



T. C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**OBEZ VE OBEZ OLMAYAN ERİŞKİN ASTIMLI HASTALARDA
SERUM VİTAMİN D VE VİTAMİN B12 DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Canan ÖZTEKİN ÜREN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Muradiye NACAĞ

Gaziantep

2019

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
**OBEZ VE OBEZ OLMAYAN ERİŞKİN ASTIMLI HASTALARDA SERUM
VİTAMİN D VE VİTAMİN B12 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Canan ÖZTEKİN ÜREN

Tez Savunma Tarihi: 18.07.2019

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onayı:

Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez çalışmasının bir "Yüksek Lisans" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ

Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş kapsamı ve niteliği açısından "Yüksek Lisans" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Prof. Dr. Muradiye NACAĞ

Tez Danışmanı

Bu tez tarafımda okunmuş kapsamı ve niteliği açısından "Yüksek Lisans" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Tez Jürisi:

İmzası

Prof. Dr. Muradiye NACAĞ

.....

Prof. Dr. Meral UYAR

.....

Dr. Öğr. Üyesi Nazan BAYRAM

.....

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

17.06.2019

Canan ÖZTEKİN ÜREN



Sevgili eşim Caner'e,
Güzel evlatlarım; Yiğit Ali ve Asil Çagan'a
Ve Canım Anneme ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince bütün sabır ve sevecenliğiyle bana her türlü bilgi ve deneyim aktarımında destek olan tez danışmanım ve çok değerli hocam Prof. Dr. Muradiye NACAĞ'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi aktarım ve yol gösterme aşamasında bana destek olan hocalarım Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ, Prof. Dr. Tuncay DEMİRYÜREK, Prof. Dr. Mehtap ÖZKUR ve Prof. Dr. Şükrü AYNACIOĞLU' na teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma konusunun belirlenmesinde ve çalışmanın hazırlandığı süreçte bilgilerini, tecrübelerini ve değerli zamanını esirgemeyen değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Nazan BAYRAM'a, istatistik analizinin yapılmasında emeği geçen değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Seval KUL'a teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim yaşamım boyunca her zaman yanımda ve yol gösterici olan annem, babam ve kardeşlerime; tez çalışmalarım sırasında sonsuz sabır ve desteğiyle yanımda olan değerli eşim Caner'e ve dünyadaki en güzel duyguyu, anneliği bana yaşatan evlatlarım Yiğit Ali ve Asil Çağın'a sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunuyorum.

Çalışma boyunca benden bir an olsun yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarım; Dr. Alper ŞİMŞEK, Dr. Lutfiye ŞİMŞEK, Hemş. Ülkü BAĞCI, Dr. Filiz ÇOPUROĞLU ve Dr. Öğr. Üyesi Elif BİLSİN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Bu süreçte yanımda olan ve desteğini esirgemeyen aileme ve arkadaşlara teşekkürlerimi sunarım.

Canan ÖZTEKİN ÜREN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE/VEYA TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
KISALTMALAR LİSTESİ	viii
ÖZET.....	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ	3
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Astım	
2.1.1. Astımın Tanımı.....	6
2.1.2. Astımın Epidemiyolojisi.....	6
2.1.3. Sosyal fayda ve ekonomik maliyet.....	7
2.1.4. Astım Risk Faktörleri.....	7
2.1.4.1. Astımın Kişisel Risk Faktörleri.....	8
2.1.4.1.A. Astımda Cinsiyet.....	8
2.1.4.1.B. Astımda Genetiğin Rolü.....	8
2.1.4.1.C. Astımda Obezitenin Etkisi.....	9
2.1.4.2. Çevresel risk faktörleri.....	9

2.1.4.2.A. Alerjenler.....	10
2.1.4.2.B. İnfeksiyonlar.....	10
2.1.4.2.C. Mesleksel astıma yol açan faktörler.....	11
2.1.4.2.D. Sigara (Tütün).....	11
2.1.4.2.E. Hava Kirliliği Maruziyeti.....	12
2.1.4.2.F. Beslenme (Diyet).....	12
2.1.5. Fiziopatoloji.....	13
2.1.6. Tanı ve sınıflama.....	14
2.1.6.1. Semptomlar.....	14
2.1.6.2. Fizik Muayene.....	15
2.1.7. Astım Ayırıcı Tanı Testleri.....	15
2.1.7.1. Solunum fonksiyon ölçümü.....	15
2.1.7.2. Zirve ekspiratuar akım (PEF) Ölçümü.....	16
2.1.7.3. Hava yolu aşırı duyarlılığının ölçülmesi.....	16
2.1.7.4. Alerjinin değerlendirilmesi.....	16
2.1.7.5. Akciğer Grafisi.....	17
2.1.8. Tedavi ve takip.....	19
2.1.8.1. Tedavide Kullanılan İlaçlar.....	19
2.1.8.2. Tedavi Prensipleri	20
2.1.8.3. Astım kontrolünün değerlendirilmesi	22
2.2. Obezite.....	22
2.2.1. Tanım.....	22
2.2.2 Obezite prevalansı.....	23

2.2.3. Obezite ve Solunum Sistemi.....	24
2.2.3.1. Obezite ve solunum sistemi mekaniği.....	24
2.2.3.1.A. Kompliyans.....	24
2.2.3.1.B. Rezistans.....	24
2.2.3.1.C. Solunum kas fonksiyonları.....	25
2.2.4. Obezite ve sistemik inflamasyon.....	25
2.2.4.1. Leptin.....	26
2.2.4.2. IL-6.....	26
2.2.4.3. CRP.....	27
2.2.5. Obezite ve astım.....	27
2.3. Vitamin D.....	28
2.3.1. Vitamin D metabolizması.....	29
2.3.2. Ciltte Vitamin D sentezini etkileyen durumlar.....	31
2.3.3. D Vitamininin Kalsiyotropik Etkileri.....	32
2.3.4. D Vitamininin İskelet Sistemi Dışı Etkileri.....	32
2.3.5. Vitamin D durumunun değerlendirilmesi.....	33
2.3.6. Vitamin D eksikliği.....	33
2.3.7. Vitamin D ve Astım.....	34
2.3.8. Vitamin D ve Obezite.....	36
2.4. Vitamin B12.....	36
2.4.1. Vitamin B12 metabolizması ve fonksiyonları.....	38
2.4.2. Vitamin B12 düzeyinin değerlendirilmesi.....	38
2.4.3. Vitamin B12 eksikliği.....	39

2.4.4. Vitamin B12 ve Astım.....	40
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	43
4.BULGULAR.....	45
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	51
6. KAYNAKLAR.....	59
7. ÖZGEÇMİŞ	81



TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Astım risk faktörleri

Tablo 2: Tedavi öncesi hastanın değerlendirilmesi

Tablo 3: Yetişkinlerde VKİ'ye göre vücut ölçümlerinin değerlendirilmesi

Tablo 4: Vitamin D eksikliğinin nedenleri

Tablo 5: Astım hastalarının yaş, VKİ, SFT, Vitamin D, Vitamin B12 ve eozinofil ortalama ve medyan değerleri.

Tablo 6: Obez astımlı hastalarla obez olmayan astımlı hastaların cinsiyet, yaş, sigara içme durumu karşılaştırılması

Tablo 7: Obez astımlı hastalar ve obez olmayan astımlı hastaların cinsiyet, sigara içme durumunun karşılaştırılması

Tablo 8: Obez ve obez olmayan astımlı hastaların; FEV1/FVC, FVC(%beklenen), FEV1(%beklenen), FEV1(%CHG) ortalamaları

Tablo 9: Obez ve obez olmayan astım gruplarının sayısal değişkenler (yaş, VKİ, Vitamin D, Vitamin B12, FVC, FEV1, FEV1/FVC, %CHG, Eozinofil) bakımından karşılaştırılması

Tablo 10: Vitamin D3 ve B12 düzeylerine göre obez ve obez olmayan astım gruplarının karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Normal havayolu, astmatik havayolu ve astmatik atak sırasında havayolunun karşılaştırılması

Şekil 2: Astımlı hastaların tedavisinde kullanılan basamak sistemi

Şekil 3: D vitamini metabolizması



KISALTMALAR LİSTESİ

RSV: Respiratuvar sinsityal virüs

PM : Partiküler madde

NO₂ : Nitrojen dioksit

SFT: Solunum Fonksiyon Testi

FEV₁: Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü

FVC: Zorlu vital kapasite

ERV: Ekspiratuvar Rezerv Volüm

PEF: Zirve ekspiratuvar akım

TAK : Total akciğer kapasitesi

PEF metre: Zirve akımölçer

IgE: İmmünoglobulin E

PA: Posteroanterior

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

BKİ: Beden kitle indeksi

TAG: Triaçilgliserol

TNF- α : Tümör nekrozis faktör-alfa

IL-1 β : Interleukin 1 beta

IL-6: Interleukin 6

IL-8: Interleukin 8

IL-10: Interleukin 10

TGF- β : Transforme edici büyüme faktörü- beta

PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitörü

VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü

OECD: Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü

OHS: Obezite hipoventilasyon sendromu

BAL: Bronkoalveolar lavaj

CRP: C- Reaktif protein

GÖR: Gastroözefagial reflü

FRK: Fonksiyonel rezidüel kapasite

FEF 25-75: Zorlu ekspirasyon ortası akım hızı

Ca: Kalsiyum

P:Fosfor

NHANES: Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Grubu

DBP: D vitamini bağlayan protein

VDR: Vitamin D reseptörü

UVB: Ultraviyole B

SPF: Güneş koruyucu faktör

PTH: Parathormon

RSV: Respiratuar sinsityal virüs

TC-I : Transkobalamin-I

TC-II : Transkobalamin-II

TC-III : Transkobalamin-III

SAM: S-adenosil metionin

THF: Tetrahidrofolat

BHMT: Betain homosistein metil transferaz

CVD: Kardiyovasküler hastalıklar

NTD: Nöral tüp defektleri

AAD: Alerjik havayolu hastalığı

NHANES III : Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi III



ÖZET

Obez ve Obez Olmayan Yetişkin Astımlı Hastalarda Serum Vitamin D ve Vitamin B12 Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmada obez ve obez olmayan erişkin astımlı hastalarda D vitamini ve B12 vitamini düzeylerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya vücut kitle indeksi (VKİ)>30 olan 41 obez astımlı ve VKİ<30 olan 32 obez olmayan yetişkin astımlı hasta dahil edildi. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri kaydedildi. Obez ve obez olmayan astım grupları arasında serum vitamin D3, vitamin B12 düzeyleri, solunum fonksiyon testleri (SFT) ve demografik özellikler karşılaştırıldı.

Bulgular: Obez astım grubunun %78'i, obez olmayan astım grubunun %50' kadın idi. Yaş ortancası obez astımlı hastalarda 50 iken, obez olmayanlarda 43.5 bulundu. Cinsiyet ve yaş ortancası bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edildi (sırasıyla p=0.012, p=0.013). Serum vitamin D3, B12 düzeyleri ve SFT açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05). Ayrıca D3 vitamini eksikliği ve B12 vitamini eksikliği olan obez ve obez olmayan gruplar arasında da anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05).

Sonuç: Obez ve obez olmayanlar astımlılar arasında Vitamin D3, vitamin B12 düzeyleri ve SFT açısından farklılık tespit edilmedi. Bu verileri doğrulayabilmek için daha geniş ölçekli araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: astım, obezite, vitamin D, vitamin B12

ABSTRACT

Evaluation of Serum Vitamin D and Vitamin B12 Levels in Obese and Non-Obese Adult Asthmatic Patients

Objective: In this study, we aimed to compare vitamin D and vitamin B12 levels in obese and non-obese adult asthmatic patients.

Materials and methods: 41 obese asthmatic patients with BMI > 30 and 32 non-obese adult asthmatic patients with BMI < 30 were included in the study. Demographic, clinical and laboratory data of the patients were recorded. Serum vitamin D3, vitamin B12 levels, pulmonary function tests (PFT) and demographic characteristics were compared between obese and non-obese asthma groups.

Results: 78% of the obese asthma group and 50% of the non-obese asthma group were female. The median age was 50 in obese asthma patients and 43.5 in non-obese patients. A significant difference was found between the groups in terms of gender and median age ($p = 0.012$, $p = 0.013$, respectively). There was no significant difference between the groups in terms of serum vitamin D3, B12 levels and PFT ($p > 0.05$). There was also no significant difference between obese and non-obese groups with vitamin D3 deficiency and vitamin B12 deficiency ($p > 0.05$).

Conclusion: There was no difference between obese and non-obese asthmatics in terms of Vitamin D3, Vitamin B12 levels and PFT. Larger research is needed to confirm these data.

Keywords: asthma, obesity, vitamin D, vitamin B12

1.GİRİŞ

Astım, farklı uyaranlara karşı artmış havayolu aşırı duyarlılığı ve geri dönüşümlü havayolu daralması ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Astımdaki inflamasyon yanıtının oluşmasında pekçok farklı mediyatör rol almaktadır. Bu mediyatörlerden interlökin 1 β ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) gibi sitokinler inflamatuvar yanıtı güçlendirmektedir (2). İnflamasyon tekrarlayan ataklar halinde özellikle gece veya sabaha karşı öksürük, göğüste sıkışma hissi, nefes tıkanıklığı ve hırıltılı solunum gibi belirtilere neden olur (3). Astım hastalığı gelişimine neden olan risk faktörleri “kişisel” ve “çevresel” olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Kişisel risk faktörleri arasında genetik, atopi, bronş hiperreaktivitesi, epigenetik, cinsiyet ve obezite bulunurken, çevresel risk faktörlerinde alerjenler (ev tozu akarları, evcil hayvanları, hamamböceği, mantar çeşitlerinden küf mantarı, bitkilerdeki polenler, mikroorganizmalar, hava yolu ve bağırsak flora bakterileri), mesleki duyarlılaştırıcılar, sigara ve hava kirliliği yer almaktadır (4). Son yıllarda, astım ve atopinin gelişmesi, ilerlemesi ve ağırlığı üzerinde beslenmenin etkileri dikkat çekmektedir. Özellikle diyetteki mikrobeseinlerde olan değişikliklerin önemli faktörler olabileceği öne sürülmektedir (5).

Mikrobeseinlerden biri olan B12 vitamini (Vit B12) eritrositlerin olgunlaşması, sinir sisteminin normal fonksiyonları ve DNA sentezi için gereklidir (6). B12 vitamini için 150 pg/ml altı eksiklik olarak değerlendirilmektedir (7). Vit B12 eksikliği, anemi, nörolojik hastalıklar ve hiperhomosisteinemi gibi önemli halk sağlığı sonuçlarına yol açmakta ve dünya çapında milyonlarca insanı etkilemektedir (8). VitB12 eksikliği sıklıkla yetersiz alım, bağırsak malabsorpsiyonu veya pernisiyöz anemisi olanlarda ortaya çıkmaktadır. Vit B12'nin eksikliği ayrıca metformin tedavisi, proton pompa inhibitörleri, vücut ağırlığında artış, insülin direnci ve Helicobacter pylori enfeksiyonu ile de ilişkili bulunmuştur (9-12). Yapılan bir çalışmada Vit B12' nin proinflamatuvar sitokinlerle özellikle de TNF- α ile negatif olarak ilişkili olduğu bulunmuştur (13).

Diğer bir mikrobesein olan D vitaminin başlıca kaynağı güneş ışınlarıdır (14). Diyetle alınan yağlı balıklar, yumurta sarısı gibi hayvansal besinler ve mantar gibi bitkisel

besinler de D vitamini kaynağıdır (15, 16). Serum 25(OH)D3 düzeyi 20 ng/ml ve altında olması Vitamin D eksikliği olarak tanımlanmaktadır (17). D vitamini seviyelerinin; ilkbahar ve kış mevsiminde en düşük düzeyde, sonbahar ve yaz mevsiminde ise en yüksek seviyede olduğu tespit edilmiştir (18). D vitamini esas olarak kalsiyum düzeylerinin ve kemik metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynar. Bu esas fonksiyonu dışında uzun süreli D vitamin eksikliğinin immün sistem, pankreas, karaciğer, iskelet kası ve adipositlerin regülasyonunu da etkilediği tespit edilmiştir (19, 20). Vitamin D, antimikrobiyal fonksiyonları destekleyerek ve inflamatuvar aktiviteyi baskılayarak doğal bağışıklığı güçlendirmektedir (21). Vitamin D eksikliği durumunda bağışıklık sisteminin zayıflaması nedeniyle astım ataklarının tetiklendiği bildirilmiştir (22). Yapılan klinik çalışmalarda, düşük serum D vitamini düzeylerine sahip olan astımlılarda astım kontrolünün iyi olmadığı, alevlenmelerin daha sık olduğu (23), inhale kortikosteroidlere cevabın azaldığı ve buna bağlı olarak inhale kortikosteroid kullanımının arttığı tespit edilmiştir (24). Serum vitamin D düzeylerinin beklenen FEV1% ve FEV1/FVC oranı ile pozitif ilişki gösterdiği bildirilmiştir (25). D vitamini ile ilgili son yıllarda yapılan çalışmalarda obezite ile de ilişkisi olduğu gösterilmiştir (26).

Obezite, vücut kitle indeksinin ($VKİ = \text{Ağırlık [kg]} / \text{Boy [m}^2 \text{]} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) olması olarak tanımlanmaktadır (27). Obezitenin epidemik olduğu ve birçok ülkenin obeziteden etkilendiği bilinmektedir (28). Türkiye'deki yetişkin kadınlarda obezite görülme sıklığının %30 gibi yüksek değerlere çıktığı bildirilmektedir (27). Obezite, kalp-damar hastalıkları, diyabet(DM), hipertansiyon (HT), bazı kanser çeşitleri, kas-iskelet sistemi hastalıkları, astım, obstrüktif uyku apnesi gibi solunum sistemi hastalıkları ve daha birçok sağlık problemlerinin meydana çıkmasına zemin hazırlamaktadır (27). Astım tanılı obez hastaların, obez olmayan astım hastalarına göre akciğer işlevlerinin daha kötü olduğu ve bunun yanı sıra beraberinde görülen diğer hastalıkların sıklığının artmış olduğu görülmüştür(29). Diğer taraftan normal kilolulara göre obez bireylerde 25(OH) D vitamini değerlerinin düşük olduğu tespit edilmiştir (26, 30). Obezite ve D vitamini düşüklüğü arasındaki ilişkinin mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte çeşitli moleküler ve genetik faktörlerin etkisi üzerinde durulmaktadır (31). Olası mekanizmaları arasında diyetle az D vitamini alınması, güneşe az maruz kalınması, D vitamininin yağ kütlesinde birikmesi veya volüm dilüsyonu bulunmaktadır (32-34). Diğer bir mikrobeyin olan Vit B12 düzeylerinin de, obezlerde obez olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı bir

düşüklük olduğu ve vücut kitle indeksiyle (VKİ) negatif olarak korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (35-38).

Yukarıda anlatıldığı üzere Vit D-astım ilişkisi, Vit D-obezite ilişkisi, Vit B12-obezite ve Vit B12-inflamasyon ilişkisinin ayrı ayrı çalışmalarla ortaya konulduğu görülmektedir. Araştırmalarımız dahilinde bu parametrelerin tümünü içeren bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bundan dolayı çalışmamızda, obez ve obez olmayan erişkin astımlı hastalarında D vitamini ve B12 vitamini seviyelerini, ayrıca solunum fonksiyon testini (SFT), eozinofil düzeylerini ve demografik faktörleri (yaş, cinsiyet, sigara gibi) karşılaştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Astım

2.1.1. Astımın tanımı

Astım, farklı uyaranlara karşı artmış havayolu aşırı duyarlılığı ve geri dönüşümlü havayolu daralması ile karakterize kronik inflamatuvar bir hava yolu hastalığıdır. İnflamasyon, genellikle sabah erken veya gece geç saatlerde meydana gelmektedir. Tekrarlayan hırıltılı-hışıltılı solunum, nefes tıkanıklığı, öksürük ve göğüste baskı hissi gibi semptomlarla karakterizedir (1).

2.1.2. Astımın epidemiyolojisi

Dünya genelinde tahmini olarak 300 milyon kişinin astımdan etkilendiği ve yılda tahmini 250.000 kişinin öldüğü düşünülmektedir (4). Astım görülme sıklığı; Dünyada bölgesel yapılan birçok sayıdaki araştırma verilerine göre büyük farklılıklara ulaşmaktadır. Standardize ve karşılaştırılabilir yöntemlerle uygulanan araştırmalarda, çocuklar ve yetişkinlerde bu rakamların, çeşitli ülkelerde %1-18 oranında değiştiği görülmüştür (39, 40).

