

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HIŞILTILI ÇOCUKLARDA SERUM D-VİTAMİNİ, FOLİKASİT, B12
DÜZEYİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet TÜRE

DANIŞMAN

Prof. Dr. C. Dost ZEYREK

ŞANLIURFA
2013

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HIŞILTILI ÇOCUKLARDA SERUM D-VİTAMİNİ, FOLİKASİT, B12
DÜZEYİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet TÜRE

DANIŞMAN

Prof. Dr. C. Dost ZEYREK

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 1160 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA
2013

TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesinde, çalıŐmaların planlanması ve yşrştşlmesi esnasında destek ve yardımlarını gşrdşğşm değerli tez hocam Prof. Dr. C. Dost ZEYREK'e teŐekkřrlerimi sunarım.

Harran Őniversitesi Tıp Fakşltesi ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğindeki uzmanlık eğitimim sşresince yetiŐmemde bşyşk emeği geçen, her konuda desteğini esirgemeyen, tecrşbe ve deneyimlerinden çok Őey kazandığım değerli hocalarım; Prof. Dr. Ahmet KOÇ, Doç. Dr. Kabil SHERMATOV, Doç. Dr. Alpay ÇAKMAK, Doç. Dr. Ali AYÇİÇEK, Doç. Dr. Ali ATAŐ, Yrd. Doç. Dr. Mahmut ABUHANDAN, Yrd. Doç. Dr. Bşlent KOCA, Yrd. Doç. Dr. Mustafa SORAN, Yrd. Doç. Dr. Mustafa ÇALIK ve Yrd. Doç. Dr. YeŐim OYMAK'a sonsuz teŐekkřrlerimi sunarım.

Tez alıŐmalarımdaki yardım ve desteklerinden dolayı Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki sevgili hocam Prof. Dr. Abdurrahim KOçYİğİT, Biyolog Abdullah TAŐKIN, Halil BADEM ve laboratuvar çalışmaları esnasında yardımlarından dolayı Biyokimya A.D. alıŐanlarına gşnşlden teŐekkřr ederim.

Asistanlık eğitimim sşresince klinikteki çalıŐmalarımda ve tezimde yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalıŐmaktan mutluluk duyduğum, sıkıntılı ve gşzel gşnleri paylaŐtıęım değerli arkadaŐlarım ocuk Kliniği asistanlarına, hemŐirelerine ve personeline ayrıca teŐekkřr ederim.

Eğitim sşresince maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili aileme teŐekkřrlerimi sunarım.

Dr. Mehmet TŐRE

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|------|
| TEŞEKKÜR | I |
| İÇİNDEKİLER | II |
| TABLO LİSTESİ | IV |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | V |
| KISALTMALAR | VII |
| ÖZET | VIII |
| SUMMARY | IX |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 4 |
| 2.1. Hışıltılı çocuk | 4 |
| 2.1.1. Hışıltılı çocuk tanımı | 4 |
| 2.1.2. Hışıltılı çocukta yaşlara göre etyolojik faktörler | 5 |
| 2.1.3. Süt çocukluğunda hışıltı | 6 |
| 2.1.4. Oyun ve okul öncesi çocuklar | 7 |
| 2.1.5. Hışıltılı çocukta tedavi | 9 |
| 2.2. D Vitamini | 9 |
| 2.2.1. D Vitamini ve fizyolojisi | 9 |
| 2.2.2. D Vitamininin Besinsel Kaynakları | 11 |
| 2.2.3. D Vitamin eksikliği | 11 |
| 2.2.4. D vitamini Eksikliğinde Görülen Belirti ve Bulgular | 13 |
| 2.2.5. D Vitamini eksikliği sonuçları | 14 |
| 2.2.6. D vitamini ve kan basıncı ilişkisi | 15 |
| 2.2.7. D vitamini ile kanser, otoimmün hastalıklar ve kalp-damar sistemi hastalıkları ilişkisi | 16 |
| 2.2.8. Vitamin D ve immun sistem | 17 |
| 2.2.9. Vitamin D ve allerji | 21 |
| 2.3. Vitamin B12 | 23 |
| 2.3.1. B ₁₂ Vitaminin Tanımı, Tarihçesi ve Yapısı | 23 |
| 2.3.2. B ₁₂ Vitamininin Fizyolojik Önemi ve Fonksiyonu | 25 |

