903.
244. Shahin, M.Y.A., A.A. El-lawah, A. Amin, et al., *Study of serum vitamin D level in adult patients with bronchial asthma*. Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis, 2017. **66**(1): p. 5-9.
245. Goleva, E., D.A. Searing, L.P. Jackson, et al., *Steroid requirements and immune associations with vitamin D are stronger in children than adults with asthma*. J Allergy Clin Immunol, 2012. **129**(5): p. 1243-51.
246. Martineau, A.R., B.D. MacLaughlin, R.L. Hooper, et al., *Double-blind randomised placebo-controlled trial of bolus-dose vitamin D3 supplementation in adults with asthma (ViDiAs)*. Thorax, 2015. **70**(5): p. 451-7.
247. Castro, M., T.S. King, S.J. Kunselman, et al., *Effect of vitamin D3 on asthma treatment failures in adults with symptomatic asthma and lower vitamin D levels: the VIDA randomized clinical trial*. JAMA, 2014. **311**(20): p. 2083-91.
248. Luo, J., D. Liu, and C.T. Liu, *Can Vitamin D Supplementation in Addition to Asthma Controllers Improve Clinical Outcomes in Patients With Asthma?: A Meta-Analysis*. Medicine (Baltimore), 2015. **94**(50): p. e2185.
249. Babar, M.Z.M., M. Hussain, and S.A. Majeed, *Vitamin D supplementation improves FEV1 in patients of Bronchial Asthma*. Pak J Med Sci, 2017. **33**(5): p. 1144-1147.
250. Majak, P., M. Olszowiec-Chlebna, K. Smejda, et al., *Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection*. J Allergy Clin Immunol, 2011. **127**(5): p. 1294-6.
251. Tachimoto, H., H. Mezawa, T. Segawa, et al., *Improved control of childhood asthma with low-dose, short-term vitamin D supplementation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Allergy, 2016. **71**(7): p. 1001-9.

8. EKLER

8.1. EK- 1: Başvuru Kartı Örneği

HASTA BAŞVURU KARTI

1. Başvuru tarihi: / /
2. Başvurulan mevsim:
- Sonbahar Kış İlkbahar Yaz
3. TC numarası:
4. Dosya numarası:
5. Cinsiyet: Kadın Erkek
6. Meslek:
7. Yaş:
8. Boy:
9. Ağırlık:
10. Vücut kitle indeksi:
- Normal Obez
11. Medeni hali : Evli Bekar Dul
12. Eğitim durumu:
- Okur-Yazar değil Okur-Yazar İlkokul Ortaokul
- Lise Meslek lisesi Yüksekokul Üniversite
13. Astım tanısı konulan yıl:
14. Son bir yılda acile başvuru yaptınız mı? Evet Hayır
15. Son bir yılda sistemik steroid kullanıldı mı? Evet Hayır
16. Astım nedeniyle son bir yıl içinde hastanede yattınız mı?
- Evet Hayır
17. Herhangi bir zaman entübasyon gerektiren ağır astım nöbeti geçirdiniz mi?
- Evet Hayır

18. Diğer yakınmalar ve hastalıklar:

- Yok Hipertansiyon Koroner arter hastalığı
 Glukom Hipertiroidi Gastrit/ Ülser
 Diabet Psikiyatrik hastalık Diğer

19. Önceki akciğer hastalıkları:

- Yok Eski tüberküloz Kronik bronşit Diğer

20. Sigara:

- Halen içiyor
 Bir yıldan uzun süredir bırakmış
 Bir yıldan kısa süredir bırakmış

21. İçmişse veya içiyorsa : tane / gün yıl

22. Pasif içicilik: Evet Hayır

23. Atopi belirtileri:

- Yok
 Deri (Egzama, Atopik dermatit, Kızarıklık, Kaşıntı)
 Nazal semptomlar (Tıkanıklık, Akıntı, Hapşırık nöbetleri, Damakta kaşıntı)
 Konjonktivit (Göz kızarıklığı, Kaşıntı)
 İlaç alerjisi (Penisilin grubu veya Diğer)
 Gıda alerjisi (Dilde dudakta şişme, Burun akıntısı, Vücutta ödem)

24. Aile öyküsü:

- Astım Diğer atopi belirtileri Yok

25. Üst solunum yolu hastalıkları:

- Yok Perennial (sürekli) rinit Mevsimsel rinit
 Postnazal akıntı Anosmi (koku alma duyusu kaybı) Sinüzit
 Deviasyon Lezzet hissi kaybı Polipozis

26. İşyeri öyküsü:

- Çalışmıyor
- İşyerinde zararlı etken yok
- Toz, buhar, gaz maruziyeti var
- Haftasonu veya uzun tatillerde yakınmalarında azalma