Türkiye’de astım görülme sıklığı şehirler ve bölgeler arasında çeşitli farklılıklar göstermektedir. Genel olarak; büyükşehirler, ülkenin kıyı kesimleri, düşük gelir düzeyine sahip koşullarda daha sık görülmektedir. Kadın yetişkinlerde, erkek yetişkinlere göre daha sık astım tanısına rastlanmaktadır (40, 41).

2.1.3. Sosyal ve ekonomik maliyeti

Dünyada astım çok sık karşılaşılan kronik bir hastalık olduğundan astım hastaları toplumu hem ekonomik, hem de sosyal anlamda etkilemektedir. Astım, dünya genelinde önemli bir iş gücü kaybına ve çocukluk döneminde okul devamsızlığına neden olmaktadır (42, 43).

Astım takibinin topluma ve hastaya maliyetinin yüksek olmasının yanında hastalık tedavi edilemezse maliyet çok daha fazla olmaktadır (44).

Astımın, artan prevalans, morbidite, mortalite ve getirdiği ekonomik yükler yirminci yüzyılın ikinci yarısından sonra sıklıkla tartışılmaya başlanmıştır. Türkiye’ de bu konuyla ilgili önemli boyutta veri eksikliği vardır. Ankara’da astım tanılı, yetişkin hastalarda çalışılan prospektif bir çalışmada senelik genel (toplam) maliyeti 1467±111,8 dolar (USD) olarak bulunmuş ve bu maliyetin hastalığın ağırlığı ilerledikçe arttığı bildirilmiştir (45).

2.1.4. Astım risk faktörleri

Astım hastalığı gelişimine neden olan risk faktörleri “kişisel” ve “çevresel” olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Tablo 1) (46).

Tablo 1: Astım Risk Faktörleri

Kişisel Risk Faktörleri	Çevresel Risk Faktörleri
<ul style="list-style-type: none">• Genetik Faktörler• Cinsiyet• Obezite	<ul style="list-style-type: none">• Alerjenler• Sigara dumanı• Enfeksiyonlar• Hava kirliliği• Mesleki Duyarlaştırıcılar• Beslenme

2.1.4.1. Astımın kişisel risk faktörleri

2.1.4.1.A. Astımda cinsiyet

Çocukluk döneminde astım tanısı konulurken erkek cinsiyet risk faktörü olarak kabul edilmektedir. On dört yaşın altındaki dönemde astım görülme sıklığının kız çocuklarda erkek çocuklarının yaklaşık yarısı kadar olduğu saptanmıştır (3, 47, 48). Fakat ilerleyen yaşlarda bu durum tam tersi bir hal almaktadır, özellikle erişkin yaşlara gelindiğinde astım kadınlarda daha sık görülmektedir (3). Bu farklılığın nedeni tam bilinmemekle birlikte doğumda kız çocuklarının erkek çocuklarına nazaran daha büyük akciğer boyutlarına sahip olması, yetişkinlikte ise daha küçük boyutta olması ile alakalı olduğu varsayılmaktadır. Bunların yanında cinsiyet, astımın klinik seyrini ve kalıcılığını da değiştirebilmektedir (49).

2.1.4.1.B. Astımda genetiğın rolü

Astımın genetik bir hastalık olduğuna dair yeterince veri bulunmasına rağmen daha tam aydınlatılmamış kalıtsal bir kokeni vardır. Son bulgularda astımın patogeneğinde çeşitli genlerin yer aldığı gözlenmektedir. Ebeveynlerin her ikisinin de astım olması halinde çocuklarda astım gelişme olasılığı %60-70 iken, ebeveynlerden birisinin astım tanılı olması halinde çocuklarında astım görölme olasılığı %20-30 olarak bulunmuştur (50, 51).

Astım fizyopatolojisinde birden fazla gen rol almaktadır (52, 53). Astımın gelişim seyrinde rol oynayan bu genlerle ilişkili genetik farklılıklar 4 temel kısımda değerlendirilmektedir (54):

1. Alerjene özđü IgE (immünglobulin) yapısında antikörlerin üretimini (atopi) etkileyen genler,
2. Hava yolu duyarlılığının ortaya çıkmasında rol alan genler,
3. Sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri gibi inflamatuvar mediyatörlerin sentezini etkileyen genler,
4. Th1 ve Th2 immün yanıt arasındaki dengeyi belirleyen genler

Farklı kromozomlar üstünde astımla alakalı kısımlar belirlenmişse de astım veya atopiye özđü bir gen daha saptanamamıştır (52). Astım tanısında genlerin fonksiyonları halen tam olarak aydınlanmamış olsa bile farklı genler üzerinde oluşan polimorfizmlerin astımın seyrini ve astım tedavisine olan cevabı değiştirdiği verisi çeşitli çalışmalarda gözlenmiştir (55).

2.1.4.1.C. Astımda obezitenin etkisi

Son yıllarda astım ve atopinin gelişmesi, ilerlemesi ve ağırlığı üzerinde beslenmenin etkileri dikkat çekmektedir. Özellikle diyetdeki mikrobelerin de olan değişikliklerin önemli faktörler olabileceği öne sürölmektedir (5). Astım riski ve seyrinde obezite tek başına etkili bir faktör olarak kabul edilmektedir (55). Astımın genellikle vücut kitle indeksi (VKI) > 30 kg/m² bulunanlarda daha sık göröldüğü ayrıca kontrolünün zor sağlandığı bildirilmektedir (56, 57). Normal kilolu astımlılarla obez astımlılar karşılaştırıldıklarında, obez astımlıların daha kötü akciğer fonksiyonlarına ve daha fazla

komorbid hastalığa sahip olduğu görülmüştür (29). Obezitenin, astımın oluşmasına nasıl katkı yaptığı net olarak ortaya koyulamamıştır ancak astımın tüm sistemlere olan etkisinin yanında, nefes alıp verme mekaniği aracılığıyla akciğer fonksiyonlarını etkileyip sitokin üretilmesini sağladığı düşünülmektedir (58, 59). Bu hastaların ekspiratuar yedek hacmi düşüktür ve solunum yolu düz kas tonusu fazladır ve bu durumda solunum şeklini değiştirmektedir. Yağ dokusu birçok inflamatuvar sitokin de kaynağıdır (60). Sitokinler solunum mekaniği üzerine etki edip astım gelişimini kolaylaştırıyor olabilirler (3, 61). Ülkemizde astım fenotiplerinin çalışıldığı bir çalışmada astım tanısı alanların %36'sının obez olduğu görülmüştür (62).

2.1.4.2. Çevresel risk faktörleri

Astım semptomlarının artışında hastalığın gelişme riskinde rol alan çevresel faktörler de etkili olmaktadır. Bunlar arasında bazı alerjenler türleri ve hava kirliliği maruziyeti astım semptomlarına sebep olmakla birlikte astım hastalığı gelişimindeki rolleri tartışılmaktadır (3).

2.1.4.2.A. Alerjenler

Ev içi ve dışı ortamdaki alerjenlerin astım gelişiminde rolleri tam aydınlatılmamıştır ama bu alerjenlerin astım alevlenmelerini tetikledikleri iyi bilinmektedir (3, 63, 64). Ev tozu allerjenlerinin astım oluşumunda risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar yanında, bunu doğrulamayan çalışmalar da mevcuttur (65, 66). Yapılan bir çalışmada kedi ve köpek allerjenleriyle küçük yaşlarda karşılaşmanın, astım oluşumu ve allerjik sensitizasyona yönelik koruyucu olabileceği gözlenmiştir (67). Başka bir çalışmada tam tersi allerjik duyarlanma riskini tetikleyebildiği bildirilmiştir (68). Astım görülme sıklığı kırsallarda büyüyen çocuklarda genelde düşük saptanmıştır (3, 69, 70). Bu veriler hijyen hipoteziyle yorumlanmaktadır (71). Astımdaki hijyen hipotezinde; bebeklik döneminde enfeksiyonlarla temasın, çocuğun bağışıklık sistemini allerjik olmayan yola ileteceğini ve astımın beraberinde farklı allerjik hastalıkların riskini de önleyebileceği öne sürülmektedir (3).

2.1.4.2.B. Enfeksiyonlar

Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar astım patogeneğinde önemli rol almaktadır (55). Astım hastaları bakteriyel ve viral enfeksiyonlara karşı; atopi, mukozal ve sistemik bağışıklıktaki çeşitli farklılıklardan dolayı daha duyarlıdır (55). Bebeklikte karşılaşılan

bazı virüsler astım çeşitlerinin başlangıcı ile bağdaştırılmıştır. İnfant dönemde, respiratuvar sinsityal virüs (RSV) ve parainfluenza virüsü bronşiolite sebep olabilmekte ve görülen bulgular çocukluk dönemindeki astım semptomlarına benzeyebilmektedir (72, 73). Yapılan prospektif bir araştırmada, hastane başvurularında RSV bulunan çocuklarda uzun dönemde tahmini %40'nın hışıltılı solunumun ile devam ettiği veya ileriki çocukluk dönemlerinde astım hastası oldukları görülmüştür (74). Bazı çalışmalarda ise kızamık, RSV enfeksiyonları gibi bebeklikte görülen bazı enfeksiyonların astımın oluşumuna katkısının net olmadığı bildirilmiştir (75, 76).

Hijyen hipotezinde astımlı çocuklukların enfeksiyonlara maruziyetinin, çocuğun bağışıklık sistemini alerjik olmayan yola ileteceğini ayrıca astımın beraberinde diğer alerjik hastalıkların görülme olasılığını azaltabileceği öne sürülmüştür (3). Hijyen hipotezinin savlığı araştırılmaya devam edilirken, astım riskini nasıl azalttığını açıklamada; aile içindeki birey sayısı, doğumdaki sıralama, kreşe devam etme faktörleri yardım edebilir. Kalabalık ailede kardeşleriyle beraber büyüyen veya anaokulu v.b. okullara giden çocuklarda enfeksiyon riski artış gösterirken, bu durumun ilerleyen yıllarda astımın ve alerjik hastalıkların görülme olasılığına karşı koruyucu rol alabileceği düşünülmüştür (3). Atopi ve viral enfeksiyonlar arasındaki bağlantı epey karışıktır (77). Atopik durum, alt solunum yollarının viral enfeksiyonlara olan yanıtını etkilemekte ve virüslerden kaynaklı enfeksiyonlar alerjik duyarlanmanın ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Kişiler aynı zamanda allerjenlerle ve viral enfeksiyonlarla karşılaştıklarında bu etkileşim ortaya çıkmaktadır (78).

2.1.4.2.C. Mesleki astımına yol açan faktörler

Mesleksel astım, iş alanındaki maddelere maruziyetten dolayı oluşan bir astım fenotipidir. Üçyüzden çok maddenin mesleksel astımla bağlantılı olduğu saptanmıştır (3, 79, 80). Bunlar içerisinde immün yanıt oluşturabilen ve hava yolu yanıtını değiştiren platinyum tuzuna benzer uyarıcılarla immünglobulin E (IgE) oluşumunu uyaran karmaşık bitkisel ve hayvansal ürünler bulunmaktadır (78).

Sanayileşmiş ülkelerde astım sıkça karşılaşılan mesleksel akciğer hastalıklarından olup mesleki allerjenlerin yetişkin astımında tahmini olarak 1/10' dan sorumlu olduğu düşünülmektedir (79, 81, 82).

Mesleksel astımın gelişiminde sıklıkla immünolojik mekanizmalar sorumludur ve astımın oluşmasında etkilenmenin başından itibaren uzun bir sürece gereksinim duyulmaktadır (83).

2.1.4.2.D. Sigara (Tütün)

Tütün kullanmak astım gelişimi için bir risk faktörüdür (55). Tütün dumanının hava yollarındaki inflamasyonu artırması, inhaler ve sistemik steroidlere tedaviye cevabın azalması ve astım kontrolünü zorlaştırdığı düşünülmektedir (55, 84).

Çocuklarda prenatal ve postnatal dönemde tütün dumanına pasif olarak maruz kalmak astım sıklığını belirgin oranda artırmaktadır (55). Prenatal dönemde sigara kullanılması bebeğin akciğer gelişimini olumsuz etkiler. Gebelik döneminde sigara kullanan annelerin bebeklerinin sigara kullanmayan annelerin bebeklerine oranla, yaşamlarının ilk yılında hışıltılı solunum görülme olasılığı 4 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (3, 85). Adölesan ve erişkin dönemde de sigara dumanına maruziyet astım gelişimini belirgin oranda artırmaktadır (55, 86). Sigara kullanmayan astımlılarda sigara kullanan astımlılara göre astım takibini sağlamak daha kolaydır (55). Ülkemizde yapılan bir çalışmada genel popülasyona göre astımlılarda sigara içme oranı daha düşük saptanmıştır (87).

2.1.4.2.E. Hava Kirliliği Maruziyeti

Astımın oluşumunda ve astım bulgularının ortaya çıkmasında hava kirliliği önemli bir risk faktörüdür (55). İç ortamda, dış ortama göre daha fazla kirletici bulunmakta olup (55, 88), en sık karşılaşılan iç ortam kirleticilerinin partiküler madde (PM) ve nitrojen dioksit (NO₂) olduğu tespit edilmiştir (55).

Dış ortam kirliliği ile astım arasındaki nedensellik halen tam olarak açıklanamamıştır (89). Hava kirliliği seviyesindeki artışlarla, astımdan dolayı hastaneye başvuranlar ve astım alevlenmelerinin arasında bağlantı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (3, 90, 91).

2.1.4.2.F. Beslenme (Diyet)

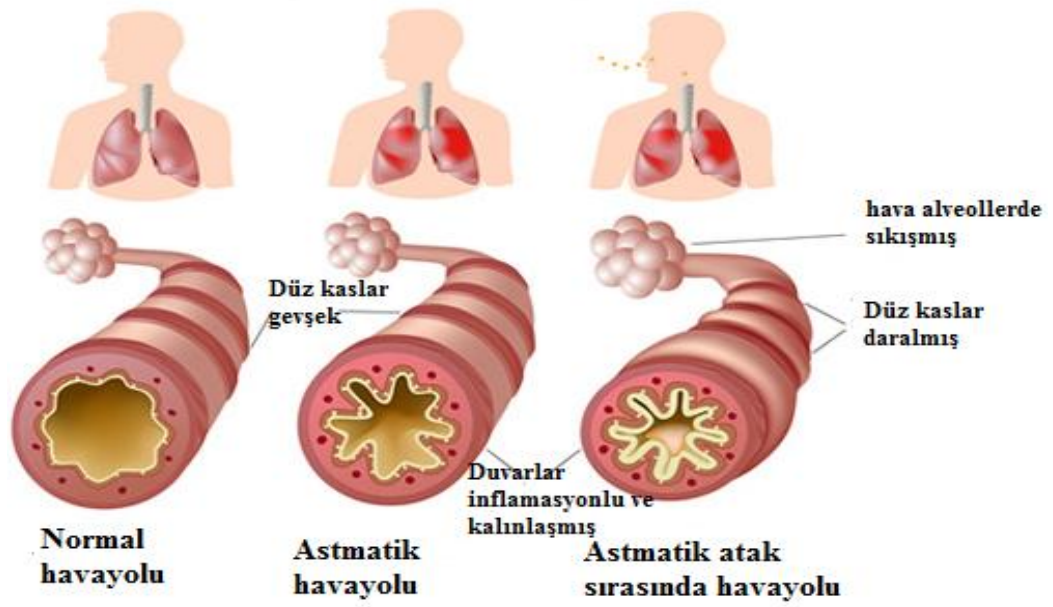
Astımın oluşumunda beslenmenin ve özellikle de anne sütünün rolü çok araştırılan bir konu olmuştur. Genel olarak çalışmalarda; anneleri tarafından emzirilen çocuklarda hazır mamalarla beslenen çocuklara göre daha az oranda hışıltılı solunum ortaya çıktığı

görülmüştür (92, 93). Sıklıkla hazır gıdalar ile beslenmenin, meyve-sebze tüketiminin, katı yağ ve bitkisel yağlarla beslenmenin alerjiye yatkınlığın ve astım gelişimindeki artışa katkı sağladığı düşünülmektedir (93). Son zamanlarda astım gelişimi ile vitamin D, E, C tüketimi, Akdeniz tipi ve meyve ağırlıklı beslenme arasında negatif korelasyon olduğu gözlenmiştir (94).

2.1.5. Fizyopatoloji

Astım solunum sisteminin inflamatuvar bir hastalığıdır (3, 95). İnflamasyon bütün hava yollarını etkiler ama fizyolojik etkileri orta boy bronşlarda en belirgindir (96). Şikayetler dönem dönem görülür ancak akciğerlerdeki inflamasyon devamlıdır. İnflamasyonun sıklığı ile hastalığın ağırlığı arasındaki bağlantı tam olarak ortaya konamamıştır (97). İnflamasyonda rol alan inflamatuvar hücreler arasında mast hücreleri, eozinofiller, T lenfositler, dendritik hücreler, makrofaj ve nötrofiller, epitel, düz kas, endotel hücreleri bulunmaktadır. Hava yolu yapısal hücreleri olan fibroblastlar, miyofibroblastlar ve hava yolları sinirleri de inflamasyonda rol oynamaktadır (3, 96). Astımla ilişkili çok sayıda mediatörün olduğu ve bunların hava yollarındaki karmaşık inflamasyonu yönettikleri artık bilinmektedir. Astım patogenezinde rol alan anahtar mediatörler kemokinler, sisteinil lökotrienler; IL1 β , TNF- α , GM-CSF, IL4, IL5 ve IL13'ü içeren sitokinler; histamin, nitrik oksit ve prostaglandin D₂'dir (96).

Astımda solunum sistemindeki inflamatuvar cevabın yanında remodelling denilen spesifik yapısal değişiklikler de ortaya çıkabilmektedir (98, 99). Ortaya çıkan remodelingin bir kısmı astımın şiddeti ile ilişkilidir ve havayollarında kalıcı darlıkla sonuçlanabilmektedir. Astımlı hastalarda ayrıca subepitelyal bazal membran kalınlaşması ve hava yolu düz kaslarında doku büyüklüğünde artma gibi yapısal farklılıklar meydana gelmektedir. Bu yapısal farklılıklar hipertrofiye çok hiperplazidir (96). Buna bağlı bronş lümeni daralır. Kan damarlarında proliferasyon ve mukus sekresyonunda da artış olur (3, 100, 101). Normal havayolu, astmatik havayolu ve astmatik atak sırasında havayolunun karşılaştırılması Şekil-1' de gösterilmiştir (102).



Şekil-1: Normal havayolu, astmatik havayolu ve astmatik atak sırasında havayolunun karşılaştırılması (102). (Şekil-1 102 nolu referanstan alınarak metin kısmı Türkçeye çevrilmiştir)

Hava yolunda meydana gelen daralma semptom ve fizyolojik değişikliklere yol açan asıl olaydır. Hava yollarındaki düz kas kontraksiyonu, ödem, remodellinge bağlı duvar kalınlaşması, mukus sekresyonu artışı ve bunun oluşturduğu tıkaçlar hava yolu daralmasını ortaya çıkarır. Astım tanımının bileşenlerinden biri olan hava yolu aşırı duyarlılığı astımlı hastanın hava yollarının normalde zararsız olan bir uyarana karşı daralmayla cevap vermesidir. Bu daralma da değişken hava akımı kısıtlanmasına ve aralıklı semptomlara neden olur. Hava yollarındaki bu aşırı duyarlılık hem inflamasyon hem de hava yollarının onarımı ile ilişkili olup, tedavi ile kısmen geri dönebilir (103, 104).

2.1.6. Tanı ve sınıflama

2.1.6.1. Semptomlar

Astımın tanısı konulurken anamnez büyük önem taşımaktadır. Astımın tipik bulgularının bulunmadığı hastalarda yalnız anamnezle tanıyı belirlemek zordur ve ayırıcı tanı testlerine başvurulabilir. Bu ayırıcı tanı testlerinin pozitif görülmesi tanıyı desteklerken, negatif görülmesi tanıyı dışlamaz. Astım tanısı, hışıltılı solunum, nefes tıkanıklığı, göğüste baskı hissi ve öksürük gibi semptomların varlığı ile konur (105). Semptomların egzersiz, alerjenler, viral infeksiyonlar veya iritan temasıyla tetiklenmesi, geceleri bulgularda artış gözlenmesi ve tedaviye cevap alınması astım

tanısını desteklemektedir (106). Aile öyküsünde atopik hastalıkların ve astımın varlığı tanıyı koymaya yardımcı olan diğer faktörlerdir (107).