| | |
|--|----|
| 2.3.3. B ₁₂ Vitamininin Biyokimyasal Özellikleri | 26 |
| 2.3.4. Homosistein ve Metabolizması | 26 |
| 2.3.5. B ₁₂ Vitaminin Emilimi, Taşınması ve Metabolizması | 27 |
| 2.3.6. B ₁₂ Vitaminin Besinsel Kaynakları | 29 |
| 2.3.7. B ₁₂ Vitamini Eksikliği Nedenleri | 31 |
| 2.3.8. B ₁₂ Vitamini Eksikliğinin Bulguları | 32 |
| 2.3.9. B ₁₂ Vitamini Eksikliğinin Tedavisi | 33 |
| 2.4. Folik Asit | 33 |
| 2.4.1. Folik Asit Yapısı | 33 |
| 2.4.2. Folik Asidin Diyet Kaynakları ve Emilimi | 34 |
| 2.4.3. Folik Asitin İşlevleri | 35 |
| 2.4.4. Folik Asit Eksiklik Nedenleri | 37 |
| 2.4.5. Folik Asit Eksikliğinin Laboratuvar ve Klinik Bulguları | 37 |
| 2.4.6. Folik Asit Eksikliğinin Tedavisi | 38 |
| 2.4.7. B ₁₂ ve Folat düzeyinin Atopi, Astım ve Akciğer fonksiyonları ile ilişkisi | 38 |
| 3. MATERYAL ve METOD | 41 |
| 3.1. İstatistiksel Değerlendirme | 42 |
| 4. BULGULAR | 43 |
| 5. TARTIŞMA VE SONUÇ | 51 |
| 6- KAYNAKLAR | 56 |

TABLO LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Tablo 1. Hışıltılı çocukta yaşlara göre etyolojik faktörler | 5 |
| Tablo 2. Modifiye astım prediktif indeksi | 8 |
| Tablo 3. Serum 25 OH D3 düzeyinin değerlendirilmesi | 13 |
| Tablo 4. D vitamini eksikliği nedenleri | 13 |
| Tablo 5. B ₁₂ vitamini için önerilen günlük ihtiyaç miktarları | 30 |
| Tablo 6. Çocukluk çağında B ₁₂ vitamini eksikliği sebepleri | 31 |
| Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri | 43 |
| Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunun risk faktörlerinin karşılaştırılması | 44 |
| Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunda 25 OH D3, B12 ve Folat'ın ortalama düzeyleri | 45 |
| Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunda 25 OH D3' ün ciddi eksiklik, eksiklik ve optimal düzeylerinin karşılaştırılması | 46 |
| Tablo 11. Hasta grubunun serum 25 OH D3, B12 ve Folat düzeylerinin, total eozinofil sayısı ve serum IgE değeri ile ilişkisi | 48 |
| Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunun serum Ca, P, ALP ve 25 OH D3 düzeyleri | 49 |
| Tablo 13. Hasta ve kontrol gruplarının risk faktörlerinin karşılaştırılması | 50 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Şekil 1. Vitamin D ₂ ve D ₃ 'ün moleküler yapısı | 9 |
| Şekil 2. Aktif D vitamini yapımı ve hedef organları | 11 |
| Şekil 3. Vitamin D endokrin sistemiyle renin-anjiyotensin sistemi arasındaki etkileşim | 15 |
| Şekil 4. D vitamininin fizyolojik etkilerine ilaveten kalp-damar sağlığı, kanserden koruma, otoimmün işlevlerin düzenlenmesi ve otoimmün hastalık riskini azaltması gibi pek çok etkisinin şematik gösterimi | 17 |
| Şekil 5. Vitamin D' nin Astım ve Allerji gelişimine etki mekanizması | 18 |
| Şekil 6. 25(OH)VitD'nin iskelet dışı fonksiyonlar için 1-25(OH) ₂ VitD ₃ 'e dönüşümü ve etki mekanizması | 19 |
| Şekil 7. Vitamin D 'ye genel bakış ve immun sistem hücrelerine etkileri | 20 |
| Şekil 8. B ₁₂ Vitaminin yapısı | 24 |
| Şekil 9. B ₁₂ Vitaminin ince barsaktan emilim mekanizması | 28 |
| Şekil 10. TCII-Vitamin B12 kompleksinin lizozomlara alınması | 29 |
| Şekil 11. Folik asidin yapısı | 34 |
| Şekil 12. THF metabolizmasında yer alan reaksiyonların şematik gösterimi | 35 |
| Şekil 13. Folat formlarının metabolizması ve birbirlerine çevrilmesi | 36 |
| Şekil 14. Metiyonin Sentezi | 37 |