27. Diğer risk faktörleri:

- Aspirin veya ağrı kesici ilaç alımında yakınmalarda artma
- Hayvanlarla temasta yakınmalarda artma
- Gastroözefageal reflü belirtileri (Göğüste yanma, Geğirme, Yatınca öksürük)
- Viral enfeksiyonlarda yakınmalar
- Hava kirliliğinde yakınmalarda artma
- Yok

28. Bayan hastalarda:

- Premenapoz Menapoz Postmenapoz

29. Bayan hastalarda türban kullanımı:

- Evet Hayır

30. Güneş ışığına maruz kalma süresi:

- Günde bir saatten az Günde 1-3 saat
- Günde 3-5 saat Günde 5 saatten fazla

31. Evdeki ısınma sistemi:

- Kömür sobası Odun sobası Kalorifer
- Bacasız sobalar Diğer

32. Beslenme türü:

- Bitkisel gıda ağırlıklı Hayvansal gıda ağırlıklı Karma

33. Hergün en az 2 porsiyon kalsiyum içerikli yiyecek/içecek (Süt, Ayran, Yoğurt, Peynir vs.) tüketiyor mu?

Evet

Hayır

34. Günlük öğün sayısı:

1

2

3

4

≥ 5

35. Daha önceki tedaviler

İnhaler kısa etkili betamimetik

İnhaler uzun etkili betamimetik

Oral uzun etkili betamimetik

Oral uzun etkili teofilin

LTR antagonisti

Parenteral teofilin

İnhaler steroid

Oral steroid

Parenteral uzun etkili steroid

Anti Ig E tedavi

Öksürük şurubu

Alternatif tedavi (Akupunktur, Mağara)

36. Akciğer oskültasyonu

Normal

Ekspiryum uzaması var

Zorlu ekspiryumda ronküs

İnspiryumda vizing, öksürük

Zorlu solunumda vizing, öksürük

Diğer

37. PAAG

Özellik yok

Sekel tb

Diğer

38. Kronik astma ağırlık derecesi

İntermittan

Hafif persistan

Orta persistan

Ağır persistan

39. Hastanın laboratuvar bulguları:

➤ **Kalsiyum (Ca) :** **mg/dL**

Düşük Normal Yüksek

➤ **Fosfor (P):** **mg/dL**

Düşük Normal Yüksek

➤ **Alkale fosfataz (ALP):** **U/L**

Düşük Normal Yüksek

➤ **25 Hidroksi D vitamini:** **ng/ml**

Düşük Normal Yüksek

➤ **Parathormon:** **pg/ml**

Düşük Normal Yüksek

8.2. EK- 2: Astım Kontrol Testi Örneği

ASTIM KONTROL TESTİ

1.Son 4 hafta içerisinde astımınız sizin işte, okulda veya evde çalışmanızı ne sıklıkta engelledi?

PUAN

Her zaman 1	Çoğunlukla 2	Bazen 3	Çok az 4	Hiçbir zaman 5
----------------	-----------------	------------	-------------	-------------------

2.Son 4 hafta içinde ne sıklıkta nefes darlığı hissettiniz?

Günde >1 kez 1	Günde 1 kez 2	Haftada 3-6 kez 3	Haftada 1-2 kez 4	Hiçbir zaman 5
-------------------	------------------	----------------------	----------------------	-------------------

3.Son 4 hafta içerisinde astım şikayetleriniz (hırıltılı, öksürük, nefes darlığı, göğüs sıkışması veya ağrısı) kaç kez gece veya sabah normal kalkış saatinizden önce sizi uyandırdı?

Haftada en az 4 gece 1	Haftada 2-3 gece 2	Haftada 1 kez 3	1 veya 2 kez 4	Hiçbir zaman 5
---------------------------	-----------------------	--------------------	-------------------	-------------------

4.Son 4 hafta içerisinde rahatlatıcı inhaler cihazınızı veya salbutamol türü nebülizer ilacınızı kaç kere kullandınız?

Günde en 3 kez 1	Günde 1 veya 2 kez 2	Haftada 2 veya 3 kez 3	Haftada ≤ 1 kez 4	Hiçbir zaman 5
---------------------	-------------------------	---------------------------	----------------------	-------------------

5.Son 4 haftadaki astım kontrolünüzü nasıl değerlendirirsiniz?

Hiç kontrol altında değil 1	Zayıf 2	Orta 3	İyi 4	Tam kontrol altında 5
--------------------------------	------------	-----------	----------	--------------------------

HASTA TOPLAM PUANI

Toplam puan 25: **Tam Kontrol** | 24-20: **Kısmi Kontrol** | <19: **Kontrol Altında Değil**

8.3. EK- 3: Klinik Araştırma Etik Kurul Değerlendirme Formu



T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU



Etik Kurul Bilgileri	Adı	Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	Adres	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Ara Kat 41380 Umuttepe Yerleşkesi /KOCAELİ
	Telefon	0262 303 74 50
	Faks	0262 303 74 63
	E-Posta	gokaetikkurul@kocaeli.edu.tr