2.1.6.2. Fizik muayene

Bulgular asemptomatik ise akciğer muayenesi normal görülebilir ancak normal olması astımı dışlamaz. Genellikle solunum yolu tıkanıklığına bağlı hışıltı ve ronküs bulgularına rastlanır. Nefes alıp verme sesleri normal olan astımlılarda steteskop ile dinleme esnasında zorlu soluk verme yaptırılırsa ronküs duyulabilir. Fizik muayene ve anamnez esnasında inspirasyon sonrasında öksürük görülmesi, hava yolu hassasiyetliğinin indirekt göstergesidir ve astım tanısını akla getirir (3).

Astım krizindeki hava hapsi ve hava akım kısıtlanması nefes alıp vermeyi belirgin seviyede artırır. Astımın ciddi ataklarında ronküs ve hışıltı, ileri düzeyde azalmış ventilasyon ve hava akımına bağlı olarak işitilmeyebilir. Hastada morarma, taşikardi, konuşma zorluğu, uyuklama ve interkostal çekilmeler gibi bulgular atak sırasında gözlenebilir ve bu semptomlar atağın ciddiyetini gösterir (3, 106).

2.1.7. Astım ayırıcı tanı testleri

2.1.7.1. Solunum fonksiyonlarının ölçümü

Astım değişken ekspiratuar hava akımı kısıtlanması ile karakterizedir. Spirometrik inceleme, hava akımının kısıtlamasını ve reversibilitesini ölçmek ve tanıyı koymak için kullanılan yöntemlerden biridir. Başlangıçta tanıyı koymak ve ağırlığını saptamak, tedavi esnasında ve izlemde ise hastalığın seyrini yorumlamak için kullanılır (108). Zorlu ekspirasyon manevrası ile zorlu ekspiratuar akım 1. saniye (FEV1), zorlu vital kapasite (FVC), FEV1/FVC oranı, zirve ekspiratuar akım (PEF) ölçülebilir. FEV1/FVC' nin % 75' in altında olması hava yolu tıkanıklığını gösterir (109, 110). Solunum yolu tıkanıklığı görülenlerde bronkodilatör uygulanır. 15-20 dakika sonra FEV1'de bazal değere göre >%12 veya >200 ml, PEF değerinde %20 artış olması hava akımı kısıtlılığının reverzibl (geri dönüşlü) olduğunu gösterir. Bazı hastalarda reverzibl hava akımı kısıtlanması 2-3 hafta oral kortikosteroid (20-40 mg/gün prednizolon) veya 6-8 hafta uygun dozda inhaler steroid tedavisi ile ortaya konulabilir. Tedavi sonrası FEV1 değerlerinde başlangıca göre %15 artış görülmesi "geç reverzibilite" varlığı olarak değerlendirilir (109, 110, 111).

2.1.7.2. Zirve ekspiratuar akım (PEF) Ölçümü

Spirometri ile FEV1 ölçümü, PEF ölçümünden daha güvenilir olmakla beraber, astımın belirlenmesinde, takip edilmesinde PEF metreyle alınan PEF ölçümü önemlidir (3). Genellikle PEF ölçümü sabahları bronkodilatör ilaçların kullanımından önce yani PEF değerinin en düşük gözleendiği dilimde; akşamları ise bronkodilatatör kullanımından sonra yani değerlerin en yüksek beklendiği zaman diliminde yapılır. Günlük PEF değışkenliği, gün içerisindeki en yüksek ve en düşük PEF (Zirve akım hızı) değerleri arasındaki farkın yüzde olarak ifade edilmesidir. Farkın erişkinlerde >%10 olması astım lehine kabul edilir (109, 110, 111).

2.1.7.3. Hava yolu aşırı duyarlılığının ölçülmesi

Hava yolu aşırı duyarlılığı, sağlıklı kişileri etkilemeyen küçük miktarlardaki iritanlara karşı bile aşırı bronkokonstriktör yanıt verilmesidir (107, 112). Hava yolu aşırı duyarlılığını belirlemek için bronş provokasyon testleri uygulanır. Hava yolu fonksiyonlarının normal olduğu ancak astıma benzer bulguları olan hastalarda metakolin, histamin, adenozin, mannitol veya egzersiz ile bronş provokasyonu uygulanarak astım tanısını konulabilir (3, 107, 112, 113). Testin sonucu ise sıklıkla FEV1'de başlangıca göre \geq %20 oranında azalmaya sebep olan konsantrasyon olarak belirtilir. Astım için bu testin duyarlılığı yüksek, fakat özgüllüğü düşüktür. Testin pozitif gelmesi her zaman astım tanısını koymaya yetmez ancak negatif gelmesi, inhaler steroid almayan bir hastada, astımı dışlamak bakımından faydalıdır (107, 112). "Alerjik rinit, kistik fibrozis, bronşektazi veya KOAH gibi hastalıklarda da" hava yolu aşırı duyarlılığı pozitif bulunabilir (3, 107).

2.1.7.4. Alerjinin değerlendirilmesi

Astım ve allerjik hastalıklar arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Bu sebeple astım tanısı konulan hastaların bazı durumlarda allerjik yönden değerlendirilmesi tanı ve tedavi için yarar sağlayabilir. Bu değerlendirmenin yapılması allerjiden korunma, allerjen özgü immünoterapiye özellikle de ağır astımlılarda anti-IgE tedaviye başvurma açısından önemlidir (3, 114).

Anamnezine bakılarak, allerji düşünülen hastada ilk olarak, deri prick testi uygulanmalıdır. Prick testi uygulamanın esas amacı bulunduğu ortamda hastayı rahatsız eden bir allerjen etken varsa belirlemek ve atopik astımlıyı ayırtedebilmektir (115).

Atopinin değerlendirilmesi için de IgE düzeylerine bakılabilir ancak bu yöntemin maliyeti yüksek ve duyarlılığı düşüktür. O nedenle kişisel bazda serum total IgE ölçümünün atopi tanısında hiçbir önemi yoktur. Uygun tedaviyle astımın kontrolünde problem yaşanan ve ileri astımlı olduğu düşünölen ve anti-IgE tedavi ihtiyacı olan hastalarda total IgE ölçümüne gerek duyulabilir (116).

2.1.7.5. Akciğer grafisi

Astımda çoğunlukla akciğer grafisi normal olup, ancak ataklarda hiperinflasyon bulguları görölebilir. Düzenli kontrollerde hastanın rutin PA akciğer grafisine ihtiyaç duyulmaz (106).

2.1.8. Tedavi ve takip

2.1.8.1. Tedavide kullanılan ilaçlar

Astımın tedavisinde amaç, kliniğinin kontrol altına alınması ve devamlılığının sağlanmasıdır. Tedavi sırasında kontrol edici (profilaktik) ve semptom giderici ilaç grupları kullanılmaktadır (3, 117).

Kontrol edici ilaçlar antiinflatuar etki oluşturmak amacıyla ve bundan dolayı da her gün ve uzun süre kullanılırlar. Kontrol edici olarak kullanılan ilaç grupları aşağıda verilmiştir (118):

- İnhaler steroidler (*örn; budesonid, flutikazon*) ...en etkili kontrol edici ilaç grubu
- Uzun etkili antikolinergikler (*örn; tiotropium*)
- Uzun etkili inhaler β 2-agonistleri (*örn; formoterol ve salmeterol*)
- İnhaler steroidler+ uzun etkili inhaler β 2-agonistleri (*flutikazon + salmeterol*)
- Yavaş salınan oral teofilin
- Mast hücre stabilizatörleri (*örn, kromolin, nedokromil*)
- Lökotrien reseptör antagonistleri (*örn; montelukast, zafirlukast*)
- Anti IgE (*örn; omalizumab*)
- Sistemik steroidler (*örn; prednizolon*).

Semptom giderici ilaçlar ise hızlı bir şekilde bronkokonstriksiyonu düzelterek semptomları azaltan ve ihtiyaç halinde kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçlar arasında hızlı etkili inhaler β 2-agonistler (*örn; salbutamol, terbutalin*), kısa etkili inhaler antikolinergik ilaçlar (*örn; ipratropiyum*), intravenöz teofilin ve kısa etkili oral β 2-agonistler bulunmaktadır (117).

2.1.8.2. Tedavi prensipleri

Daha önce hiç tedavi almamış hastada astımın ağırlığına göre tedavi başlanmaktadır. Ağırlığına göre hastalar hafif intermitan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan olmak üzere 4 gruba ayrılmaktadır. Grupların klinik, SFT ve PEF ölçümü ile ilgili özellikleri Tablo 2’ de özetlenmiştir (119).

Tablo 2: Tedavi öncesi hastanın değerlendirilmesi

	Semptomlar	Nokturnal semptomlar	FEV1 PEF
Hafif intermitan	<Haftada 1 Atakların dışında asemptomatik	≤ Ayda 2	> Beklenenin % 80’i Değişkenlik <%20
Hafif persistan	>Haftada 1 ancak hergün değil	> Ayda 2	Beklenenin % 60-80’i Değişkenlik %20-30 fazla
Orta persistan	Hergün fiziksel aktivitede etkilenme	>Haftada 1	> Beklenenin % 80’i Değişkenlik >%30’ dan fazla
Ağır persistan	Sürekli günlük aktivitede kısıtlanma	Sık	< Beklenenin % 60’ı Değişkenlik >%30’ dan fazla

Tedavi altındaki hastada ise öncelikle astımın kontrol düzeyi belirlenir. Kontrol düzeyini belirlemek için çeşitli test ve ölçekler kullanılmaktadır (119).

Astımın ağırlığı hastadan hastaya ve zaman zaman aynı hastada değişiklikler gösterebilir. Tedavinin temel kuralı hastalığın ağırlığına göre ilaç doz ve çeşidini ayarlamaktır. Amaç en az ilaçla en etkin tedaviyi sağlamaktır. Bunun için hastaların ağırlıklarına göre Şekil 2’de gösterilen basamak tedavisi uygulanmaktadır (120).

1.Basamak	2.Basamak	3.Basamak	4.Basamak	5.Basamak
Hasta Eğitimi ve Çevresel Kontrol				
Gerektiğinde hızlı etkili β_2-agonist				
Düzenli kontrol ediciye gerek yok	İLK SEÇENEK KONTROL EDİCİ TEDAVİ			
	Düşük doz İKS	Düşük doz İKS + LABA	Orta-yüksek doz İKS+LABA	4. basamak tdv+ oral KS
	alternatif tdv	alternatif tdv	ve gerektiğinde	ve gerektiğinde
	LTRA	Orta doz İKS	LTRA	Anti-IgE tdv
		veya	ve/veya	
		Düşük doz İKS + LTRA	Oral teofilin	
		veya		
	Düşük doz İKS + oral teofilin	Astım tedavisinde deneyim sahibi bir üst merkeze sevk et	Astım tedavisinde deneyim sahibi bir üst merkeze sevk et	

Şekil 2: Astımlı hastaların tedavisinde kullanılan basamak sistemi (120)
(İKS: İnhalasyon kortikosteroid, LTRA: Lökotrien reseptör antagonisti, LABA: Uzun etkili beta agonist)

Başlangıç tedavisinde hafif intermittan 1. basamak, hafif persistan 2. basamak, orta persistan 3. basamak, ağır persistan ise 4-5. basamak protokolü uygulanır. Tedavi altındaki hastada ise kontrol düzeyi belirlendikten sonra, uygun basamaktaki astım tedavisi uygulanır (120).

2.1.8.3. Astım kontrolünün değerlendirilmesi

Astım; solunum yolu inflamasyonu, solunum fonksiyonları ve semptomlarla tanımlanır. Bundan dolayı astımın kontrol altına alınmasında tüm bu değişkenlerin düzelmesi, iyileşmesi beklenir. Semptomların derecesi, SFT değerlerindeki azalmalar, semptomları ortadan kaldırmak amacıyla kullanılan ihtiyaç duyulan bronkodilatör ilaç miktarı ve hareket kısıtlamasının olup olmadığına bakılarak kontrol düzeyi saptanır. Tam kontrolü yapılmış hastanın; SFT'si, hareket kısıtlılığı, gece/ gündüz bulgusu normal olmalı, semptom giderici ilaçlara ihtiyaç duymamalı ve herhangi bir atak gözlenmemelidir (121, 122, 123)

2.2. Obezite

2.2.1 Tanım

Obezite pandemik olarak ilerleyen ve eskiye göre daha büyük bir sağlık problemi haline gelen metabolik bir hastalıktır. Obeziteyi Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) beden sağlığını tehdit eden anormal ve/veya artmış yağ birikimi olarak tanımlamıştır (124). "Obezite tanım ve derecelendirmesi, vücut kitle indeksine dayanarak "VKİ= Ağırlık (kg)/Boy (m²)" formülü ile değerlendirilmektedir. Tablo 3' de yetişkin VKİ'ne göre zayıf, normal ve fazla kiloluluk ile genel olarak obezite ve dereceleri'de gösterilmiştir" (125).

Tablo 3: Yetişkinlerde VKİ'ye göre vücut ölçümlerinin değerlendirilmesi

Gruplar	Yetişkin VKİ kg/m ²
Zayıf	<18.5
Normal	18.5 - 24.99
Fazla Kilolu	25-29.9
Obez	≥30
Hafif obez	30 - 34.99
Orta derecede obez	35 - 39.99
Morbid obez	≥40

Obezitenin en önemli nedeni tüketilenden daha fazla kalori alınmasıdır. Santral obezite yağ dokusunun karın bölgesinde toplanması olarak tanımlanırken, periferik obezite tüm vücutta yağ dokusu artışıdır. Santral obezite özellikle erkeklerde, periferik obezite ise özellikle kadınlarda daha sıklıkla görülmektedir (126). Obezite kalp hastalıkları, diyabet, kanser, artrit, obstrüktif uyku apne sendromu, üreme bozuklukları ve psikolojik bozukluklar gibi sonuçları yüzünden, önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir (127).

2.2.2 Obezite prevalansı

Obezite özellikle gelişen ve gelişmiş ülkelerde daha sık görülmektedir. Tüm dünyadaki prevalansı %8.2 olarak bulunmuştur (128, 129). 2017 yılında yayınlanan ekonomik kalkınma ve işbirliği örgütü (OECD) obezite raporuna göre, 2015 yılında OECD ülkelerinde erişkinlerde obezite prevalansı toplam nüfus ortalamasına göre %19.5 olarak belirtilmiştir (130). OECD ülkelerinde %3.7 ile Japonya obezitenin en az rastlandığı ülkelerin başında gelmektedir. OECD 2017 raporuna göre Türkiye'de obezite prevalansı %22.3 olarak bildirilmiştir (130).

2010 yılında obezite prevalansı üzerine yapılan en büyük çaplı çalışmada (TURDEP-II Çalışması) 20 yaş ve üzeri 26.499 kişi değerlendirilmiş ve obezite oranı kadınlarda % 44.2, erkeklerde % 27.3, genel olarak ise % 31.2 olarak bulunmuştur (131).

2.2.3. Obezite ve solunum sistemi

Obezite solunum sistemini bulgu vermeyen anormalliklerden ağır semptomatik durumlara kadar değişen boyutlarda etkileyebilir (132). Hastaneye başvurma nedenleri arasında en çok görülen şikayet çabuk yorulma ve nefes darlığıdır. Obezite; solunum mekanizması, direnç, inspiratuar-expiratar kas özellikleri, akciğer hacimleri, solunum kontrolü ve gaz difüzyonu üzerine olumsuz etkileri sonucunda solunum fonksiyonlarını etkiler ve solunum kapasitesini azaltır (133). Vücutta özellikle göğüs ve karında cilt altı yağ dokusundaki artış, solunum kompliyansı ve solunum kas fonksiyonlarının azalmasına sebep olarak göğüs duvarı mekaniğini negatif etkiler (132).

2.2.3.1. Obezite ve solunum sistemi mekaniği

2.2.3.1.A. Komplians

Akciğer ve göğüs duvarının genişleyebilme özelliğidir. Obezite hipoventilasyon sendromu (OHS) olan obezlerde hem göğüs duvarı hem de akciğer kompliyansındaki azalmaya bağlı olarak total akciğer kompliyansı azalmıştır (133, 134).

Artmış yağ dokusunun göğüs ve karına uyguladığı baskı, elastik yükü arttırarak kompliyansın azalmasına sebep olur (135).

2.2.3.1.B. Rezistans

Hava yolu direnci anlamına gelmektedir. Obezlerde hava yolu rezistansı VKİ ile artışı ile uyumlu olarak artmıştır. Rezistansın artışında azalmış akciğer volümünün kısmi etkisi vardır (134, 136). Obezlerde tanımlanan periferik hava yolu hastalığının rezistans artışı nedeni ile olduğu düşünülmektedir (133, 137). Rezistans artışının obezlerde yatar pozisyondayken daha yüksek olduğu gösterilmiştir (138).

2.2.3.1.C. Solunum kas fonksiyonları

Obezlerde diyafragmanın aşırı gerilmesine bağlı olarak kas gücü ve etkinliğinde azalma meydana gelir. Solunum kaslarının etkin çalışmamasının sonucu olarak solunum işi artar ve bu solunum kas yorgunluğuyla neticelenir (134). OHS tanısı konulmuş hastada

diyafragmada yağ infiltrasyonu gösterilmiştir. Bu infiltrasyonun kas gücünde azalmadan sorumlu olabileceği düşünülmüştür (133). Obez kişilerde artmış solunum yükünü karşılamak amacıyla, solunum paterninde değişiklikler izlenir. Obez bireylerde solunum frekansı normal bireylerden %40 daha fazladır. Ekspiryum süresinde belirgin seviyede kısalma görülmektedir (134). Obezlerde ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu ve artmış solunum işi sık görülmektedir. Ventilasyon baskın bir şekilde üst loblarda olur, fakat ventilasyonun tersine perfüzyon alt loblarda baskın olduğu için ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğu ve hipoksemi söz konusudur. Bunun yanında; OHS'li kişilerde ventilasyonda da azalma mevcuttur ve bu bireylerde hiperkapni saptanır. Hipoksi, hiperkapni ve ventilasyon cevabının düşük olması, mekanik faktörler ve solunum kas güçsüzlüğü hipoventilasyonun sebebi olarak gösterilmektedir (133).

2.2.4. Obezite ve sistemik inflamasyon

Tüm memelilerde fazla kalorinin yağ (triasilgliserol-TAG) olarak depolanmasını sağlayan yağ dokusu bulunur. Fazladan kalorinin alındığı durumlarda adipositler yağ asitleri sentezleyip TAG olarak depolarken, enerji yoksunluğu durumunda bu depoları mobilize ederler. Yağ dokusu immün sistem hücreleri, adipositler, kollajen, lenf nodları, sinir lifleri, vasküler stroma, fibroblastlar ve preadipositlerden oluşmaktadır (139).

Yağ dokusunun salgıladığı metabolik aktif maddeler, “adipokin” veya “adipositokin” olarak isimlendirilir (139, 140). Bunlar arasında bulunan leptin, TNF- α , adiponektin, IL-6, transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β), adipsin, anjiotensinojen, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve sinir büyüme faktörü pek çok metabolik faaliyete katılır (139-142). Bu faktörler sebebiyle, obezitenin kronik sistemik enflamatuvar bir sendrom olduğu kabul edilmektedir (143, 144).

2.2.4.1. Leptin

Leptinin birincil görevi vücut yağ kitlesini regüle etmektir. Bu görevinin yanı sıra Leptin, TNF- α , IL-6, C-reaktif protein gibi birçok proinflamatuvar sitokin salınımını tetiklemektedir. Bundan dolayı yağ dokusu miktarındaki artışa paralel olarak artan leptinin proinflamatuvar yolakların aktive ettiği, dolayısıyla obezlerde astım gelişimine katkı sağlayabileceği belirtilmektedir (145).

2.2.4.2. IL-6

Karbonhidrat ve lipid metabolizmasında proenflamatuar etkili bir sitokin olan IL-6'nın ekspresyonu, yağ dokusundaki $\beta 2$ ve $\beta 3$ adrenerjik reseptörler aracılığıyla katekolaminler tarafından stimüle edilir (139). IL-6, IL-1 ve TNF- α üretimini uyarır ve aralarında sinerjik bir etki bulunmaktadır (146). Dolaşımdaki IL-6 ve TNF- α düzeyi astımda artmakta ve alerjene maruz kaldıkça artmaya devam etmektedir. IL-6'nın hava yolu yeniden yapılandırılmasında kilit rol oynadığı düşünülmektedir (147).