| | |
|--|----|
| Şekil 15. Hasta ve kontrol grubunun serum 25 OH D3 düzeylerinin karşılaştırılması | 47 |
| Şekil 16. Hasta ve kontrol grubunun serum B12 düzeylerinin karşılaştırılması | 47 |
| Şekil 17. Hasta ve kontrol grubunun serum Folat düzeylerinin karşılaştırılması | 48 |

KISALTMALAR

25(OH)D: 25- hidroksi vitamin D

25(OH)D2: 25- hidroksi vitamin D2

25(OH)D3: 25- hidroksi vitamin D3

AdoCbl: Adenozilkobalamin

AMP: Antimikrobial peptid

CNCbl: Sİyanokobalamin

CH3Cbl: Metilkobalamin

DC: İnsan dendritik hücrelerinde

GÖR: Gastroözefageal reflü

GSCbl: Glutatyonilkobalamin

hCAP-18: Human cathelisidin antimicrobial peptid-18

IF: İntrinsik faktör

LAM: Lenfadenomegali

MAP: Mitojen aktive protein

MMA: Metilen Malonik Asid

ng/g: Nanogram/ gram

ng/ml: Nanogram/mililitre

MTHFR: Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz

OHCbl: Hidroksikobalamin

PABA: P-amino benzoik asit

RSV: Respiratuvar sinsityal virüs

SAM: S-adenozil metiyonin

Th2: T-Helper 2

TH4-folat: Tetrahidrofolat

VDR: Vitamin D reseptörü

ÖZET

HIŞILTILI ÇOCUKLARDA SERUM D-VİTAMİNİ, FOLİKASİT, B12 DÜZEYİ

Dr. Mehmet TÜRE

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Bu çalışma ile hişiltılı çocuklar ve kontrol grubunda serum D-Vitamini, Folikasit ve B12 düzeyi bakılarak iki grup arasında anlamlı fark olup olmadığının belirlenmesi amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya en az üç kez hişilti geçirme öyküsü ile başvuran 0-3 yaş arasındaki 107 çocuk ile genel çocuk polikliniğine başvuran sağlıklı 96 çocuk alındı. Çocuklara ve ailelerine sosyo - demografik özelliklerini inceleyen anket uygulandı. Kontrol grubu aynı yaşta ve sosyo - demografik durumları hasta grubuyla uyumlu çocuklardan seçildi. Periferik kandan Biyokimya tüplerine alınan serum örneklerinde 25 OH D3, Folikasit, B12 düzeyi ölçümü Roche Diagnostic Modular Analytics E170 cihazında, ECLIA (Elektrokemilüminesans immünolojik test) yöntemi ile yapıldı. İstatistiksel analizler SPSS 11,5 kullanılarak yapıldı. p değerinin <0,05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 107 hişiltılı çocuk hastasının ortalama yaşları $23,36 \pm 6,57$ ay, 96 kontrol grubunun ortalama yaşları $23,36 \pm 6,57$ idi. İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Hasta grubunun ortalama serum 25 OH D3 düzeyi $26,64 \pm 11,01$ kontrol grubunun ortalama serum 25 OH D3 düzeyi $33,99 \pm 9,27$ idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0,001$). İki grup arasında serum B12 ve folikasit açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. (B12 için $p = 0,438$ Folat için $p = 0,395$).