Başvuru Bilgileri	Araştırmanın Adı	Astımlı hastalarda vücut kitle indeksi ve vitamin D düzeyinin astım kontrolü ve solunum fonksiyonları üzerine etkisi			
	Araştırma Proje Numarası	KÜ GOKAEK 2016/310			
	Sorumlu Araştırmacı Unvanı/Adı/Soyadı	Prof. Dr. Füsün YILDIZ			
	Sorumlu Araştırmacının Uzmanlık Alanı	Göğüs Hastalıkları			
	Araştırma Merkezi	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD			
	Destekleyici				
	Araştırmanın Türü	Uzmanlık Tezi			
	Araştırmaya Katılan Merkezler	Tek Merkezli <input checked="" type="checkbox"/>	Çok Merkezli <input type="checkbox"/>	Ulusal <input checked="" type="checkbox"/>	Uluslararası <input type="checkbox"/>

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Var	Yok	Açıklama
		Başvuru Dilekçesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Başvuru Formu	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Araştırmanın Türü	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Araştırma Protokolü	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Kullanılacak Form Örnekleri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Aydınlatılmış Onam Formu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Araştırma Bütçesi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Literatür Örneği	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Taahhütname	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Biyolojik Materyal Transfer Anlaşması	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	İzin Belgeleri	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Başhekimlik Onayı	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Özgeçmişler	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Değişiklik Bilgi Formu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Proje Sonuç Formu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Diğer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

KÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu	Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	Onay formu	21.09.2016/KOGOEK01.1	1/2

Karar Bilgileri	Karar No: KÜ GOKAEK 2016/204	Proje No: 2016/310	Tarih: 29/11/2016
	Prof. Dr. Füsün YILDIZ sorumluluğunda yapılan ve yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler, araştırmanın gerekçesi, amacı, yaklaşım ve yöntemleri, gönüllüler için beklenen yarar ve riskler dikkate alınarak değerlendirilmiş ve araştırmanın ilgili protokol doğrultusunda belirtilen merkezlerde yürütülmesi etik açıdan, <input type="checkbox"/> Uygun bulunmuştur. <input checked="" type="checkbox"/> Eksikliklerin tamamlanması koşulu ile uygun bulunmuştur.* <input type="checkbox"/> Uygun bulunmamıştır.*		

Dayanakları	Hasta Hakları Yönetmeliği (01.08.1998/23420); Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi; İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (09.12.2003/25311); Biyotıp Araştırmalarına İlişkin İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesine Ek Protokolün Onaylanmasının Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (29.03.2011/27899); İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik (13.04.2013/28617); Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği (06.09.2014/29111); Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi; İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu; Türk Tabipleri Birliği Hekimlik Meslek Etiği Kuralları; Türk Tabipleri Birliği Araştırma Etiği Bildirgesi
-------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Etik Kurul Üyeleri

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Toplantıda Bulunma		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Kadir Babaoğlu Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İ. Erdem Okay Üye	Genel Cerrahi	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Canan Baydemir Üye	Biyostatistik	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Selcen Göçmez Üye	Farmakoloji	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Özlem Yıldız Gündoğdu Üye	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Haluk Emre Özel Üye	Restoratif Diş Tedavisi	Kocaeli Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Yusufhan Yazır Üye	Histoloji ve Embriyoloji	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Aslıhan Akpınar Raportör	Tıp Tarihi ve Etik	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ceyla Eraldemir Üye	Biyokimya	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

* Gerekçe ve öneriler: *Birçok formun sunulması sonucu - sunuda*

KÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu	Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	Onay formu	21.09.2016/KÜGÖEK01.1	2/2



T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : 48398777-050.01.04/
Konu : Dr.Tuba ÇİFTÇİ'nin tez
danışmanı hk.

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümüne bağlı Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı araştırma görevlisinin tez danışman değişikliği ile ilgili Fakülte Yönetim Kurulu karar sureti ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr. Nihat Zafer UTKAN
Dekan Vekili

EK :
Karar Sureti (1 sayfa)

DAĞITIM
Dahili Tıp Bilimleri Bölümüne
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığına
Mezuniyet Sonrası Eğitim Komisyonuna



TOPLANTI TARİHİ : 01.06.2017
TOPLANTI NO : 22

16- Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 31.05.2017 tarih 43920 sayılı yazısı ve ekleri görüşüldü.
Yapılan görüşmeler sonucunda; Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümüne bağlı Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı araştırma görevlisinin tez danışman değişikliği Anabilim Dalından geldiği şekli ile kabulüne, ilgili Anabilim Dalı Başkanlığı'na ve Mezuniyet Sonrası Eğitim Komisyonu Başkanlığı'na bildirilmesine oybirliği ile karar verildi.

Araştırma Görevlisi

Dr.Tuba ÇİFTÇİ

Tez Danışmanı

Yrd.Doç.Dr.Serap A.BARIŞ

Murat KOLAY
Fakülte Sekreteri