2.2.4.3. CRP

C-Reaktif protein (CRP) akut faz proteinlerinin öncüsüdür. Karaciğer fonksiyonu normal olan bireylerde, serum CRP düzeyi enflamasyonu gösteren iyi bir parametredir. Serumdaki yoğunluğu IL-6 ve TNF- α düzeyleriyle ilişkili bulunmuştur (148). Son çalışmalarda; serum CRP yoğunluğunun yağ dokusundan salgılanan, IL-6 ile düzenlendiği varsayılmaktadır (149). Artmış VKİ değerlerinin artmış CRP düzeyi ile orantılı olduğu gösterilmiş olup bu durum obez kişilerde düşük dereceli bir sistemik enflamasyonun varlığının göstergesi olarak kabul edilmiştir (150). Obez olanlarda CRP seviyesinin artışı mortalite ve morbidite artışını sağlayan risk faktörü olarak bilinmektedir (151).

2.2.5. Obezite ve astım

Obezite diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve bazı kanser türleri için risk oluşturduğu gibi astım için de bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (152). Yapılan bir çalışmada acil servise başvuran ciddi astımlıların %75'den fazlasının obez veya kilolu oldukları tespit edilmiştir (153). Obez ve kilolularda astım prevalansında artış olduğuna dair pek çok çalışma mevcuttur (154-156).

Obezite astım fenotipini direkt olarak çeşitli yollarla etkileyebilmektedir:

- 1- Direkt mekanik etki ile
- 2- İmmün yanıtı artırarak
- 3- Genetik mekanizmalarla

1- Obezitenin mekanik etkileri: Obezitede abdominal ve torasik boşluk ile mediastinal bölgede yağ birikimi olması akciğer ve göğüs duvarının mekanik özelliklerini doğrudan

etkilemektedir. Yağ birikimi diyafragmanın yukarı pozisyonunda kalmasına ve böylece aşağı doğru hareketlerinin kısıtlanmasına, plevral basıncın artmasına ve fonksiyonel rezidüel kapasitenin (FRK) azalmasına neden olmaktadır. Bu azalmanın aşırı kilolularda %10, obezlerde %22 ve ciddi obezlerde %33 kadar olduğu ifade edilmektedir (157, 158). Obezlerde FRK'nin azalmasının en önemli nedeninin, normal ekspirasyondan sonra derin ekspirasyonla atılan hava volümü olan ekspiratuar rezerv volümün (ERV) azalması olduğu bildirilmektedir. Vücut kitle indeksi (VKİ) arttıkça ERV' in de azaldığı tespit edilmiştir. ERV ve FRK'nin azalmasına rağmen genellikle total akciğer kapasitesinde (TAK) belirgin bir değişiklik görülmediği bildirilmektedir (158). Birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü (FEV1) ve zorlu vital kapasite (FVC) değerlerinde ancak masif obez olan hastalarda azalma görüldüğü, bu nedenle obezlerde FEV1/FVC oranı korunduğu tespit edilmiştir (159, 160). Bunun dışında obezitenin direkt olarak gastroözafagial reflüyü (GÖR) artırarak astım bulgularını tetiklediği de bildirilmektedir (161).

2- Obezitenin immün cevaptaki rolü: Obezitede TNF- α , CRP, IL-6, IL-1 β arttığı gösterilmiştir (149). Ayrıca, IL-6 ve TNF- α 'nın adipositlerde sentezlendiği ve total yağ kitlesi ile korele olduğu belirtilmektedir. Leptin, obez bireylerde artan major proteindir. Hayvan deneylerinde eksojen leptinin makrofajlardan TNF- α , IL-6, IL-12 yapımını artırdığı gösterilmiştir. İnflamasyonla karakterize olan astımda artan TNF- α seviyeleri allerjene maruz kaldıkça daha da artış göstermektedir. TNF- α artışı, IL-4 yapımını uyarırken, aynı zamanda bronşial epitel hücrelerinde IL-5 sentezini de artırır. Histamin, TNF- α , IL-4 ve IL-1 uyarımı ile IL-6 yapımını artırır. IL-6'nın IL-4 aracılığı ile IgE yapımından da sorumlu olduğu gözlenmiştir. IL-5 yapımının artışı da IL-6 seviyeleri ile alakalıdır. Sonuç olarak IL-6 hayvan modellerinde subepitelyal fibrozisten sorumludur ve astımdaki hava yolunun yeniden yapılandırılmasında kilit mediyatör olabileceği düşünülmektedir (162).

3- Obezitenin genetik etkileri: Obezite genleri çeşitli yollardan astımı etkilemektedir. Özellikle astım-obezite fenotipi için birbiriyle ilişkili fizyopatolojik mekanizmalara sahip TNF- α , β 2 adrenerjik reseptör ve leptin reseptörlerine ait gen polimorfizmlerinin bu fenotipin risk ve/veya terapötik yanıtında rolleri olduğu bildirilmektedir (163).

2.3. Vitamin D

D vitamini, nöromusküler fonksiyonlar ve kemik metabolizması için büyük rolü olduğu düşünülen steroid yapıda bir hormon türüdür. Vitamin D ihtiyacını insanlar, güneşe yeterli maruz kalarak fotokimyasal sentezle deriden alırlar. Bu nedenle, D vitamini asıl bir vitamin değil, bir hormon öncüsüdür. Vitamin D, kemik döngüsünün uygun biçimde devamının sağlanmasında, kalsiyum (Ca^{+2}) ve fosforun (P) kan düzeylerinin düzenlenmesi için gereklidir (164).

"Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Grubunun (NHANES) verilerine göre, Amerika Birleşik Devletlerinde adölesan ve yetişkinlerin dörtte birinde vitamin D düzeyi yeterli görülürken, çocukların %61'inde vitamin D yetersizliği gözlenmiştir" (165).

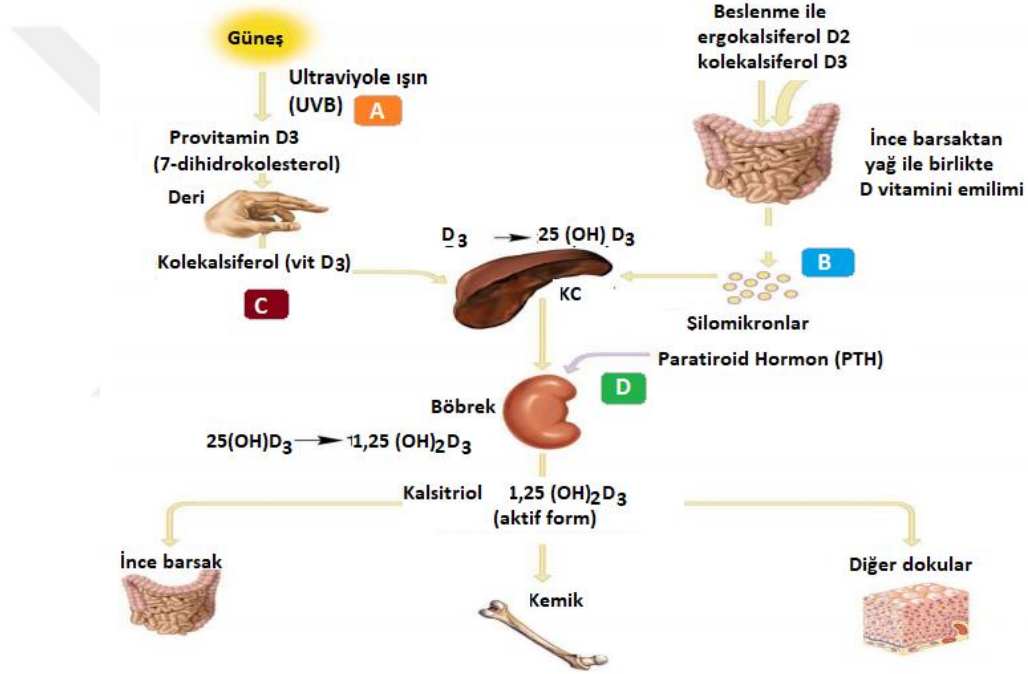
D vitamini seviyelerinin kanda bulunmasını sağlayan tekniksel gelişmeler sonrasında, çalışılan araştırmalarda; tahmin edilenlerin tersine yetişkin ve sağlıklı olan kişilerde de Vit D eksikliğinin, düşünülenin çok üstünde olduğu gözlenmiştir. Vit D eksikliği yol açtığı olumsuz sonuçlardan dolayı, önemli ve sık karşılaşılan bir halk sağlığı problemi halini almaktadır (166).

2.3.1. Vitamin D metabolizması

İnsanlarda D Vitaminin; vitamin D2 (ergokalsiferol) ve vitamin D3 (kolekalsiferol) olarak iki şekli bulunur. Provitamin D3' ün büyük bölümü (%80-90) güneşin ultraviyole B (UVB) ışınları ile ciltteki 7-dehidrokolesterol'den elde edilmektedir. Geri kalan provitamin D3 ise hayvansal besinlerle (yağlı balıklar, yumurta sarısı) alınmaktadır. Provitamin D2 kaynakları ise bitkisel besinler (mantarlar) ve gıda takviyeleridir (167, 168). Diyetle alınan D vitamini ince bağırsaklarda emildikten sonra şilomikronlarla birleşerek lenf sistemi yoluyla dolaşıma katılmaktadır (167). D2 ve D3 vitaminleri yağda çözündükleri için başta yağ dokusu olmak üzere, deri, bağırsak gibi birçok dokuda depolanmaktadır (169). Vücudun ihtiyacından fazla D vitamini alındığında uzun süre yağda ve karaciğerde birikerek, ihtiyaç olduğunda D vitamini kaynağı sağlamaktadır (170).

Gerek ciltte endojen üretilen, gerekse de besinlerle alınan D vitamini etkin değildir ve dolaşımda D vitamini bağlayıcı proteinlere (DBP) bağlanarak aktivasyon işlemi için karaciğere taşınır. Karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi (CYP2R1) aracılığıyla 25-hidroksi vitamin D'ye (25(OH)D, kalsidiol) dönüştürülür (171, 172). Bu metabolit

(kalsidiol), D vitamininin dolaşımında bulunan esas formudur ve serumdaki seviyeleri hem cilt, hem de diyet deposunu yansıtmaktadır (171). 25-hidroksi vitamin D tekrar DBP'lere bağlanarak böbreklere taşınır ve klasik olarak böbreklerde bulunan 1- α -hidroksilaz enzimi (CYP27B1) tarafından aktif metaboliti 1,25 dihidroksikolekalsiferole (kalsitriol) dönüştürülür (166). 1- α -hidroksilaz enzimi ayrıca deri, paratiroid bez, meme, yağ dokusu, beyin, plasenta, prostat bezi, intestinal epitel, immun sistem gibi ekstrarenal hücrelerde de eksprese olmakta ve bu hücrelerde aktif kalsitriol üretimine aracılık etmektedir (173, 174). Aktif D vitamini hemen hemen her dokuda bulunan 24-hidroksilaz enzimi tarafından inaktive edilerek safra yoluyla atılmaktadır (167). D vitamini metabolizması Şekil 3' de özetlenmiştir (175).



Şekil 3: D vitamini metabolizması (175)

1,25 dihidroksikolekalsiferol, D vitamininin esas hormonal şekli olup biyolojik etkilerinin çoğundan sorumludur. Böbreklerdeki üretimi, paratiroid hormonu tarafından uyarılırken, kalsiyum, fosfat ve fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) tarafından inhibe edilir. Ekstrarenal 1,25 dihidroksikolekalsiferol üretiminin kontrolü ise tamamen farklıdır. Örneğin, keratinositlerde ve makrofajlarda olan üretimi, tümör nekroz faktörü alfa (TNF α) ve interferon gama (IFN γ) gibi sitokinler tarafından uyarılmaktadır (173). Bu ekstrarenal kalsitriol üretimi özellikle granümatöz hastalıklarda (aktif pulmoner sarkoidoz ve tüberküloz gibi) ve lenfoma gibi durumlarda bağırsaktan aşırı kalsiyum

emilimine neden olarak hiperkalsemi ve hiperkalsüriye yol açabilmesi nedeniyle önemli olabilmektedir (176).

D vitamininin biyolojik etkileri, nükleer bir transkripsiyon faktörü olarak işlev gören vitamin D reseptörü (VDR) aracılığıyla ile oluşur (177).

2.3.2. Ciltte Vitamin D sentezini etkileyen durumlar

Deri içine işleyen ultra viyole B ışınlarını etkileyen faktörler veya derideki 7-dehidrokolesterolün miktarındaki farklılıklar Vit D'nin ciltteki yapımını değiştirmektedir. Bu faktörler arasında pigmentasyon, mevsimler, yaş, giyim, hava kirliliği, güneş koruyucularının yanında obezite de yer almaktadır (178).

Pigmentasyon: Güneş ışınları için melanin etkili bir filtre görevi görür. Melanin pigmentasyonu yüksek olan kişilerde(koyu renk cildi olanlar, zenciler gibi) güneş koruyucu faktör 15 (SPF) ile ciltte Vit D üretiminde %99 oranında azalma olduğu görülmüştür (164, 178, 179).

Mevsimler ve enlem: Ciltteki vitamin D sentezini günün belirli saatleri, mevsim ve enlem farklılıkları etkilemektedir. Bunun sebebi; güneş kış mevsiminde dünyaya daha yakın görülsede, güneş ışınları daha eğik açıyla düştüğü için daha az foton ulaşmakta ve ozon tabakasından daha fazla emilmektedir. Güneşin eğik açısını belirli saatler, mevsimler ve enlemler gibi etkenler etkilemektedir. Ekvatora yakın ve 37° altında olan bölgelerde ciltte daha çok Vit D üretimi olmaktadır. Ayrıca eğik açı sebebiyle yaz mevsiminde bile sabahın erken saatlerinde ve öğleden sonra Vit D sentezi azdır. UVB ışınları açısından saat 10.00-15.00 arası Vit D üretimi için en uygun zamandır (178).

Yaş: İlerleyen yaşlarda, ciltteki Vit D öncül maddesi olan 7-dehidrokolesterolün yoğunluğu azalır ve bunun yanısıra cildin Vit D sentezleme kapasitesi de azalır (164, 178, 179).

Giyim: Kapalı giyim şekli UVB fotonlarının vücuda ulaşmasını engelleyerek ciltteki Vit D üretimini azaltır (180).

Hava kirliliği: Kirli hava absorbe edilebilen UVB ışını miktarını azaltır ve ciltteki Vit D üretimini azaltarak Vit D eksikliğine sebep olabilir (179).

Güneş koruyucular: Güneş maruziyeti sonucu oluşan yanıklar, cilt kanseri v.b olumsuz etkileri önlerken ciltteki Vit D üretimini de etkilemektedir. SPF 8 bulunan güneş koruyucuları vitamin D'nin ciltteki üretimini % 95 oranında azaltırken SPF 15 içerenlerde % 99 azaltma etkisi gösterir (164, 178, 179).

Obezite: D vitamini yağda çözünebilen ve vücutta depolanan bir vitamindir. Obez bireylerde D vitamininin yağ dokuda tutulan miktarı daha fazla olduğundan sistemik dolaşıma geçen miktar ve dolayısıyla karaciğer ve böbrekte aktif metabolite dönüşen miktar azalmaktadır. Bu bireylerde D vitamini deposu yeterli olsa bile, D vitamini eksikliği gelişebilmektedir (181).

2.3.3. D Vitamininin kalsiyotropik etkileri

D vitamini, kalsiyum ve fosfat homeostazı sağlayarak kemik mineral yoğunluğunu korumaktadır. Bu etkilerini klasik hedef organları olan bağırsak, böbrek ve kemiği etkileyerek sağlamaktadır (182). Bağırsaklarda kalsiyum ve fosfat absorpsiyonunu, böbreklerde kalsiyumun tubüler reabsorpsiyonunu arttırmaktadır (183) Böylece bu iyonların, kemik matrikste hidroksiapatit depolanmasını kolaylaştıracak bir aralıkta tutulmasını sağlamaktadır (184)

2.3.4. D Vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri

Son zamanlarda D vitamininin kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması dışında anti-inflamatuar, antifibrotik, anti-proliferatif, apoptotik, kas gücünde artış, otoimmünitenin baskılanması gibi etkileri olduğu bildirilmektedir (182)

Anti-inflamatuar etkisini, aktif CD4 hücrelerinin farklılaşmasını etkileyerek, T hücrelerinin inhibitör fonksiyonunu arttırarak, ayrıca p21 indüksiyonu yoluyla monositlerin olgun makrofajlara farklılaşmasını hızlandırarak göstermektedir (183). Bu etkisi nedeniyle çeşitli otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar, maligniteler ve kardiyovasküler hastalıklar dahil, inflamasyon ile karakterize birçok hastalıkta immünomodülatör etkiler gösterdiği tespit edilmiştir (185).

Antifibrotik etkisini, keratin oluşumunda rolü olan TGF- α /EGFR'nin (transforme edici büyüme faktörü- α /epidermal büyüme faktörü reseptörü) büyüme siklusunu inhibe etmek suretiyle keratinositlerin proliferasyonunu azaltarak göstermektedir. Bu etkisi nedeniyle

D vitamini, hiperproliferatif bir hastalık olan psöriazisin tedavisinde kullanılmaktadır (186).

Anti-proliferatif etkisini, kolon, prostat, melanoma gibi birçok kanserli hücrede bazı anti-apoptotik proteinlerin ekspresyonunu baskılayarak ve böylece hücre siklusunu G0/G1 fazında durdurarak göstermektedir (187).

Apoptotik etkisinde, kanserli hücrelerde hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonunda sürekli, uzun süreli bir artışa neden olarak apoptotik Ca^{+2} sinyalinin indüklemesinin rolü olduğu belirtilmektedir (188).

Kas gücü üzerindeki etkisini, kas dokusunda yeni protein sentezini uyararak gerçekleştirdiği bildirilmektedir (189).

Otoimmüniteyi baskılayıcı etkisini, doğrudan ve dolaylı olarak CD4 + T lenfositlerin aktivasyonunu inhibe ederek gerçekleştirdiği bildirilmektedir (190). Yapılan araştırmalarda, D vitamininin tip 1 diabetes mellitus, multipl skleroz, inflamatuvar barsak hastalıkları, romatoid artrit gibi otoimmün kaynaklı hastalıklar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (191).

2.3.5. Vitamin D durumunun değerlendirilmesi

D vitamini durumunu değerlendirmek için yarı ömrü 2-3 hafta olan, hem D vitamini alımını hem de endojen yapımını gösteren serum 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] seviyesinin ölçümü kullanılmaktadır. Biyolojik aktif form 1,25(OH)2D ise yarılanma ömrü 4-6 saat kadar kısa ve dolaşımdaki düzeyleri 25(OH)D'den 1000 kat daha düşük olduğundan ideal ölçüm için uygun değildir (192).

25(OH)D seviyeleri <20 ng/ml (50 nmol/L) olması D vitamini eksikliği, 21-29 ng/ml aralığında olması D vitamini yetersizliği olarak tanımlanmaktadır. D vitamini açısından yeterli düzey 30-100 ng/ml kabul edilmektedir (167).

2.3.6. Vitamin D eksikliği

D vitamini eksikliği belirtileri veya bulguları, eksikliğin derecesi ve süresine bağlı olarak kemik, kas, omurga ağrıları, kas güçsüzlüğü, miyopati, kırıklar, iskelet deformiteleri, uyuşma, karıncalanma, kasılma, epilepsi gibi şikayetlerle kendini gösterebilir (193). D vitamini eksikliği nedeniyle sık karşılaşılan hastalıklar, çocuklarda

raşitizm, erişkinlerde osteomalazi ve kronik böbrek yetmezliğinde gelişen osteodistrofidir (194, 195).

Vitamin D'nin az üretimi ve beslenmede yetersiz tüketimi ülkemizde sık karşılaşılan bir halk sağlığı sorunudur (180). Ankara ilimizde yapılan bir çalışmada Vit D eksikliği %51,8 ve Vit D yetersizliği %20,7 olarak tespit edilmiştir (193).

Vitamin D eksikliğinin olası nedenleri Tablo 4'de özetlenmiştir (180).

Tablo 4: Vitamin D eksikliğinin nedenleri (180)

Vitaminin D'nin yetersiz üretimi veya yetersiz tüketimi	<ul style="list-style-type: none">• Güneş ışığına az maruziyet• Düşük D vitamini içerikli besinlerin tüketilmesi• Gebelikte yetersiz ve sağlıksız beslenme• Koyu renk cilt
Düşük Vitamin D Emilimi	<ul style="list-style-type: none">• Çölyak hastalığı• Kısa bağırsak sendromu• Kolestatik karaciğer hastalıkları• Pankreatik yetmezlik• Biliyer obstrüksiyon
Vitaminin D metabolizması bozuklukları	<ul style="list-style-type: none">• CYP enziminin indüksiyonu (<i>fenitoin, fenobarbital, rifampin</i>)• 1,25(OH)2D vitaminine son organ direnci (<i>D vitaminine bağımlı raşitizm tip 2</i>)• Bozuk 25(OH)D vitamini yapımı• İlerlemiş renal hastalıklar• Diffüz karaciğer hastalığı• Düşük 1,25(OH)2D vitamini sentezi• Herediter renal alfa-1 hidroksilaz eksikliği (<i>D vitaminine bağımlı raşitizm tip 1</i>)

2.3.7. Vitamin D ve astım

Son zamanlarda Vitamin D'nin solunum yolu hastalıkları, özellikle de astımla ilişkisini gösteren pek çok çalışma yapılmıştır (166).

Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi III (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III) çalışmasında Vit D düzeyleriyle hava yolu enflamasyonları arasındaki ilişki daha net olarak açıklanmamıştır. Fakat son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda, özellikle de Vit D'nin aktif formu olan 1,25(OH)2D'in

az/yetersiz olmasının, akciğer fonksiyonlarında azalma, inflamasyonda artış, bağışıklıkta azalma gibi etkilere yol açtığı bildirilmiştir (196-198).

Bu bağlantının astım ve KOAH'lı hastalarda daha net olduğu gözlenmiştir (199). Popülasyon bazlı bir başka araştırmada; 25-hidroksi Vit D seviyesi ile FEV1 arasında pozitif bir bağlantı bulunmuştur (200). Shaheen ve ark. yaptığı bir çalışmada, vitamin D tüketimindeki artışın, daha iyi solunum fonksiyonları ve daha düşük KOAH görülme sıklığı ile alakalı olduğu bulunmuştur (201). İskoçya'da yapılan bir kohort çalışması verilerine göre, Vit D takviyesi almayan gebelerden doğan infantlarda, 5 yaşına geldiklerinde tekrarlayan hırıltılı-hışıltılı solunum riskinde artış olduğu görülmüştür (202). Bu çalışmaya paralel olarak çalışılan bir başka epidemiyolojik çalışmada hamilelik süresince tükettiği Vit D dozunun artışı, 3 yaşında tekrarlayan hışıltılı solunumun oluşumunda azalma olduğu gözlenmiştir (203). Farklı bir araştırmada da, takviye Vit D alımı ile 5 yaşındaki çocuklarda astım ve alerjik rinit görülme olasılığı arasında negatif bir ilişki bulunmuştur (204). John M.Brehm arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada, serum Vit D seviyelerinin Immünglobulin E(IgE) ve eozinofil sayısı ile ters ilişkili olduğu saptanmış, aynı zamanda Vit D seviyelerinin yüksek olduğu astım hastalarının son 1 yıl içerisinde hastaneye yatışlarının azaldığı gösterilmiştir (205).

Diğer taraftan bu çalışma sonuçlarının tersine bazı çalışmalarda, dışarıdan Vitamin D alımının astıma yol açtığına dair bulgular bulunmuştur (206). Örneğin, bebeklik döneminde yüksek doz (2000 IU/gün) Vit D alanlarda, ileri yaşlarda atopi, alerjik rinit ve astım prevalansında artış gözlenmiştir. Fakat bu artışın fazla doz Vit D kullanımı ile alakalı (doz-ilişkili etki) olabileceği bildirilmiştir (207). Benzer olarak hamilelikte Vit D seviyeleri yüksek bulunan gebelerin, doğum sonrası çocuklarda (dokuz aylık ve dokuz yaşları arasında) takipli hastaların, astım görülme riskinde artış olduğu saptanmıştır (208).

2.3.8. Vitamin D ve obezite

Günümüzde yaygın olarak kabul edilen görüşe göre düşük vitamin D düzeyleri obeziteye neden olmaktadır. Fakat bu konuda yapılan çalışmaların çoğu kesitseldir ve elde edilen verilerin standardizasyonu zordur (209).

Obezlerde Vitamin D Eksikliği Nedenleri arasında: sınırlı hareketliliğe ve sosyal uyuma bağlı olarak açık hava etkinliklerine daha az katılım, güneş ışınları ile yeterince

karşılaşmama, güneş kremi ve şapka kullanımı, zayıf bireylere göre daha kapalı kıyafetler giyme, temel diyet alışkanlıkları (balık, süt, yoğurt, peynir tüketiminin yetersizliği), vitamin D den fakir, abur cubur gıdalarla beslenme, vitamin D yağda eriyen bir molekül olduğundan, obezlerde yağ dokuda tutularak (sekestre olduğundan) biyoyararlanımı azalır. Bu nedenle vücutta yeterli miktarda olmasına rağmen serum düzeyi düşük ölçülebilir (210, 211).

Son zamanlarda yayınlanan ilginç bir meta-analiz çalışmasında çeşitli gözlemsel ve randomize klinik çalışmalar incelenmiş ve D vitamini düzeylerinin yağ kütlesinin yüzdesiyle ters ilişkili olduğu, ancak vitD3 takviyesinin vücut yağ kaybını arttırdığı hipotezini desteklemediği gösterilmiştir (212).

2.4. Vitamin B12

Vitamin B12, yapısında kobalt iyonu bulunduğu için kobalamin olarak isimlendirilen, B grubu vitamin türevlerindedir. Kobalamin olarak da bilinen vitamin B12 ilk kez 1940'lı yıllarında tanımlanmış ve pernisiyöz anemi tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Vitamin B12 DNA sentez aşamasında gerçekleşen reaksiyonlarda koenzim görevi yapmaktadır. B12 vitamini, hematopoetik hücrelerin fonksiyonlarını sürdürebilmeleri ve sinir sisteminin devamlılığı için de gereklidir (213, 214).

Vitamin B12, insan vücudunda sentezlenmediğinden esansiyel bir vitamindir ve dışarıdan diyetle alınmalıdır (215). İnsan vücudunun günlük Vitamin B12 gereksinimi 2,5 mikrogramdır. Bu ihtiyaç özellikle hayvansal kaynak içerikli besinlerle sağlanabilmektedir (214). Beslenmesi sağlıklı olan kişide toplamda 4 mg vitamin B12 depolanır, bunun 2 mg' ı karaciğerde ve 2 mg' ı da vücudun farkı bölgelerindedir (216).

Takviye olarak (diyetle) alınması gereken vitamin B12; on sekiz yaş üstü kadınlarda 180 mcg/gün, on sekiz yaş üstü erkeklerde 200 mcg/gün, hamilelerde 400 mcg/gün, emzirenlerde ise 280 mcg/gün kadardır (217).

Sakatatlardan karaciğer, böbrek ve kalp vitamin B12 içeriğinden zengindir. Diğer hayvansal gıdalar (yumurta, deniz ürünleri, peynir, süt v.b.) ise vitamin B12 yönünden daha fakirdir (218). Beslenme ve sosyoekonomik düzeyden etkilenen vitamin B12 eksikliği çeşitli ülkelerde %3 ile %40 arasında gözlenmektedir (219).

2.4.1. Vitamin B12 metabolizması ve fonksiyonları

Vitamin B12 metabolizması, hayvansal besinlerin proteinlere bağlı olan kobalaminin mideye girişi ile başlar. Midede pepsin ve hidroklorik asit, hayvansal proteini parçalayarak kobalamini serbestleştirir. Serbest kobalaminin büyük bir bölümü parietal ve tükrük bezlerinden salınan R-protein (kobafilin)' ne bağlanır ve duodenuma ilerler. Duodenumda pankreatik enzimlerle (tripsin) R proteininden ayrılıp mide parietal hücresinden salınmış olan intrinsik faktörle birleşir. Kobalamin-intrinsik faktör kompleksi ileum mukoza hücrelerindeki spesifik kübilin reseptörlerine bağlanarak, hücre içine alınır. İntrinsik faktör terminal ileumda parçalanır. Serbest kalan kobalamin portal dolaşıma geçer ve transkobalamin I, II, III olarak bilinen taşıyıcı proteinlere bağlanarak dokulara taşınır (220).

Kobalaminin, DNA ve RNA sentezi, homosisteinden metionin sentezi, monoamin katabolizması gibi birçok biyokimyasal reaksiyonda kofaktör ve koenzim olarak kilit role sahip önemli görevleri bulunmaktadır (221). Vitamin B12 ayrıca yağ asitlerinden gelen metil malonil CoA'nın izomerizasyonunda görev almaktadır. Bu vitamin eksikliğinde anormal yağ asitleri birikmekte ve sinir sistemi dahil olmak üzere hücrelerin membranlarında toplanmaktadır (222).

2.4.2. Vitamin B12 düzeyinin değerlendirilmesi

Serum kobalamin konsantrasyon ölçümü, vitamin B12 eksikliğinden şüphelenilen hastaların değerlendirilmesinde kullanılır (223). Vitamin B12 eksikliğinde serum kobalamin konsantrasyon ölçümünün hassasiyetliği %97' dir (224). Fakat bu yaklaşımla alakalı olarak önemli sınırlamalar vardır. Vitamin B12 konsantrasyonları, direkt olarak bağlayıcı protein konsantrasyonları ile değişir. Yalancı düşük değerler, folat eksikliği, gebelik, multipl miyelom ve transkobalamin eksiklikleri ile beraber görülebilir (225).

Bazen vitamin B12 eksikliği; kobalamin düzeyinde düşüklük oluşmadan, anemi veya hematolojik bulgular görülmeden, sinir sistemini etkileyip, nörolojik sistemde hasar oluşturabilmektedir (226). Böyle bir durum oluşmadan önlenmesi için kuşku edilen durumlarda bakılması gereken tetkikler idrar metilmalonik asit (MMA) ve serum homosistein seviyesidir (227). MMA düzeyine bakılması B12 vitamini eksikliğine özgü bir tetkik olmakla beraber pahalı olması ve ölçülebilmesi için gaz-kütle

spektrometrisi gibi karmaşık teknikler kullanılmasını gerektirdiğinden rutinde kullanımı yoktur (226).

B12 vitamininin referans aralığı genellikle 100-800 pg/ml olarak kabul edilmektedir. B12 vitamini için 150-200 pg/mL arası hafif eksiklik, 100-150 pg/mL arası ağır eksiklik 100 pg/mL'nin altı ise çok ağır eksiklik olarak değerlendirilmektedir (7).

2.4.3. Vitamin B12 eksikliği

Vitamin B12 eksikliği diyetle eksiklik, malabsorpsiyon sendromları ve diğer gastrointestinal nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Genellikle yüksek kolesterol, yağ ve kalori içeren gıdaların tüketildiği "Batı tipi" beslenme şeklinde, gerekli olandan daha fazla vitamin B12 bulunmaktadır. Ayrıca insanlarda ciddi malabsorpsiyon durumlarında bile 2-5 yıl yetebilecek kadar vitamin B12 depolanmaktadır (228). Diyete bağlı vitamin B12 eksikliği açısından risk taşıyan gruplar malnütrisyonu olan çocuklar, katı vejeteryanlar, kronik alkolikler ve kötü sosyoekonomik koşulları olanlardır. Malabsorpsiyona bağlı vitamin B12 eksikliğinin nedenleri arasında ise pernisiyöz anemi (229), intrinsik faktör eksikliği, H. pylori enfeksiyonu, uzun süreli gastrik asit inhibitörü veya biguanid kullanımı, antibiyotik kullanımına sekonder gelişen intestinal mikrobiyal proliferasyon, pankreatik ekzokrin yetmezlik, geçirilmiş cerrahi veya gastrik rekonstrüksiyon, Sjögren sendromu bulunmaktadır (230, 231).

İnce barsağın distal 80 cm'lik kısmında hasara yol açan Crohn hastalığı, tüberküloz, lenfoma, amiloidoz, skleroderma, Whipple hastalığı, Çölyak hastalığı, Diphyllobothrium enfeksiyonu, kolestramin veya kolşisin kullanımı vitamin B 12 eksikliğinin diğer nadir görülen sebepleridir (232-234). Agamaglobulinemia, AIDS (beraberinde görülen mikrobiyal proliferasyon nedeniyle) de vitamin B12 eksikliğine neden olabilir (235). Herediter kobalamin metabolizma hastalıkları, kubilin veya transkobalamin II eksikliğine neden olabilir. Nadiren, metilasyon zincirinde rol alan intrasellüler enzimlerin eksiklikleri de vitamin B12 eksikliğine neden olabilir (235, 236).

Vitamin B12 eksikliğinde hematolojik olarak en sık makrositer anemi olmak üzere nötropeni, trombositopeni, çok ciddi eksiklik durumlarında pansitopeni

görülebilmektedir (237). Nörolojik olarak; periferik nöropati, parestezi, fekal veya üriner inkontinans, optik nöropati, hafıza ile ilgili problemler ortaya çıkabilmektedir (230, 237-239). Gastrointestinal olarak; bulantı-kusma, iştahsızlık, sarılık, dispepsi, karın ağrısı, atrofik glossit, aftöz ülserler, ishal ve özellikle GİS epitelinde yenilenme hızında yavaşlama görülebilir (234). Vitamin B12 eksikliğine bağlı, kardiyovasküler sistemde ise hiperhomosisteinemi sebebiyle oluşan aterosklerotik süreç görülmektedir (240).

2.4.4. Vitamin B12 ve Astım

Bir tür epigenetik düzenleme olan metilasyon, son zamanlarda astım gibi karmaşık hastalıklar üzerindeki bazı çevresel gen etkileşimlerinin altında yatan bir mekanizma olarak kabul edilmektedir. Özellikle, DNA metilasyonundaki değişikliklerin, hastalığa duyarlılık genlerinin ekspresyon seviyelerini artırarak veya azaltarak astımın patogenezini etkileyebileceği belirtilmektedir (241).

DNA metilasyonu, DNA'ya bir metil grubunun eklenmesidir. Bu ekleme olayında metil donörü S-adenosil metiyonin (SAM)'deki metil grupları, DNA metiltransferaz enzimi aracılığı ile sitozin bölgesine bağlanmaktadır (242). Metil donörünün yetersiz olması, DNA nükleotid sentezi ve metilasyonu, gen ekspresyonu da dahil olmak üzere çok çeşitli biyolojik süreçlerin bozulmasına neden olabilmektedir (243). İnsanlarda, folik asit, kolin, B2, B6 ve B12 vitaminleri gibi mikro besinler, metil donörleri ve yardımcı faktör olarak DNA metilasyonuna katkıda bulunmaktadır (244).

Metil donör olarak hareket eden bu mikrobeseinler teorik olarak DNA metilasyonunu ve gen ekspresyonunu etkileyerek astım riskini azaltabileceği bildirilmektedir (245).

Diğer taraftan yapılan bir çalışmada Vit B12'nin proinflamatuvar sitokinlerle özellikle de TNF- α ile negatif olarak ilişkili olduğu da tespit edilmiştir (13). Astım patogenezinde TNF- α 'da artış olduğu gösterilmiştir (246). Dolayısıyla B12 vitamin eksikliğinin TNF- α düzeylerinde artışa yol açarak astıma yol açabileceği ve/veya semptomları şiddetlendirebileceği öngörülebilir.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. YÖNTEM

3.1.1. Araştırma grubu

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine 01.10.2017-31.12.2017 ve 01.12.2018-30.04.2018 tarihleri arasında başvuran ve ayaktan takip edilen, araştırmanın dahil olma ölçütlerini karşılayan 73 astım hastası retrospektif olarak dosya taraması yapılarak dahil edildi.

3.1.2. Araştırmaya dahil edilme ve dışlanma ölçütleri

Bu araştırmaya; bronşial astım tanısı alan ve inhale kortikosteroid ve/veya bronkodilatör tedavisi kullanan, 18-85 yaş arasında olan, D vitamini ve B12 vitamini düzeyine bakılmış olan hastalar dahil edildi.

Koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, kanser, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), D vitamini ve B12 vitamini düzeyini etkileyebilecek herhangi bir komorbid hastalığı, gastrik veya ileal rezeksiyon ameliyatı geçirmiş, D vitamini ve B12 vitamini takviyesi alan, vejeteryan, gebe, 18 yaş altı ve 85 yaş üzerinde olan hastalar araştırmaya dahil edilmedi.

3.1.3. Araştırmanın yürütülmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların sosyodemografik, klinik ve laboratuvar verileri kaydedildi.

3.2. Veri toplama araçları

3.2.1. Sosyodemografik ve klinik verileri

Olguların; yaş, cinsiyet, özgeçmiş, klinik özellikleri, kullandığı ilaçlar, boy ve kilo değerleri, VKİ, sigara, yaşam alanı şekli, alerjenlere maruziyet ve aile öyküleri kayıt altına alındı. VKİ 30 kg/m^2 olan hastalar obez olarak kabul edildi. Çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınarak yapıldı (2018/221).

3.2.2. Laboratuvar verileri

Tüm katılımcıların solunum fonksiyon testleri, 25(OH) vitaminD₃ ve vitamin B12 düzeyleri kaydedildi. Serum 25(OH)D₃ düzeyinin 20 ng/ml altında olması vitamin D₃ yetersizliği, serum B12 vitamininin 150 pg/mL ve altında olması B12 yetersizliği olarak değerlendirildi. Ayrıca eozinofil düzeyleri de kaydedildi.

Solunum fonksiyon testinde (SFT);

Zorlu vital kapasitenin, hastanın ilaç öncesi yapılan ölçümünün beklenen değere oranı (yüzdesi),

Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümünün, hastanın ilaç öncesi yapılan ölçümünün beklenen değere oranı (yüzdesi),

Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümünün, değişkenliği,

Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü/Zorlu vital kapasite'nin, ilaç öncesi kişinin yapabildiği en iyi değer yorumlanarak değerlendirildi.

3.3. Verilerin istatistiksel analizi

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro wilk testi ile test edilmiş, normal dağılmayan özelliklerin 2 bağımsız grupta karşılaştırılmasında Mann whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ki-kare testi ile test edilmiştir. Yaşa ve cinsiyete göre düzeltilmiş p değerleri çoklu doğrusal regresyon analizi uygulanarak elde edilmiştir. Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma medyan (minimum-makimum) değerleri, kategorik değişkenler için ise sayı ve % değerleri verilmiştir. Analizler için SPSS Windows version 22.0 paket programı kullanılmış ve p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

4.1. Astım hastaların yaş, VKİ, SFT, Vitamin D, Vitamin B12, SFT ve eozinofil ortalama ve medyan değerleri

Çalışmamıza katılan toplam 73 astımlı hastanın % 34.2' si erkek (n=25), % 65.8 (n=48)'i kadındı. Hastaların genel yaş ortalaması 49.26±15.9, medyanı 47 bulundu. Vitamin D3 ortalaması 15.48 ng/ml, medyanı 13.18 ng/ml olarak tespit edildi. Vitamin B12 düzeylerinin ortalaması 225.14 pg/ml, medyanı ise 183 pg/ml saptandı. Solunum fonksiyon testinde FEV1/FVC değerinin ortalaması 67,6 medyanı ise 68 bulundu. Eozinofil değerlerinin ortalaması 1.2 ± 2.02, medyanı ise 0.33 bulundu (Tablo 5).

Tablo 5: Astım hastaların yaş, VKİ, SFT, Vitamin D, Vitamin B12 ve eozinofil ortalama ve medyan değerleri.

n=73	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)
Yaş	49.26 ± 15.9	47 (18 -83)
VKİ	30.73 ± 6.63	30.36 (17.69 -55.4)
VİTAMİN D	15.48 ± 8.68	13.18 (4.29 -65)
VİTAMİN B12	225.14 ± 129.74	183 (69 -719)
FVC	94.75 ± 22.02	98 (24 -127)
FEV 1	77.48 ± 22.73	79 (19 -132)
FEV1/ FVC	67.6 ± 11.53	68 (39 -99)
%CHG	8.24 ± 10.19	9 (-25 -35)
EOZİNOFİL	1.2 ± 2.02	0.33 (0 -10.7)

Mann whitney u testi.

SS: Standart Sapma

(VKİ: Vücut kitle indeksi, FVC: Zorlu vital kapasite, FEV1: Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü, %CHG: Değişkenliğin yüzdesi)

4.2. Obez astımlı hastalar ve obez olmayan astımlı hastaların genel demografik özellikleri

Astım hastalarının %56.2'i (n=41) obez idi. Obez astımlı hastaların yaş ortalaması 53.63 ± 13.12 , yaş ortancası 50 idi. Obez olmayanların yaş ortalaması 43.66 ± 17.54 , yaş ortancası 43.5 bulundu. Obez astımlıların %78'i (n=32) kadın, %22'si (n=9) erkek idi. Obez olmayan astımlı hastaların %50 (n=16)' si erkek, %50 (n=16)' si kadındı. Obez astımlı hastalarda sigara tüketenler %26.8 (n=11) iken, obez olmayan astımlılarda sigara içenler %28,1 (n=9) bulundu. Tüm hastaların %27.4 (n=20)'si sigara kullanırken, %72.6 (n=53)'sı sigara kullanmamaktaydı. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara içme durumu Tablo 6' de gösterilmiştir.