Sonuç: Hişiltılı çocuklarda D vitamini alımının kontrol grubuna göre düşük olması ve serum vitamin D düzeyinin anlamlı derecede düşük saptanması tekrarlayan hişilti ataklarının etyolojisinde rolü olabileceğine işaret etmektedir. Ayrıca Şanlıurfa gibi bol güneşli bir bölgede bu kadar çok sayıda vitamin D düzeyi düşüklüğü saptanması dikkat çekicidir. Bu bulgumuz güneşli bölgede de olsa çocuklarda D vitamini alımına daha fazla dikkat edilmesi ve gerekirse serum düzeyinin kontrol edilmesi gerektiğini göstermektedir. B12 ve Folikasit eksikliği ile tekrarlayan hişilti atakları arasında ise ilişki saptanmadı. B12 ve folikasit konusunda daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Hişilti, Çocuk, Vitamin D, Folikasit, B12 vitamini

SUMMARY

SERUM VITAMIN D, FOLIC ACID AND B12 LEVELS IN PEDIATRIC PATIENTS WITH WHEEZING

MEHMET TURE, MD

Department of Pediatrics, Medical Specialization Thesis

Objective: This study aimed to determine whether or not there was any significant difference in serum vitamin D, folic acid and B12 levels between wheezing children and a control group.

Methods : The study comprised 107 children aged 0-3 years who presented with a history of at least 3 episodes of wheezing and 96 healthy children who presented at the general paediatric polyclinic. A questionnaire was applied which examined the sociodemographic characteristics of the children and their families. The control group was selected to conform with the patient group in respect of age and sociodemographic characteristics. Measurements of 25 OH D3, folic acid and B12 levels were made by the ECLIA (electroluminescence immunological test) method with a Roche Diagnostic Modular Analytics E170 device from the serum samples taken into biochemistry tubes from peripheral blood. Statistical analysis was made using SPSS 11.5 program. A level of $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

Results: The mean age of the 107 wheezing children included in the study was 23.36 ± 6.57 months and the mean age of the 96 individuals of the control group was 23.36 ± 6.57 months. There was no statistically significant difference between the two groups in respect of age or gender. The mean serum 25 OH D3 level was 26.64 ± 11.01 in the patient group and 33.99 ± 9.27 in the control group, which was a statistically significant difference between the groups ($p < 0.001$). No statistically significant difference was seen between the groups in respect of B12 or folic acid (B12, $p = 0.438$; folic acid, $p = 0.395$).

Conclusion: That Vitamin D intake was lower in the wheezing children compared to the control group and that the serum Vitamin D level was determined to be significantly low indicates that it may have a role in the etiology of recurrent attacks of wheezing. In addition it is noteworthy that such a low level of Vitamin D was determined in a region such as Şanlıurfa which has a very high level of sunlight. This result shows that even in regions of high rates of sunlight, extra care must be given to the intake of Vitamin D by children and if necessary, the serum level needs to be checked. No relationship was determined between B12 and folic acid and recurrent wheezing attacks. There is a need for further studies on the subject of B12 and folic acid.

Key Words: Wheezing, child, Vitamin D, Folic acid, Vitamin B12

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hışıltı (wheezing) küçük havayollarında daralmayı gösteren, çoğunlukla ekspiratuar, bazen iki zamanlı duyulan, genellikle ekspiryumda uzamanın da eşlik ettiği ve kulakla da işitilebilen ince ısığa ya da kedi hırıltısına benzer müzikal bir sestir. Değişik çalışmalar 1 yaşından küçük çocukların %10-15'inin en az bir kez hışıltı ile birlikte seyreden bir solunum yolu hastalığı geçirdiğini göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde 5 yaşından küçük çocuklarda hışıltının prevalansı %15-32 arasındadır (1). Türkiye'de 46.813 çocuğu kapsayan bir araştırmada hışıltı prevalansı %15,1 olarak bulunmuştur (2). Atopi varlığı, aile öyküsü gibi genetik nedenler, sık viral enfeksiyon geçirme ve sigaraya maruz kalma gibi çevresel nedenler persistan hışıltı için risk faktörüdür (3). Hışıltı, hastalarda tek bir atak şeklinde başlayıp bitebilir, uzun süreli olabilir veya yineleyen ataklar şeklinde gelişebilir. Bu nedenle hışıltılı çocuk tanımlanırken hışıltının dört haftadan daha uzun sürmesi persistan hışıltı, üç veya daha fazla atak şeklinde gelişmesi ise yineleyen hışıltı olarak tanımlanmaktadır.

Vitaminler genel olarak vücutta yapılmayıp dışarıdan alınması gereken ve enzim tepkimelerinde bir yardımcı gibi rol oynayan bileşiklerdir. D vitamini ise farklı olarak vücutta yapılabilen bir vitamindir (4). Son yıllarda yapılan çalışmalarda hormon gibi etki eden D vitamininin kemik metabolizması dışındaki organların fonksiyonlarında da önemli rol oynadığı gösterilmiştir. 1988 yılında Vitamin D reseptörü (VDR) klonlanmış ve nükleer reseptör ailesinin bir üyesi olduğu gösterilmiştir. VDR insan vücudunda periferel kan mono nükleer hücreler ve aktive T hücreleri de içeren çok çeşitli hücre ve dokularda lokalizedir. 1-25 (OH)₂VitD sentezinden sorumlu olan enzim 25OHVitD 1- α hidroksilaz makrofajlar ve dendritik hücrelerde de bulunur (5). Vitamin D, doğal immün sistemde antimikrobiyal fonksiyonları desteklerken inflamatuvar aktivitesini ve adaptif immün yanıtı başlatma kapasitesini azaltır. Vitamin D₃'ün düzenlediği diğer antimikrobiyal peptidler; Katyonik peptidler, Defensin- beta 2 ve 4'tür. Bu peptidlerin Vitamin D tedavisi ile aktivasyonunun solunum yolu patojenlerine karşı antimikrobiyal aktiviteyi arttırdığı gösterilmiştir (6). Vitamin D'nin astım ve allerji ile ilişkisi hakkında iki hipotez öne sürülmüştür. Wjst ve Dold (7) tarafından öne sürülen hipotezde dünyada görülen allerjik hastalıkların artışından Vitamin D verilmesinin sorumlu olduğu, bunu da Vitamin D'nin Th2 yanıtını öne çıkartarak yaptığını ileri sürmüşler. Litonjua ve Weiss (8) ise allerjik hastalıklarda görülen artışın, batılı ülkelerde Vitamin D eksikliğinin yaygın olması ile ilişkili olduğunu bundan sorumlu mekanizmanın ise Vitamin D'nin Treg hücreleri üzerine olan etkisi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Bu sonuçlar allerji patogenezinde optimal Vitamin D düzeyleri için zamanlama, süre ve dozun

önemli rol oynayabileceğini desteklemektedir. Vitamin D eksikliğinin süt çocukluğu döneminde artmış solunum yolu enfeksiyonlarına neden olduğu, erken dönemde geçirilen viral solunum yolu enfeksiyonlarının da genetik olarak duyarlı bireylerde astım gelişimine neden olduğu ileri sürülmektedir.