Tablo 6: Obez astımlı hastalarla obez olmayan astımlı hastaların cinsiyet, yaş, sigara içme durumu karşılaştırılması

Değişkenler	Obez Astım n(%)	Obez Olmayan Astım n(%)
Hasta sayısı	41(% 56.2)	32 (% 43.8)
Yaş ortalaması	53.63 ± 13.12	43.66 ± 17.54
Yaş Ortancası	50	43.5
Cinsiyet		
Kadın	32 (% 78.0)	16 (%50.0)
Erkek	9 (% 22.0)	16 (%50.0)
Sigara durumu		
İçen	11 (% 26.8))	9 (%28.1)
İçmeyen	30 (% 73.2)	23 (%71.9)

Ki-kare testi

Cinsiyet bakımından obez ve obez olmayan astım grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ($p=0.012$), sigara kullanımı bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7: Obez astımlı hastalar ve obez olmayan astımlı hastaların cinsiyet, sigara içme durumunun karşılaştırılması

Değişkenler		Grup				P
		Obez (n=41)		Obez olmayan (n=32)		
		Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet	Erkek	9	22.0	16	50.0	0.012*
	Kadın	32	78.0	16	50.0	
Sigara kullanım durumu	Var	11	26.8	9	28.1	0.902
	Yok	30	73.2	23	71.9	

*0.05 düzeyinde anlamlı; Ki-kare testi.

4.3. Obez astımlı hastalar ile obez olmayan astımlı hastaların solunum fonksiyon testinin karşılaştırması ve değerlendirilmesi

Obez astımlı hastalarda ortalama FEV1/FVC % 67.71 iken, obez olmayan astımlı hastalarda ortalama %67.47 saptandı. Obez astımlı hastalarda FVC (% beklenen) ortalama değeri %96.34 bulunurken, normal kilolu astımlılarda %92.72 bulundu. FEV1(% beklenen) ortalama değeri obez astımlılarda %78.66 iken, obez olmayanlarda %75.97 olduğu gözlemlendi. Reversibilite testi uygulanan obez astımlı hastalarda FEV1 (%CHG) ortalaması %7.16, obez olmayan astımlılarda %9.94 tespit edildi. Obez ve obez olmayan hastaların SFT sonuçları Tablo 8’ de gösterilmiştir.

Tablo 8: Obez ve obez olmayan astımlı hastaların FEV1/FVC, FVC (%beklenen), FEV1 (%beklenen), FEV1 (%CHG) ortalamaları

Değişkenler	OBEZ ASTIMLI n: 41 Ortalama		OBEZ OLMAYAN ASTIMLI n: 32 Ortalama	
	PRE-RX %PRED	%CHG n: 25	PRE-RX %PRED	%CHG n:16
FVC	96.34		92.72	
FEV1	78.66	7.16	75.97	9.94
FEV1/FVC	67.71		67.47	

(FVC: Zorlu vital kapasite, FEV1: Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü, PRE-RX: İlaç öncesi, %PRED: Hastadan yapması beklenen değer yüzdesi, %CHG: Değişkenliğin yüzdesi)

4.4. Obez ve Obez olmayan astım gruplarındaki sayısal değişkenlerin karşılaştırılması

Obez astımlı hastaların VKİ medianı (ortancası) 33.56 (30.0-55.4), obez olmayan hastaların 25.11 (17,69-29,73) olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,001).

Obez astımlı hastaların yaş medianı 50, obez olmayanların 43.5 idi. Yaş medianı, obez grupta obez olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu (P=0,013).

Obez hasta grubunun serum vitamin D3 düzeyi medyanı (min-max) 13.02 (4.62 -30.67) ng/ml iken; obez olmayan grubun serum vitamin D3 düzeyi medyanı 13.44 (4.29 -65.0) ng/ml idi (p= 0.922).

Obez astımlı hasta grubunda vitamin B12 düzeyi medyanı (min-max) 183.5 (69.0-570) pg/ml iken; obez olmayan hasta grubunda vitamin B12 düzeyi medyanı (min-max) 177 (72.0-719) pg/ml bulundu (p=0.458).

Solunum fonksiyon testi verilerine göre; obez astımlı hastalarda FEV1/FVC medyanı (min-max) 68 (43-99) iken, obez olmayan astımlılarda 67.5 (39-97) bulundu (p=0.872).

Obez astımlı hastalarda FVC (% beklenen) medyanı (min-max) 101 (36-126) bulunurken, obez olmayan astımlılarda 97.5 (24-127) bulundu (p=0.640).

FEV1 (%beklenen) medyanı (min-max) değeri obez astımlılarda 81 (19-114) iken, obez olmayanlarda 78.5 (20-132) olduğu gözlemlendi (p=0,739).

Reversibilite testi uygulanan obez astımlı hastalarda FEV1 (%CHG) medyanı (min-max) 10 [(-9)-18] iken, obez olmayan astımlılarda 8.5 [(-25)-35] tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p=0.583).

Obez astımlı hasta grubunda eozinofil düzeyi medyanı (min-max) 0.25 (0-7.3) iken; normal kilolu hasta grubunda eozinofil düzeyi medyanı (min-max) 0.4 (0-10.7) bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.229) Gruplar arasındaki tüm bu sayısal değişkenlere ait karşılaştırmalar Tablo 9' da gösterilmiştir.

Tablo 9: Obez ve obez olmayan astım gruplarının sayısal değişkenler (yaş, VKİ, Vitamin D, Vitamin B12, FVC, FEV1, FEV1/FVC, %CHG, Eozinofil) bakımından karşılaştırılması

Değişkenler	Obez		Obez olmayan		P
	n	Medyan (Min-Max)	n	Medyan (Min-Max)	
VKİ	41	33.56 (30-55.4)	32	25.11 (17.69 -29.73)	0.001*
Yaş	41	50 (33-80)	32	43.5 (18 -83)	0.013*

Vitamin D	41	13.02 (4.62-30.67)	31	13.44 (4.29 -65)	0.922
Vitamin B12	40	183.5 (69-570)	31	177 (72 -719)	0.458
FVC	41	101 (36-126)	32	97.5 (24 -127)	0.640
FEV1	41	81 (19-114)	32	78.5 (20 -132)	0.739
FEV1/FVC	41	68 (43-99)	32	67.5 (39 -97)	0.872
%CHG	25	10[(-9)-18]	16	8.5 [(-25)-35]	0.583
Eozinofil	41	0.25 (0 -7.3)	27	0.4 (0 -10.7)	0.229

*0,05 düzeyinde anlamlı; Mann whitney U testi.

(VKİ: Vücut kitle indeksi, FVC: Zorlu vital kapasite, FEV1: Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü, %CHG: Değişkenliğin yüzdesi)

4.5. Vitamin D3 ve B12 düzeylerine göre obez ve obez olmayan astım gruplarının karşılaştırılması

Çalışmamızda toplam 41 obez astımlı hastanın %82.9'da (n=34), toplam 32 obez olmayan astımlı hastanın %81.3'de (n=26) Vitamin D3 düzeyi 20 ng/ml'nin altında (Vitamin D eksikliği) bulundu.

Obez astımlı hastaların % 24.4'de (n=10), obez olmayan hastaların %40.6'da (n=13) ise Vitamin B12 düzeyi 150 pg/ml'nin altında bulundu.

Gerek D3 vitamini eksikliği, gerekse de B12 vitamini eksikliği açısından obez ve obez olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 10).

Tablo 10: Vitamin D3 ve B12 düzeylerine göre obez ve obez olmayan astım gruplarının karşılaştırılması

Değişkenler	Obez astımlı n (41)	Obez olmayan astımlı n (32)	P değeri
Vitamin D3 (<20 ng/ml)	34 (%82.9)	26 (%81.3)	p = 0.853
Vitamin B12 (<150 pg/ml)	10 (%24.4)	13 (%40.6)	p = 0.139

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Astım, kronik inflamatuvar bir hava yolu hastalığıdır (1). Astımdaki inflamasyon yanıtının oluşmasında interlökin 1 β ve TNF- α gibi sitokinler başta olmak üzere pekçok mediyatör rol oynamaktadır (2). Astım tanılı obez hastalarda, obez olmayan astım hastalarına göre akciğer işlevlerinin daha kötü olduğu, ayrıca komorbid hastalık sıklığının da artmış olduğu görülmüştür (29). Obezite, solunum mekanizması, direnç, inspiratuar-ekspiratuar kas özellikleri, akciğer hacimleri, solunum kontrolü ve gaz difüzyonu üzerine olumsuz etkileri sonucunda solunum fonksiyonlarını etkilemekte ve solunum kapasitesini azaltmaktadır (133). Vücutta özellikle göğüs ve karında cilt altı yağ dokusundaki artış, solunum kompliyansı ve solunum kas fonksiyonlarının azalmasına sebep olarak göğüs duvarı mekaniğini olumsuz yönde etkilemektedir (132).

Obezlerde, abdominal ve torasik boşluk ile mediastinal bölgede yağ birikimi olmasının, akciğer ve göğüs duvarının mekanik özelliklerini doğrudan etkilediği, böylece diyafragmanın yukarı pozisyonda kalarak aşağı doğru hareketlerinin kısıtlandığı, plevral basıncın arttığı ve fonksiyonel rezidüel kapasite (FRK)' nin azaldığı tespit edilmiştir. FRK' daki azalmanın aşırı kilolularda %10, obezlerde %22 ve ciddi obezlerde %33 kadar olduğu bulunmuştur (157, 158). Obezlerde FRK'nin azalmasının özellikle ekspiratuar rezerv volüm (ERV) azalmasına bağlı olduğu bildirilmiştir. ERV' deki azalmanın da vücut kitle indeksi (VKİ) ile ters orantılı olduğu tespit edilmiştir (158). Obezite FRK yanında ayrıca tidal volüm ve FEF (zorlu ekspirasyon ortası akım hızı) 25-75'te azalma ile ilişkili bulunmuş ve belirgin kilo kaybı ile vital kapasite onarıldığında FEF 25-75' in düzeldiği gösterilmiştir (58).

Çalışmamızda toplam 73 astım hastasının %56.2' si obez olarak tespit edildi. Yaş medyanı obez astımlı hastalarda 50.0, obez olmayan astımlı hastalarda 43.5 idi ve obez grupta, obez olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p<0.05). İlerleyen yaşa bağlı olarak yağ dokusunda artış ve yağsız kitledeki azalma olduğu ve buna bağlı olarak bazal metabolizma hızının azaldığı bilinmektedir (247). Yaş açısından gruplarımız arasında olan anlamlı farkın buna bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Cinsiyet bakımından kadınlar obez grupta, obez olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.012$). Obez grubumuzda kadınlar daha fazla olması sonucumuzla tutarlı olarak, daha önce yapılan bir araştırmada astım prevalansının obez kadınlarda, normal kilolu kadınlara göre yaklaşık iki kat daha fazla olduğu bulunmuştur (248). Bunun muhtemel nedeni, kadınlarda esansiyel yağ miktarının erkeklerden fazla olması nedeniyle abdominal, torasik ve mediastinal bölgede yağ birikiminin de daha fazla olması dolayısıyla akciğer ve göğüs duvarının mekanik özelliklerini doğrudan etkilemesi olabilir.

Sigara kullanımı ve eozinofil düzeyleri açısından obez ve obez olmayan astımlı hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Solunum fonksiyon testleri değerlendirmelerimize göre, obez astımlı hastalarda ortalama FEV1/FVC %67.71 iken, obez olmayan astımlı hastalarda ortalama %67.47 saptandı. Obez astımlı hastalarda FVC (% beklenen) ortalama değeri %96.34 bulunurken, obez olmayan astımlılarda %92.72 bulundu. FEV1(%beklenen) ortalama değeri obez astımlılarda %78.66, obez olmayanlarda %75.97 olarak bulundu. Reversibilite testi uygulanan obez astımlı hastalarda FEV1 (%CHG) ortalaması %7.16, obez olmayan astımlılarda %9.94 tespit edildi. Değerlendirdiğimiz tüm solunum fonksiyon testleri açısından obez ve obez olmayan astım grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$). Genel olarak obezitenin akciğer genişlemesini azaltarak solunum fonksiyon testlerinde azalmaya neden olduğu ve buna bağlı olarak solunum fonksiyon parametrelerinde (özellikle FEV1 ve FVC) azalmaya neden olduğu saptanmış (249, 250) olsa da, çalışmamızın sonuçları bu verileri desteklememiştir. Fakat verilerimize benzer olarak obez astımlılardaki SFT sonuçlarının, obez olmayan astımlılardan farklı olmadığı gösteren pekçok çalışma bulunmaktadır (159, 160, 251).

Çalışmalarda normal kilolulara göre obez bireylerde 25(OH) D vitamini değerlerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir (26, 30). Obezite ve D vitamini düşüklüğü arasındaki ilişkinin mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte çeşitli moleküler ve genetik faktörlerin etkisi üzerinde durulmaktadır (31). Olası nedenler arasında; diyetle az D vitamini alınması, kilo nedeniyle azalan hareket sebebiyle güneşe daha az maruz kalınması, D vitamininin yağ kütlesinde birikmesi (sekestre olması) veya volüm dilüsyonu sayılmaktadır (32-34). Son zamanlarda Vitamin

D' nin solunum yolu hastalıkları, özellikle de astımla ilişkisini gösteren pek çok çalışma yapılmıştır (166). Vitamin D'nin antimikrobiyal fonksiyonları destekleyerek ve inflamatuvar aktiviteyi baskılayarak doğal bağışıklığı güçlendirdiği (21), az/yetersiz olduğu durumlarda ise akciğer fonksiyonlarının azaldığı, inflamasyonun arttığı, bağışıklığın zayıfladığı bildirilmiştir (196-198). Yapılan klinik çalışmalarda, düşük serum D vitamini düzeylerine sahip olan astımlılarda astım kontrolünün iyi olmadığı, alevlenmelerin daha sık olduğu (22, 23), inhale kortikosteroidlere cevabın azaldığı ve buna bağlı olarak inhale kortikosteroid kullanımının arttığı tespit (24), dışarıdan takviye Vit D alımı ile 5 yaşındaki çocuklarda astım ve alerjik rinit görülme olasılığında azalma olduğu görülmüştür (204). Serum vitamin D düzeylerinin beklenen FEV1% ve FEV1/FVC oranı ile pozitif ilişki gösterdiği bildirilmiştir (25).

Bu verilerin tersini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Örneğin; dışarıdan Vitamin D alımının astıma yol açtığına dair bulgular bulunmuştur (206). Bir başka çalışma sonucuna göre; bebeklik döneminde yüksek doz (2000 IU/gün) Vit D alanlarda, ileri yaşlarda atopi, alerjik rinit ve astım prevalansında artış gözlenmiştir. Fakat bu artışın fazla doz Vit D kullanımı ile alakalı (doz-ilişkili etki) olabileceği bildirilmiştir (207). Benzer olarak hamilelikte Vit D seviyeleri yüksek bulunan gebelerin, doğum sonrası takip edilen çocuklarında (dokuz aylık ve dokuz yaşları arasında) astım görülme riskinde artış olduğu saptanmıştır (208).

D vitamini düzeyleri değerlendirmemize göre hem obez, hem de obez olmayan astım grubunda D vitamin düzeyi ortalamaları normal sınırların altında bulundu (sırasıyla 13.02 ng/ml, 13.44 ng/ml). D vitamini eksikliği güneş ışığına az maruz kalma, besinlerle az alınması gibi nedenlerle ülkemizde sık görülen halk sağlığı sorunlarından biri olarak kabul edilmektedir (180). Çalışma gruplarımızdaki D vitamini eksikliğini olası nedenleri de güneşe yeterince maruz kalmama, beslenme, ayrıca çalışmaya katılanların % 65,8' in kadın olduğu göz önüne alındığında giyinme şekilleri veya kadınlara özgü yağ kitlesinin daha fazla olması olabilir. Obez ve obez olmayan astımlı hasta grupları arasında ortalama Vitamin D3 düzeylerini karşılaştırıldığında herhangi bir istatistiksel anlamlılık bulunmadı ($p>0.05$). İki grupta D vitamini eksikliği (<20 ng/ml) olanları seçerek tekrar karşılaştırma yapıldığında yine aralarında istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

D vitamini yanı sıra bir mikrobesein olan Vit B12 düzeylerinin de, obezlerde obez olmayanlara göre düşük olduğu ve VKİ'siyle negatif olarak korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (35-38). Vitamin B12 eritrositlerin olgunlaşması, sinir sisteminin normal fonksiyonları ve DNA sentezi için gereklidir (6). Vit B12' nin ayrıca proinflatuar sitokinlerle özellikle de TNF- α ile negatif olarak ilişkili olduğu tespit edilmiştir (13). Astım patogenezinde TNF- α ' da artış olduğu gösterildiğinden (246), B12 vitamin eksikliği durumunda TNF- α düzeyleri artarak astıma yol açabilir ve/veya semptomlar şiddetlenebilir. Metil donörü olan B12 vitamininin DNA metilasyonunu ve gen ekspresyonunu etkileyerek astım riskini azaltabileceği bildirilmiştir (245). Yetişkinlerde yapılan iki ayrı çalışmada; B12 vitamini takviyesi ile astım ve/veya atopi prevalansı arasında negatif bir ilişki olduğu görülmüştür (252, 253).

Farelerde yapılan bir çalışmada, hamilelik döneminde içinde B12 vitaminin de olduğu metil donörleri bakımından zengin maternal bir diyetle beslenme sonrasında doğan yavrularda daha düşük oranda allerjik havayolu hastalığı (AAD) görülmüştür. Bu beslenme şeklinin lenfosit olgunlaşmasının düzensizleşmesine neden olabileceği ve Th2 immün tepkilerini artırarak AAD' nin görölme sıklığını etkileyebileceği bildirilmiştir. Buna, Th1/ Th2 immün dengesi için kritik olan genlerin DNA metilasyonu üzerindeki etkilerinin aracılık edebileceği ifade edilmiştir (245).

Çalışmamızda Vit B12 düzeyleri açısından obez ve obez olmayan astımlı hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Çalışmamızdaki obez astım grubunun % 24.4'de, obez olmayan astım grubunun % 40.6'da B12 vitamini eksikliği (<150 pg/ml) saptandı. B12 vitamini eksikliği açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Yapılan çalışmalarda obezlerde B12 vitamini seviyelerinin obez olmayanlara göre anlamlı şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu düşükölüğün obezlerde B12 vitamini emilimini ve metabolizmasının bozulması, B12 vitamininden fakir diyetle beslenme gibi nedenlerle olabileceği ileri sürülmüştür (37, 254, 255). Karatela ve ark ayrıca homosisteinin metiyonine dönüşmesinde B12 vitaminin kofaktör olarak görev aldığı göz önünde bulundurarak, homosistein düzeylerini de incelemişler, obezlerde homosistein düzeylerini obez olmayanlara göre yüksek bulmuşlar ve bu bulgularının vitamin B12, homosistein ve obezite arasında önemli bir ilişkiyi işaret ettiğini

belirtmişlerdir (254). Fakat Wiebe ve ark., B12 düzeyleri ile vücut kitle indeksi arasında herhangi bir ilişki olmadığını göstermişlerdir (256)

Astım ve vitamin B12 ilişkisi açısından farelerde yapılan bir çalışmada, artmış B12 vitamini seviyelerinin alerjik hava yolu hastalığı riskinin artmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiş ve buna DNA metilasyonunda değişiklikler gibi epigenetik mekanizmaların aracılık ettiği iddia edilmiştir (257). Diğer taraftan serum B12 vitamin düzeyleri ile astım hastalığı gelişme riski arasında herhangi bir ilişki olmadığını gösteren çalışma da mevcuttur (253)

Çalışmamız obez ve obez olmayan astımlı hasta grupları ile Vit B12 düzeyleri arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir. Fakat obezite ve astımın multifaktoriyel hastalıklar oldukları göz önüne alındığında bu konuda kesin yargıya varmanın güç olduğu kanısındayız.

Çalışmamızın geriye dönük olarak yapılmış olmasından kaynaklanan zayıf yanları mevcuttur. Bunlardan en önemlisi poliklinik kayıtlarında D vitamini ve B12 vitamini düzeylerine bakılan, aynı zamanda SFT' leri olan bir kontrol grubunun oluşturulamamış olmasıdır. Aynı zamanda mevcut gruptaki hasta sayılarının az olması istatistiksel gücünü zayıflatmıştır. Bundan dolayı ileriye yönelik daha kapsamlı hasta ve kontrol grubu bulunan araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın sonuçları şu şekilde özetlenebilir;

- Sigara kullanımı açısından gruplar dengeli bulunurken, cinsiyet bakımından anlamlı farklılık bulundu.
- Gruplar arasında yaş ortalaması obez grupta, obez olmayan gruba göre anlamlı yüksek bulundu.
- Solunum fonksiyon testleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı.
- Vitamin D ve Vitamin B12 düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı.
- Vitamin D eksikliği bulunan hastalar açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

- Vitamin B12 eksikliği bulunan hastalar açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı.
- Eozinofil düzeyinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı.



KAYNAKLAR

1. Boulet L-P, FitzGerald JM, Levy ML, et al.: Asthma guidelines implementation: a guide to the translation of GINA guidelines of GINA guidelines into improved care. *Eur Respir J.* 2012, 39:1220–1229. 10.1183/09031936.00184511
2. Bradding P, Roberts JA, Britten KM, Montefort S, Djukanovic R, Mueller R, Heusser CH, Howarth PH, Holgate ST: Interleukin-4, -5, and -6 and tumor necrosis factor-alpha in normal and asthmatic airways: evidence for the human mast cell as a source of these cytokines. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994, 10:471-480.
3. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2015). Available from: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015.pdf.
4. Toraks Derneği Astım Tanı Ve Tedavi Rehberi 2016 Güncellemesi. from: <http://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/1082017TTD-Astim-Tani-ve-Tedavi-Rehberi-2016.pdf>.
5. Kim JH, Ellwood PE, Asher MI. Diet and asthma: looking back, moving forward. *Respir Res* 2009;10:49.
6. Romine MF, Rodionov DA, Maezato Y, Anderson LN, Nandhikonda P, Rodionova IA, et al. Elucidation of roles for vitamin B12 in regulation of folate, ubiquinone, and methionine metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2017;114(7):E1205-E14.
7. Emen B, Öztürk YK, Eren MA, Özdemir E, Öztürk F, Düzenli E, Sariaslan D. B12 vitamin eksikliği bulunan hastalarda etiyolojik faktörler ile laboratuvar verileri arasındaki ilişkinin geriye dönük değerlendirilmesi. *İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi Dergisi* 2013; 23(1):19-23.
8. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2013;368:149-60.
9. Reinstatler L, Qi YP, Williamson RS, Garn JV, Oakley GP Jr. Association of biochemical B12 deficiency with metformin therapy and Vitamin B12 supplements: The National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Diabetes Care* 2012;35:327-33.

10. Marcuard SP, Albernaz L, Khazanie PG. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (Vitamin B12) *Ann Intern Med* 1994;120:211-5.
11. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 2003;46:760-5.
12. Shuval-Sudai O, Granot E. An association between *Helicobacter pylori* infection and serum Vitamin B12 levels in healthy adults. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:130-3.
13. Al-Daghri NM, Rahman S, Sabico S, Yakout S, Wani K, Omar S, Al-Attas OS, et al. Association of Vitamin B12 with Pro-Inflammatory Cytokines and Biochemical Markers Related to Cardiometabolic Risk in Saudi Subjects. *Nutrients*. 2016 ; 8(9): 460. doi: 10.3390/nu8090460.
14. Grandi NC, Breitling LP, Brenner H. Vitamin D and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Prev Med* 2010;51:228-33.
15. (MI) Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Thomsen J, Charles P, Eriksen F, 2000. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *Journal of Internal Medicine*, 247, 260-268
16. Holick MF, 2005. The vitamin D epidemic and its health consequences. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 22, 2739-2747.
17. Dong Y, Pollock N, Stallman-Jorgensen IS, Gutin B, Lan L, Chen TC, Keton D, Petty K, Holick MF. Low 25-hydroxyvitamin D levels in adolescents: race, season, adiposity, physical activity, and fitness. *Pediatrics* 2010; 125(6): 1104-1111.
18. J. D. Maxwell "Seasonal variation in vitamin D," *Proceedings of the Nutrition Society*. 1994; 53(3): 533-543.
19. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, OliverWilliams C, Chowdhury S, Kiefte-de-Jong JC, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ* 2014;348:g1903.

20. Barja-Fernández S, Aguilera CM, MartínezSilva I, Vazquez R, Gil-Campos M, Olza J, et al. 25-Hydroxyvitamin D levels of children are inversely related to adiposity assessed by body mass index. *J Physiol Biochem* 2018;74: 111–118.
21. Mora JR, Iwata M, von Andri an UH. Vitamin effects on The immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol* 2008; 8:685–698.
22. Uysalol M, Mutlu LC, Saracoglu GV, Karasu E, Guzel S, Kayaoglu S, et al. Childhood asthma and vitamin D deficiency in Turkey: is there cause and effect relationship between them? *Ital J Pediatr.* 2013;39:78.
23. Litonjua AA. Childhood asthma may be a consequence of vitamin D deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009;9:202–7.
24. Wu AC, Tantisira K, Li L, Fuhlbrigge AL, Weiss ST, Litonjua A. Effect of vitamin D and inhaled corticosteroid treatment on lung function in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:508–13.
25. Gupta A, Sjoukes A, Richards D, Banya W, Hawrylowicz C, Bush A, et al. Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:1342–9.
26. Ortega RM, Aparicio A, Rodríguez-Rodríguez E, et al. Preliminary data about the influence of vitamin D status on the loss of body fat in young overweight/obese women following two types of hypocaloric diet. *Br J Nutr* 2008;100:269-72.
27. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, ISBN: 978-605-4011-19-3, 5. Baskı: Nisan 2017 (http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/OBEZITE2017_web.pdf, Erişim Tarihi: 02.08.2018)
28. Prentice AM. The emerging epidemic of obesity in developing countries. *Int J Epidemiol* 2006;35:93-9.
29. Shore SA. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(5):1087- 1093.
30. Ozturk S, Baltaci D, Turker Y, Kutlucan A, Yengil E, Deler MH, et al. Effects of the degree of obesity on achieving target blood pressure and metabolic deterioration in obese individuals: A population-based study. *Kidney Blood Press Res* 2013;37:531-9.

31. Ruiz-Ojeda FJ, Anguita-Ruiz A, Leis R, Aguilera CM. Genetic Factors and Molecular Mechanisms of Vitamin D and Obesity Relationship. *Ann Nutr Metab.* 2018 Jul 6;73(2):89-99. doi: 10.1159/000490669.
32. Golzarand M, Shab-Bidar S, Koochakpoor G, Speakman JR, Djafarian K. Effect of vitamin D3 supplementation on blood pressure in adults: an updated meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016;26:663–73.
33. Ghergherehchi R, Tabrizi A. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in pediatric obesity. *Casp J Intern Med.* 2010;1:119–27.
34. Drincic AT, Armas LAG, Van Diest EE, Heaney RP. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obesity.* 2012;20:1444–8.
35. Pinhas-Hamiel O, Doron-Panush N, Reichman B, Nitzan-Kaluski D, Shalitin S, Geva-Lerner L. Obese children and adolescents: A risk group for low Vitamin B12 concentration. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:933-6.
36. Baltaci D, Kutlucan A, Ozturk S, Karabulut I, Yildirim HA, Celer A, et al. Evaluation of Vitamin B12 level in middle-aged obese women with metabolic and non-metabolic syndrome: Case-control study. *Turk J Med Sci* 2012;42:802-9.
37. Baltaci D, Deler MH, Turker Y, Ermis F, Iliev D, Velioglu U. Evaluation of serum Vitamin B12 level and related nutritional status among apparently healthy obese female individuals. *Niger J Clin Pract.* 2017;20(1):99-105. doi: 10.4103/1119-3077.181401.
38. Abu-Samak M, Khuzaie R, Abu-Hasheesh M, Jaradeh N, Fawzi M. Relationship of Vitamin B12 deficiency with overweight in male Jordanian youth. *J Appl Sci* 2008;8: 3060-63.
39. Beasley R. The Global Burden of Asthma (GINA). Available from <http://www.ginasthma.org> 2004.
40. Yan DC, Ou LS, Tsai TL, Wu WF, Huang JL. Prevalence and severity of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in 13-to 14-year-old children in Taipei, Taiwan. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95(6):579-585.
41. Demir AU, Karakaya G, Bozkurt B, Sekerel BE, Kalyoncu AF. Asthma and allergic diseases in schoolchildren: Third cross-sectional survey in The same primary school in Ankara, Turkey. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15:531-538.

42. Cost of asthma. EPA Cost of Illness Handbook. Chapter IV.2: 2-43.
http://www.epa.gov/oppt/coi/docs/IV_2.pdf (Access date: 01.08.2004)
43. Godard P. Epidemiology of allergic diseases. *Res Immunol* 1998; 149: 177-8
44. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Lafferty J, Fraser, Spears M, McSharry CP, Thomson NC. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 15;174(2):127-133.
45. Celik GE, Bavbek S, Pasaoglu G. Direct medical cost of asthma in Ankara, Turkey. *Respiration* 2004; 71:587-593.
46. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2011 (update).
www.ginasthma.org
47. Erdoğan T, Karakaya G, Kalyoncu AF. Comorbid diseases in aspirin-exacerbated respiratory disease, and asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015;43:442-8.
48. Selçuk ZT, Çağlar T, Enünlü T, Topal T. The prevalence of allergic diseases in primary school children in Edirne, Turkey. *Clin Exp Allergy* 1997;27:262-9.
49. Şekerel BE, Civelek E, Karabulut E, et al. Are risk factors of childhood asthma predicting disease persistence in early adulthood different in the developing world? *Allergy* 2006;61:869-77.
50. Holloway JW, Beghe B, Holgate ST. The genetic basis of atopic asthma. *Clin Exp Allergy* 1999; 29(8):1023-1032.
51. Wiesch DG, Meyers DA, Bleecker ER. Genetics of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(5):895-901.
52. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1139-46.
53. Şahiner ÜM, Semic-Jusufagic A, Curtin JA, et al. Polymorphisms of endotoxin pathway and endotoxin exposure: in vitro IgE synthesis and replication in a birth cohort. *Allergy* 2014;69:1648-58.
54. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299:1259-1260.
55. Toskala E, Kennedy DW. Asthma risk factors. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5(Suppl 1):S11-6.

- 56.** Lavoie KL, Bacon SL, Labrecque M, Cartier A, Ditto B. High BMI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity. *Respir Med* 2006; 100(4):648-657.
- 57.** Cohen RT, Raby BA, Van Steen K, Fuhlbrigge AL, Celedon JC, Rosner BA, Strunk RC, Zeiger RS, Weiss ST. Childhood Asthma Management Program Research Group. In utero smoke exposure and impaired response to inhaled corticosteroids in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(3):491-497.
- 58.** BeuTher DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(2):112-119.
- 59.** O'Byrne PM, Lamm CJ, Busse WW, Tan WC, Pedersen S; START Investigators Group. The effects of inhaled budesonide on lung function in smokers and nonsmokers with mild persistent asthma. *Chest* 2009; 136(6):1514-1520.
- 60.** Rasmussen F, Hancox RJ. Mechanisms of obesity in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:35-43. Rasmussen F, Hancox RJ. Mechanisms of obesity in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:35-43.
- 61.** Kılıc H, Oguzulgen IK, Bakır F, Turktas H. Asthma in obese women: outcomes and factors involved. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:290-6.
- 62.** Yıldız F, Mungan D, Gemicioğlu B, et al. Asthma phenotypes in Turkey: a multicenter cross-sectional study in adult asthmatics; PHENOTURK study. *Clin Respir J* 2015 15. doi: 10.1111/ crj.12326.
- 63.** Mungan D, Çelik G, Bavbek S, Mısırlıgil Z. Pet allergy: how important for Turkey where there is a low pet ownership rate. *Allergy Asthma Proc* 2003;24:137-42.
- 64.** Kalyoncu AF, Çöplü L, Selçuk ZT, et al. Survey of the allergic status of patients with bronchial asthma in Turkey: a multicenter study. *Allergy* 1995;5:451-5.
- 65.** Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349:1414-22.
- 66.** Sporik R, Ingram JM, Price W, 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;151:1388-92.

67. Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, et al. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001;357:752-6.
68. Almqvist C, Egmar AC, van Hage-Hamsten M, et al. Heredity, pet ownership, and confounding control in a population-based birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:800-6.
69. Çelik G, Sin B, Keskin S, et al. Risk factors determining allergic airway diseases in Turkish subjects. *J Asthma* 2002;39:383-90.
70. Kurt E, Metintaş S, Başığit İ, et al. Prevalence and risk factors of allergies in Turkey: results of a multicentric cross-sectional study in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:566-74.
71. Braun-Fahrlander C. Environmental exposure to endotoxin and other microbial products and the decreased risk of childhood atopy: evaluating developments since April 2002. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:325-9.
72. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. 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;161:1501-7.
73. Gern JE, Busse WW. Relationship of viral infections to wheezing illnesses and asthma. *Nat Rev Immunol* 2002;2:132-8.
74. Alper Z, Sapan N, Ercan I, et al. Risk factors for wheezing in primary school children in Bursa, Turkey. *Am J Rhinol* 2006;20:53-63.
75. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;354:541-5.
76. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996;347:1792-6.
77. Zambrano JC, Carper HT, Rakes GP, et al. Experimental rhinovirus challenges in adults with mild asthma: response to infection in relation to IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1008-16.
78. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. *Türk Toraks Dergisi* 2009; 10(10): 6-75.
79. Çımrın AH. Meslek astımı-Türkiye gerçeği. *Toraks Dergisi* 2000;1:87-89.
80. Akpınar-Elçi M, Çımrın AH, Elçi OC. Prevalence and risk factors of occupational asthma among hairdressers in Turkey. *J Occup Environ Med* 2002;44:585-90.

81. Blanc PD, Toren K. How much adult asthma can be attributed to occupational factors? *Am J Med* 1999;107:580-7.
82. Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJ, et al. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med* 2005;62:290-9.
83. Sastre J, Vandenas O, Park HS. Pathogenesis of occupational asthma. *Eur Respir J* 2003;22:364-73.
84. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, et al. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1308-11.
85. Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:403-10.
86. Kalyoncu AF, Demir AU, Özçakar B, et al. Asthma and allergy in Turkish university students: two cross-sectional surveys 5 years apart. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001;29:264-71.
87. Yildiz F, Dursun AB, Dişçi R; PASTE Study Group. Prevalence of asthmatic smokers: Turkish experience (PASTE Study). *Clin Respir J* 2014;8:350-6.
88. Öztürk AB, Bayram H. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. Ed: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2010;2:1635.
89. American Thoracic Society. What constitutes an adverse health effect of air pollution? Official statement of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(2 Pt 1):665-73.
90. Bayram H, Dikensoy Ö. Hava kirliliği ve solunum sağlığına etkileri. *Tuberk Toraks* 2006;54:80-9.
91. Tomac N, Demirel F, Acun C, Ayoglu F. Prevalence and risk factors for childhood asthma in Zonguldak, Turkey. *Allergy Asthma Proc* 2005;26:397-402.
92. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1109-17. 66.
93. Demir AU, Karakaya G, Bozkurt B, et al. Asthma and allergic diseases in school children: third cross-sectional survey in the same primary school in Ankara, Turkey. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:531-8.

94. Garcia-Larsen V, Del Giacco SR, et al. Asthma and dietary intake: an overview of systematic reviews EAACI Diet, Lifestyle and Asthma Task Force. *Allergy* 2015 Oct 27. doi: 10.1111/all.12800.
95. Busse WW, Lemanske RF Jr. Advances in immunology: Asthma. *N Engl J Med* 2001;344:350-62.
96. Karaatmaca B, Şekerel BE. Astım. In: Şekerel BE (ed). *Çocukluk Çağında Alerji Astım İmmunoloji*. İstanbul: Ada Basın Yayın 2015:411-439.
97. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1720-45.
98. Ekmekçi OB, Donma O, Sardoğan E, Yıldırım N, Oysal O, Demirel H, Demir T. Iron, nitric oxide, and myeloperoxidase in asthmatic patients. *Biochemistry* 2004;69:462-7.
99. Köktürk N, Tatlıcıoğlu T, Memiş L, Akyürek N, Akyol G. Expression of transforming growth factor β 1 in bronchial biopsies in asthma and COPD. *J Asthma* 2003;40:887-93.
100. James A. Airway remodeling in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:1-6.
101. Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G, et al. Airway remodeling in asthma. *Chest* 2003;123(Suppl 3):S417-S22.
102. Lynn SJ, Reese KK. Understanding asthma pathophysiology, diagnosis, and management. *American Nurse Today*. 2015 10(7): 49-51.
103. Wang L, McParland BE, Pare PD. The functional consequences of structural changes in the airways: implications for airway hyperresponsiveness in asthma. *Chest* 2003;123(Suppl 3): S356-S62.
104. Black JL. Asthma-more muscle cells or more muscular cells? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:980-1.
105. Levy ML, Fletcher M, Price DB, Hausen T, Halbert RJ, Yawn BP. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J* 2006;15:20-34.
106. Toraks Derneği Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi* 2000;Ek 1.
107. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma-Full Report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:94-138.

- 108.** Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95 yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40:1324-43.
- 109.** Türk toraks derneği astım ve alerji çalışma grubu. Tanım ve genel bakış. Astım Tanı ve Tedavi rehberi. 2009 (ek:10);6-9.
- 110.** Killian KJ, Watson R, Otis J, St Amand TA, O'Byrne PM. Symptom perception during acute bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:4111-6.
- 111.** Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2007
- 112.** British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Revised edition 2005.
- 113.** Karaağaç G, Çelik N, Başlılar S, Yılmaz T. Astımda direkt ve indirekt uyaranlara yanıt farklılıkları. *Toraks Dergisi* 2003;4:161-7.
- 114.** Melioli G, Passalacqua G, Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Matricardi P. *Curr Opin Allergy Clinic Immunol.* 2013; 13: 446-451. doi: 10.1097 / ACI.0b013e32836274d8.
- 115.** Caballero Martínez F, Plaza V, Quirce Gancedo S, Fernández Benítez M, Gómez Ruiz F, López Viña A, et al. External evaluation by GEMA2009 recommendations of a multidisciplinary expert panel on asthma. *Arch Bronconeumol.* 2010; 46: 411–419. doi: 10.1016 / j.arbres.2010.05.004.
- 116.** Çelik G. Astımda tanı. In: Çelik G. Astım. Ankara: Grafitürk Medya, 2012:37-56.
- 117.** Toraks Derneği, Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi* 2000;1(Ek 1):4-31.
- 118.** Global Strategy for Asthma Management and Prevention GIfAGhwgo. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. [http:// www.ginasthma.org/](http://www.ginasthma.org/). 2015.
- 119.** Garbo M, Nicola AH. Vitamin D and asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2011; 17:15.
- 120.** Global initiative for asthma (GINA) Global strategy for Asthma management and prevention. NHLBI/WHO work-shop report. National Institute of Health. National Heart, Lung and Blood institute. Revised 2007.

121. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest* 1999;115:1265-70.
122. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED. Identifying 'wellcontrolled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med* 2005.
123. Juniper EF, Svensson K, Mork AC, Stahl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med* 2005;99:553-8.
124. WHO global infobase: data on overweight and obesity, mean BMI, healthy diets and physical inactivity. *WHO Bulletin*, Mart 2011.
125. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, ISBN: 978-605-4011-19-3, 5. Baskı: Nisan 2017
126. Pi-Sunyer FX. The Practical guide identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel. NIH Publication Nu.02-4084, Washington DC, 2002; s:1-77.
127. Gale SM, Castracane VD, Mantzoros CS. Energy homeostasis, obesity and eating disorders: recent advances in endocrinology. *J Nutr* 2004 Feb; 134(2): 295-8.
128. Serter R. Obezite Atlası. 1. Baskı, Ankara: Karakter Color, 2004.
129. Taşan E. Obezitenin tanımı, değerlendirme yöntemleri ve epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1(37):1-4.
130. OECD 2017 <http://www.oecd.org/health/health-systems/Obesity-Update-2017.pdf>. (Erişim Tarihi: 27.05.2019)
131. Satman I, Alagöl F, Ömer B, Kalaça S, Tütüncü Y, Çolak N, et al. (2010) Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II. TURDEP II: Ön sonuçlar. Kronik Hastalıklar Oturumu, 13. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi, İzmir.
132. WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, 3-5 June 1997.(Geneva: World Health Organisation, 1998 WHO / NUT / NCD / 98:1.
133. Koenig SM, MD. Pulmonary Complications of Obesity. *Am J Med Sci* 2001; 321(4):249-279.