B₁₂ vitamini suda eriyen, başlıca mikroorganizmalar tarafından sentezlenebilen kırmızı renkli ve çeşitli türevleri bulunan bir vitamindir. Tüm vitaminler içerisinde en büyük ve kompleks yapıya sahip olmaktadır. Çok düşük dozlarda bile etki yapması yönünden en güçlü etkinlik gösteren vitamin olarak kabul edilir (9). B₁₂ Vitamini suda çözünen B grubu vitamininden birisi olup ayrıca yapısında metal atomu ihtiva eden tek vitamindir (10, 11). B₁₂ vitamininin en önemli fonksiyonu hücrelerin bölünmesi için gerekli olan DNA yapımını sağlamaktır. DNA yapımı üzerine etkisi TH4-folat üzerinden olur. Bu nedenle B₁₂ vitamini eksikliğine en duyarlı olan sistemler hücre çoğalma hızının en yüksek olduğu hematopoetik ve gastrointestinal sistemlerdir. İkinci önemli etkisi, santral sinir sistemi ve periferik sinir sistemindeki bazı nöronların normal yapı ve fonksiyonlarını sürdürmelerini sağlamasıdır. Çocuklarda B₁₂ vitamini eksikliği halsizlik, yorgunluk, stomatit, gelişme geriliği veya irritabilite gibi spesifik olmayan klinik bulgular ile ortaya çıkar. En fazla etkilenen dokular, hızlı proliferasyon olan hematolojik ve intestinal sistemlerdir. Ayrıca nörolojik semptomlar da sık görülür (12).

Folik asitin yapısında, pteridin halkası, p-amino benzoik asit (PABA), α - glutamik asit ve tek karbonlu gruplar (formil, metil, metilen gibi) bulunur (13). İnsanlar PABA'yi sentez edemezler veya ilk glutamik asiti yapıya ekleyemezler. İnsanlar folatı sentez etme yeteneğine sahip değildirler. Bu yüzden gereksinimlerini çeşitli diyetlerden karşılamak zorundadırlar. Folattan zengin diyet kaynakları arasında; maya özü, karaciğer, böbrek ve diğer sakatatlar, yeşil yapraklı sebzeler ve turunçgiller bulunmaktadır. Bununla beraber daha az oranlarda olsa da ekmek, patates ve süt ürünlerinde de bulunması nedeni ile bu gıda maddeleri de folat ihtiyacını karşılamaya katkıda bulunurlar (14, 15). Folik asit, hücre bölünmesi ve protein sentezi için kritik öneme sahiptir. Folik asit ve kobalaminler metabolik açıdan birbirleri ile yakından ilişkilidir (15). Folat koenzimleri tek karbonlu yapıların değişik organik bileşiklere taşınmasında gereklidirler. Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR), folat metabolizmasında önemli bir enzimdir ve 656 aminoasitten oluşur. MTHFR enzimi, homosisteinin remetilasyon döngüsünde (homosistein transsülfürasyon ve remetilasyon yollarını kullanarak metabolize olur) görev yapar (16). MTHFR enziminin eksikliği durumunda klinik semptomların geniş bir dağılım gösterdiği anlaşılmaktadır.

Astım ve allerjik hastalıklarda son birkaç dekatta görülen yüksek artışın batı tipi yaşam tarzı ile bağlantılı olduğu ileri sürülmektedir (17). Son yıllarda beslenmenin astım ve atopiye etkisi büyük ilgi görmektedir. Mikrobelerin alımındaki değişikliklerin önemli bir faktör olabileceği düşünülmektedir (17, 18). İmmün sistem fonksiyonlarının normal olması için vitaminler ve eser elementlerin yeterli miktarda alımı gerekmektedir. Mikrobelerin eksikliği doğumsal T-hücre aracılı immün yanıtın, antikor yanıtının ve dengeli konak yanıtının bozulmasına yol açar (19-22). Bu enfeksiyonlara duyarlılığı artırarak morbidite ve mortaliteyi artırır. Enfeksiyonlar metabolik yolları değiştirerek mikrobelerin eksikliğini ağırlaştırır (23-27). Epigenetik olarak Folat metabolizması DNA metilasyonunu ciddi bir şekilde etkiler. Atopi ile ilişkili olan Th2'de polarizasyon gelişmesi DNA metilasyonu ile Th farklılaşmasıyla sonuçlanabilir (28).

Folik asit T-lenfosit fonksiyonları ve T-lenfositlerin timusta maturasyonu için çok önemlidir. Folat eksikliği T-lenfosit yanıtını azaltarak lökositlerin öldürücü enfeksiyonlara karşı üretimini ve cevabını bozar (29-31). Bu immün sistemin enfeksiyonlara karşı direncini düşürür. Folat eksikliği gelişmiş hücreli immün sistem aktivasyonu ile karakterize, çeşitli bozukluklarla ilişkilidir. Folat düzeyinin atopik hastalıklarla ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir. Atopi ve markerlarının bozulmuş folat metabolizması ile ilişkisini bulmak için MTHFR (C677T) genotipi, plazma total homosistein, metioninin , Folat, B12, B6, B2 vitaminlerinin diyet ile alımı incelenmiştir. 1999-2001 yılları arasında Kopenhag ve Danimarka'da toplum temelli kesitsel çalışmada 30-60 yaş arasında sağlıklı 1671 sağlıklı erkek- kadın incelenmiştir. Atopi prevalansı MTHFR (C677T) genotipi ile ilişkili bulunmuştur (32-34). Ayrıca gen-diyet etkileşimi belirlenmiştir. Sonuçlar bozulmuş folat metabolizmasının atopi gelişimine etkili olabileceğini düşündürmektedir (35-37). Danimarka'da yetersiz folat alımı ve düşük folat seviyesi gösterilmiştir. Folat eksikliğinin hücre aracılı cevabı değiştirerek dolaşımdaki CD8+ T lenfosit oranını azalttığı ve böylece enfeksiyonlara yatkınlığı arttırdığı bilinmektedir. Buna ek olarak folat eksikliğinin atopi gelişimi ile ilişkisi araştırılmıştır (38-40). Folat eksikliğinin remetilasyon döngüsünü inhibe ederek Th1/Th2 dengesinin değişimine sebep olduğu gösterilmiştir. B12 ve folat homosisteinin metionine remetilasyonunda kofaktör olarak gereklidir. Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) genindeki (C677T) fonksiyonel polimorfizm enzimatik aktivitenin azalmasına ve folat metabolizmasının değişimine yol açar. MTHFR-C677T genindeki polimorfizm azalmış serum Folat ve B12 düzeyi ile ilişkilidir. Granell ve arkadaşları Büyük Britanya'da doğan çocukların ve annelerinde yaptıkları bir kohort çalışmasında MTHFR-C677T polimorfizmi ve atopi, astım arasındaki ilişki ile ilgili kanıt bulunamamıştır. Bu çalışmada da Danimarka'lı ergen ve

erişkinlerdeki kohort çalışmasında MTHFR-C677T polimorfizmi ile atopik hastalık ve astım arasında kanıt bulunamamıştır (41,42).

Serum 25 OH D3 düzeyi vitamin D durumunun en iyi göstergesidir. Bu nedenle D vitamini eksikliğini değerlendirmede temel parametredir. Çalışmamızda tekrarlayan hışıltı atakları ile başvuran hastalarımızda serum 25 OH D3, B12, Folat düzeyleri ölçülerek değerlendirilmiştir. Ayrıca bu düzeyler kontrol grubunu oluşturan sağlam çocukların serum düzeyleri ile karşılaştırılarak hışıltı ile seyreden solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkisi araştırılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Hışıltılı çocuk