- 134.** Fishman's Pulmonary Disease and Disorders. Third Edition 1998. Volume 2: 1555-1558.
- 135.** Maiola C, Mohamed EI, Carbonelli MG. Body Composition and Respiratory Function. *Acta Diabetol* 2003; 40:S32-S3.
- 136.** Lotti P, Gigliotti F, Tesi F, Stendardi L, Grazzini M, Duranti R, Scano G. Respiratory Muscles and Dyspnea in Obese Nonsmoking Subjects. *Lung* 2005; 183:311-32.
- 137.** Collins LC, Hoberty PD, RRT; Walker JF, RRT; Fletcher EC, Peiris AN. The Effect of Body Fat Distribution on Pulmonary Function Tests. *Chest* 1995; 107:1298-1302.
- 138.** Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, Tredici S, Pedoti A, Lissoni A, Gattinoni L. The Effects of Body Mass on Lung Volumes, Respiratory Mechanics, and Gas Exchange During General Anesthesia. *Anesth Analg* 1998; 87:654-60.
- 139.** Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Cardoso Alonso-Vale MI, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr* 2007; 83(5 Suppl): S192-203.
- 140.** Pitt HA. Hepato-pancreato-biliary fat: the good, the bad and the ugly. *HPB (Oxford)* 2007; 9(2): 92-97.
- 141.** Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; 92(3): 347-55.
- 142.** Rondinone CM. Adipocyte-derived hormones, cytokines and mediators. *Endocrine* 2006; 29(1): 81-90.
- 143.** Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherrer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes* 2007; 56(4): 1010-3.
- 144.** Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab* 2008 Feb; 34(1):2-11.
- 145.** Soyer ÖU, Kalaycı Ö. Astım ve obezite. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2007;38:194-8.
- 146.** Musani AI, Pascual RM, Peters SP. Asthma. Adelman DC, Casale TB, Corren J, editörler. *Manual of Allergy and Immunology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 2002.
- 147.** Morahan G, Huang D, Wu M, Holt BJ, White GP, Kendall GE. Association of IL-12b promoter polymorphism with severity of atopic and non-atopic asthma in children. *Lancet*. 2002;360:455-9.

- 148.** Gumusdis G, Doganavsargil E. Klinik Romatoloji 1999, syf:148.
- 149.** Bastard JP, Jardel C, Delattre J, Hainque B, Bruckert E, Oberlin F. Evidence for a link between adipose tissue interleukin-6 content and serum C-reactive protein concentrations in obese subjects. *Circulation* 1999; 99: 2221-2.
- 150.** Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive
- 151.** Das UN, Fanrs MD. Is obesity inflammatory condition?. *Nutrition* 2001; 17: 95366.
- 152.** Baysal A, Aksoy M, Besler HT, Bozkurt N, Keçeciğlu S, Mercanlıgil SM, Merdol TK, Pekcan G, Yıldız E. Diyet el kitabı. 7. Baskı. Ankara, Hatipoğlu yayınları, 2014
- 153.** Weiss ST, Shore SA. Obesity and asthma: direction for research. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:963-8.
- 154.** Chen Y , Rennie D, Cormier Y, Dosman J. Sex specificity of asthma associated with objectively measured body mass index and waist circumference. *Chest* 2005; 128: 3048-54.
- 155.** Chen Y, Dales R, Krewski D. Increased effect of smoking and obesity on asthma among female Canadians: The National Population Health Survey 1994-1995. *Am J Epidemiol.* 1999;150:255-62.
- 156.** Nystad W, Meyer HE, Nafstad P, Tverdal A, Engeland A. ystad W, Meyer HE, Nafstad P, Tverdal A, Engeland A. Body mass ody mass index in relation to adult asthma among 135,000 Norwegian ndex in relation to adult asthma among 135,000 Norwegian men and women. en and women. *Am J Epidemiol.* 2004;160:969-76.
- 157.** Gilbert-Diamond D, Baylin A, Mora-Plaza M, Marin C, Arsenault JE, Hughes MD, vd: D vitamini eksikliği ve okul çağındaki çocuklarda adipozitenin antropometrik göstergeleri: prospektif bir çalışma. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 1446–1451.
- 158.** Genç KA, Engelman CD'si, Langefeld CD'si, Hairston KG, Haffner SM, Bryer-Ash M, et al: İspanyol ve Afrika kökenli Amerikalılarda adipoziteyle plazma D vitamini seviyelerinin birlikteliği. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3306-3313.

159. Micheal J. Aminoff, Charalambos Babis Andrealis, Armstrong AY, all. e. Lange Güncel Tıbbi Tanı ve Tedavi Kan Hastalıkları; Vitamin B12 Eksikliği. 2016;13:496-7.
160. Kaptan K, Beyan C, Ural AU, Çetin T, Avcu F, Gülşen M, et al. Helicobacter pylori—is it a novel causative agent in vitamin B12 deficiency? Archives of Internal Medicine. 2000;160(9):1349-53.
161. Humbert P, Dupond JL. Multiple autoimmune syndromes. Ann Med Interne (Paris) 1988; 139:159-168.
162. Tanitisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: Obesity and asthma. Thorax. 2001;56:64-74.
163. National Asthma Education and Prevention Programme. 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):S94-138.
164. Arslan D. Yaşlılarda oral ve parenteral D vitamininin etkisi: Prospektif çift kör plasebo kontrollü çalışma. Yandal uzmanlık tezi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, 2007.
165. Searing DA, Leung DYM. Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. Immunol Allergy Clin N Am 2010; 30:397-409.
166. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007;357:266–281.
167. Wacker M, Holick MF. Vitamin D-Effects on Skeletal and Extraskeleta.Health and the Need for Supplementation.Nutrients 2013;5:111-48.
168. Muszkat P, Camargo MB, Griz LH, Lazaretti-Castro M. Evidence-based non-skeletal actions of vitamin D. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2010; 54: 110-117.
169. Rosenstreich SJ, Rich C, Volwiler W. Deposition in and release of vitamin D3 from body fat: evidence for a storage site in the rat. J Clin Invest. 1971;50:679–687.
170. Mawer EB, Backhouse J, Holman CA, Lumb GA, Stanbury SW. The distribution and storage of vitamin D and its metabolites in human tissues. Clin Sci. 1972; 43:413–431.
171. Öngen B, Kabaroglu C, Parıldar Z. D vitamininin biokimyasal ve laboratuvar değerlendirmesi. Türk Klinik Biyokimya Dergisi.2008; 6: 23-31.
172. Schuster I. Cytochromes P450 are essential players in the vitamin D signaling system. Biochim Biophys Acta Proteins Proteomics. 2011;1814(1):186–199.

- 173.** Bikle D. Editors In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, et al.. Vitamin D: Production, Metabolism, and Mechanisms of Action. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
- 174.** Hewison M, Zehnder D, Bland R, Stewart PM. 1α -hydroxylase and the action of vitamin D. *J Molecular Endocrinol.* 2000;25:141-8.
- 175.** TIPlopedi, Tıp ansiklopedisi, https://tiplopedi.com/D_vitamini (Erişim tarihi 31.05.2019)
- 176.** Hogan J, Goldfarb S. Section Editor:Sterns RH,Deputy Editor:Lam AQ.Regulation of calcium and phosphate balance. 2016.
- 177.** Laczmanska I, Laczmanski L, Bebenek M, Karpinski P, Czermarmazowicz H, Ramsey D, Milewicz A, Sasiadek MM. Vitamin D receptor gene polymorphisms in relation to the risk of colorectal cancer in the Polish population. *Tumour Biol.* 2014;35(12):12397–12401.
- 178.** Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1678-1688.
- 179.** Erçin S. 1-24 ay sağlıklı süt çocuklarında serum 25-OHD düzeyi. Uzmanlık tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği, İstanbul, 2008.
- 180.** Özkan B, Döneray H. Vitamin D eksikliğine bağlı rikets. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2008; 4(5): 38-44.
- 181.** Cimen MBY, Bolgen Cimen O. Obezite ve D vitamini. *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg* 2016;9(2).
- 182.** Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications *Chem Biol.* 2014;21:319–29.
- 183.** Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ.Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev.* 2005;85:373– 422.
- 184.** Boyce BF, Xing L: Functions of RANKL/RANK/ OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys* 2008;473:139–146.
- 185.** Goltzman D, Mannstadt M, Marcocci C. Physiology of the Calcium-Parathyroid Hormone-Vitamin D Axis.*Front Horm Res.* 2018;50:1-13.
- 186.** Cordero JB,Cozzolino M, Lu Y, Vidal M, Slatopolsky E, Stahl PD, et al. “1,25-DihydroxyVitamin D down-regulates cell membrane growth- and

- nuclear growth-promoting signals by the epidermal growth factor receptor,”
The Journal of Biological Chemistry. 2002;277(41):38965–38971.
- 187.** Ozkan B, Doneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2011; 54:109.
- 188.** Sergeev IN. Vitamin D-mediated apoptosis in cancer and obesity. Horm Mol Biol Clin Investig. 2014;20(2):43–49.
- 189.** Sorensen OH, Lund B, Saltin B, Andersen RB, Hjorth L, Melsen F, et al. Myopathy in bone loss of ageing: Improvement by treatment with 1 alpha-hydroxycholecalciferol and calcium. Clin Sci (Colch). 1979;56:157–61.
- 190.** Cantorna M, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. Exp Biol Med. 2004;229:1136–42.
- 191.** Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. Am J Clin Nutr. 2004 Mar;79(3):362-71.
- 192.** Fidan F, Alkan BM, Tosun A. Çağın Pandemisi: D Vitamini Eksikliği ve Yetersizliği. Türk Osteoporoz Dergisi. 2014;20:71-4.
- 193.** Yavuz DG. D vitamini eksikliği ve toksikasyonu. 2018. DOI: 10.13140/RG.2.2.15007.41125.
- 194.** Zand L, Kumar R. The Use of Vitamin D Metabolites and Analogs in the Treatment of Chronic Kidney Disease. Endocrinol Metab Clin North Am. 2017 Dec; 46(4): 983–1007.
- 195.** Sahay M, Sahay R. Rickets- vitamin D deficiency and dependency. Indian J Endocrinol Metab. 2012 Mar-Apr; 16(2): 164–176.
- 196.** Janssens W, MaThieu C, Boonen S, Decramer M. “Vitamin D deficiency and chronic obstructive pulmonary disease: a vicious circle,” in Vitamins and Hormones, ed. L. Gerald (New York, NY: Academic Press) 2011; 86,379–399.
- 197.** Litonjua A. Childhood asthma may be a consequence of vitamin D deficiency. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2007; 9:202–207.
- 198.** Kumar T, Sadoughi A, Kohn N, Miller R, Chandak T and Talwar, A. Vitamin D deficiency in advanced lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183, A2346.

- 199.** Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in The Third national Health and nutrition examination survey. *Chest* 2005; 128:3792–3798.
- 200.** Burns JS, Dockery DW, Neas LM. Low dietary nutrient intakes and respiratory Health in adolescents. *Chest* 2007; 132:238–24.
- 201.** Seif O Shaheen,¹ Karen A Jameson, Sian M Robinson, Barbara J Boucher, Holly E Syddall, Avan Aihie Sayer, Cyrus Cooper, John W Holloway, Elaine M Dennison. Relationship of vitamin D status to adult lung function and COPD. *Thorax* 2011; 66:692-698.
- 202.** Devereux G, Litonjua AA, Turner SW. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:853–859.
- 203.** Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:788–795.
- 204.** Erkkola M, Kaila M, Nwaru B. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:875–882.
- 205.** Brehm JM, Celedon JC, Soto Quiros ME. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:765–771.
- 206.** Wjst M, Dold S. Genes, factor X, and allergens: what causes allergic diseases? *Allergy* 1999; 54:757–759.
- 207.** Hypponen E, Sovio U, Wjst M, Patel S, Pekkanen J, Hartikainen AL, Jarvelinb MR. Vitamin D supplementation in infancy and The risk of allergies in adulthood: a birth cohort study. *Ann Am Acad Sci* 2004; 1037:84-95.
- 208.** Gale CR, Robinson SM, Harvey NC. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62:68–77.
- 209.** Mai XM, Chen Y, Camargo CA, Langhammer A: Serum 25-Hidroksivitamin D düzeyi ve yetişkinlerde obezite kesitsel ve prospektif kohort çalışması: HUNT çalışması. *Am J Epidemiol* 2012; 175: 1029-1036.
- 210.** Genta RM. The gastritis connection: prevention and early detection of gastric neoplasms. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36:44-49. – Pruthi RK, Tefferi A. Pernicious anemia revisited. *Mayo Clin Proc* 1994; 69:144-150.

- 211.** Oh R, David LB. Vitamin B12 deficiency. Am Fam Physician 2003; 67:979-989.
- 212.** Golzarand M, Hollis BW, Mirmiran P, Wagner CL, Shab-Bidar S: D Vitamini takviyesi ve vücut yağ kütleli: sistematik bir derleme ve meta-analiz. Eur J Clin Nutr 2018, baskı öncesinde Epub.
- 213.** İliçin G BK, Süleymanlar G ve ark. İliçin İç Hastalıkları. Güneş Kitabevi 2003;cilt 1(bölüm 10):1795-9.
- 214.** O’Leary F, Samman S. Vitamin B12 in Health and Disease. Nutrients 2010; 2(3): 299–316.
- 215.** Değirmenci Y, Hayretdağ Örs C, Yılmaz Y, Karaman HIÖ. B12 Vitamini Eksikliğinde Görsel Uyandırılmış Potansiyeller: Ön Çalışma Sonuçları. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2012;19(2):96-9.
- 216.** Retrospective Analysis Of The Correlation Of Etiological Factors With Laboratory Features In Vitamin B12 Defficient Patients http://www.journalagent.com/terh/pdfs/TERH_23_1_19_23.pdf (Erişim Tarihi: 31.05.2019)
- 217.** Erden Bf, Tanyeri P. Ülkemizde Vitamin ve Mineral Eklentilerin Akılcı Kullanımı. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi. 2004;13(11):411-4.
- 218.** Maralcan M, Ellidokuz E. Vitamin B12 Eksikliği. Güncel Gastroenteroloji 2004;8(3):199-204.
- 219.** Garcı’a-Casal MN, Osorio C, Landaeta M, Leets I, Matus P, Fazzino F , Marcos E. High prevalence of folic acid and vitamin B12 deficiencies in infants, children, adolescents and pregnant women in Venezuela. European Journal of Clinical Nutrition 2005;59:1064-70.
- 220.** Swain R. An update of vitamin B12 metabolism and deficiency states. J Fam Pract 1995; 41:595-600.
- 221.** Johnston PL, Carell EF. Vitamin B 12 and the macromolecular composition of Euglena. II. Recovery from unbalanced growth induced by Vitamin B 12 deficiency. J Cell Biol 1973; 57:668-674.
- 222.** Beck WS. Diagnosis of megaloblastic anemia. Annu Rev Med 1991; 42:311-322.
- 223.** Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2003;;62-81.

- 224.** Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med* 1994; 96:239-246.
- 225.** Amos RJ, Dawson DW, Fish DI, Leeming RJ, Linnell JC. Guidelines on the investigation and diagnosis of cobalamin and folate deficiencies. *Clin Lab Haematol* 1994; 46:101-115.
- 226.** Bor Mv. Vitamin B12 Eksikliğinin Laboratuvar Tanısında Yeni Yaklaşımlar. 35 Ulusal Hematoloji Kongresi. 2009:57-9.
- 227.** Allen Rh, Stabler Sp, Savage Dg, Lindenbaum J. Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin B12) and folate deficiency. *The Faseb journal*. 1993;7(14):1344-53.
- 228.** Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. *Arch Intern Med* 1999;159:1289-1298.
- 229.** Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. *N Engl J Med* 1997; 337:1441-1448.
- 230.** Andrès E, Perrin A-E, Demangeat C, Kurtz J-E, Vinzio S, Grunenberger F, et al. The syndrome of food-cobalamin malabsorption revisited in a department of internal medicine. A monocentric cohort study of 80 patients. *European journal of internal medicine*. 2003;14(4):221-226.
- 231.** Carmel R, Aurangzeb I, Ojan D. Associations of food-cobalamin malabsorption with ethnic origin, age, *Helicobacter pylori* infection, and serum markers of gastritis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:63-70.
- 232.** Howden CW. Vitamin B12 levels during prolonged treatment with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30:29-33.
- 233.** Zittoun J. Biermer's disease. *Rev Prat* 2001; 51:1542-1546.
- 234.** Nilsson-Ehle H. Age-related changes in cobalamin (vitamin B12) handling. Implications for therapy. *Drugs Aging*. 1998; 12:277-292.
- 235.** Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. *Annu Rev Med* 2000; 51:357-375.
- 236.** Markle HV. Cobalamin. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1996; 33:247-356.
- 237.** Stabler SP, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency [see comments]. *Blood*. 1990;76(5):871-81.

- 238.** Andrès E, Noel E, Abdelghani MB. Vitamin B12 deficiency associated with chronic acid suppression therapy. *Annals of Pharmacotherapy*. 2003;37(11):1730.
- 239.** Lindstedt G. Nitrous oxide can cause cobalamin deficiency. Vitamin B12 is a simple and cheap remedy. *Lakartidningen*. 1999;96(44):4801-5.
- 240.** Kocer A, Ince N, Canbulat EC, Sargin M. Serum vitamin B12 and folic acid levels in acute cerebral atherothrombotic infarction. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2004;204(2):155-61.
- 241.** Miller RL, Ho SM. Environmental epigenetics and asthma: current concepts and call for studies. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008; 177(6):567–73.
- 242.** Niculescu MD, Zeisel SH. Diet, methyl donors and DNA methylation: interactions between dietary folate, methionine and choline. *The Journal of nutrition*. 2002; 132(8 Suppl):2333S–5S.
- 243.** Carmel R. Malabsorption of food cobalamin. *Baillieres Clin Haematol*. 1995; 8:639-655.
- 244.** Andrès E, Noel E, Kaltenbach G, Perrin AE, Vinzio S, Goichot B, et al. Carences en vitamine B12 avec test de Schilling normal ou syndrome de nondissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses chez le sujet âgé. Étude de 60 patients. *Rev Med Interne* 2003; 24:218-223.
- 245.** Hollingsworth JW, Maruoka S, Boon K, et al. In utero supplementation with methyl donors enhances allergic airway disease in mice. *The Journal of clinical investigation*. 2008; 118(10): 3462–9.
- 246.** Bailey LB, Gregory JF 3rd. Folate metabolism and requirements. *The Journal of nutrition*. 1999; 129(4):779–82.
- 247.** Stover PJ. Physiology of folate and vitamin B12 in health and disease. *Nutrition reviews*. 2004; 62(6 Pt 2):S3–12. discussion S3.
- 248.** Crider KS, Bailey LB, Berry RJ. Folic acid food fortification-its history, effect, concerns, and future directions. *Nutrients*. 2011; 3(3):370–84.
- 249.** Blusztajn JK. Choline, a vital amine. *Science*. 1998; 281(5378):794–5.
- 250.** Zeisel 2009; 67(11):615–23.
- 251.** Mehta AK, Singh BP, Arora N, Gaur SN. Choline attenuates immune inflammation and suppresses oxidative stress in patients with asthma. *Immunobiology*. 2010; 215(7):527–34.

- 252.** Husemoen LL, Toft U, Fenger M, Jorgensen T, Johansen N, Linneberg A. The association between atopy and factors influencing folate metabolism: is low folate status causally related to the development of atopy? *Int J Epidemiol.* 2006; 35(4):954–61.
- 253.** Thuesen BH, Husemoen LL, Ovesen L, et al. Atopy, asthma, and lung function in relation to folate and vitamin B(12) in adults. *Allergy.* 2010; 65(11):1446–54.
- 254.** Karatela RA, Sainani GS. Plasma homocysteine in obese, overweight and normal weight hypertensives and normotensives. *Indian Heart J* 2009; 61:156-9
- 255.** El-Serag H. Role of obesity in GORD-related disorders. *Gut* 2008; 57:281-4.
- 256.** Wiebe N, Field CJ, Tonelli M. A systematic review of the vitamin B12, folate and homocysteine triad across body mass index. *Obes Rev.* 2018 ;19(11):1608-1618.
- 257.** Hollingsworth JW, Maruoka S, Boon K, Garantziotis S, Li Z, Tomfohr J, Bailey N, Potts EN, Whitehead G, Brass DM, Schwartz DA. In utero supplementation with methyl donors enhances allergic airway disease in mice. *J Clin Invest.* 2016 2;126(5):2012.

ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında Adıyaman'da doğdum ve İzmir'de büyüdüm. Gaziantep Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu'ndan 2009 yılında mezun oldum. 2011 yılında Gaziantep Üniversitesi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimime başladım. 2009 yılından itibaren Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde hemşire olarak görev yapmaktayım.