2.1.1. Hışıltılı çocuk tanımı

Hışıltı (wheezing) küçük havayollarında daralmayı gösteren, çoğunlukla ekspiratuar, bazen iki zamanlı duyulan, genellikle ekspiryumda uzamanın da eşlik ettiği ve kulakla da işitilebilen ince ısığa ya da kedi hırıltısına benzer müzikal bir sestir. Bu ses tekli veya çoklu hava yolu daralmasına işaret eder. Ekspiratuar efor maksimal akım için gereken basıncı geçtiğinde hışıltı oluşur. Genellikle pulmoner hastalıkların seyrinde oluşan inflamasyon, bronkospazm ve mukozal ödemin hava yollarını daraltması ile ortaya çıkar. Hışıltı çocuklarda en sık rastlanan semptomlardan biridir. Özellikle erken çocukluk çağına olmak üzere sık görülen bir başvuru yakınmasıdır. Sıklıkla süt çocukluğu döneminde rastlanmasına rağmen her yaşta görülebilir. Değişik çalışmalar 1 yaşından küçük çocukların %10-15'inin en az bir kez hışıltı ile birlikte seyreden bir solunum yolu hastalığı geçirdiğini göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde 5 yaşından küçük çocuklarda hışıltının prevalansı %15-32 arasındadır (1). Türkiye'de 46.813 çocuğu kapsayan bir çalışmada hışıltı prevalansı %15.1 olarak bulunmuştur (2). Hışıltı, hastalarda tek bir atak şeklinde başlayıp bitebilir, uzun süreli olabilir veya yineleyen ataklar şeklinde gelişebilir. Bu nedenle hışıltılı çocuk tanımlanırken hışıltının dört haftadan daha uzun sürmesi persistan hışıltı, üç veya daha fazla atak şeklinde gelişmesi ise yineleyen hışıltı olarak tanımlanmaktadır. Her yaşta farklı etiyolojik etkenler akut, persistan veya yineleyen hışıltı nedeni olarak ortaya çıkabilirler.

2.1.2. **Tablo 1.** Hişiltılı çocukta yaşlara göre etyolojik faktörler

Süt Çocukluğu

- Konjenital malformasyonlar

Trakeo-bronşial anomaliler

Vasküler anomaliler

Mediastinal etkenler

- Aspirasyonlar

Gastroözofageal reflü (GÖR)

Faringeal inkoordinasyon

Trakeoözofageal fistül (TÖF)

Laringo trakeo özofageal yarık

- Konjenital kalp hastalığı

- Kistik fibrozis

- Tüberküloz

- Viral enfeksiyonlar

Respiratuvar sentitial virus (RSV)

Parainfluenza tip 3 (PIV)

Influenza virusu

Adenovirus

- Hipokalsemi

- Bronkopulmoner displazi (BPD)

Okul öncesi çağ

- Astım

- Viral enfeksiyonlar: RSV, İnfluenza, PIV, Adenovirus

- Yabancı cisim aspirasyonu

- Kistik fibrozis

- Tüberküloz

- Gastroözofageal reflü (GÖR)

- Maligniteler

- Konjenital kalp hastalığı (şantlar)

- Pulmoner hemosiderozis

- Silier diskinezi

- Çevresel etkenler

Okul çağı ve Adolesans dönemi

- Sigara kullanımı
- Çevresel etkenler
- Viral enfeksiyonlar
- Astım
- Tüberküloz
- Malignite
- Silier diskinezi
- Kistik fibrozis
- Gastroözofageal reflü (GÖR)
- Hipersensitivite pnömonileri
- Vokal kord disfonksiyonu

2.1.3. Süt çocukluğunda hışıltı

Bebeklerde hışıltı atakları daha ciddidir. Hava yolları fizyolojik olarak dardır. Küçük hava yollarının direnci fazladır, elastikiyet azdır, yani kollapsa eğilimleri vardır. Kollateral ventilasyon azalmıştır. Bu farklar bebeklerde hışıltının uzamasına yol açar. İyi oksijenize olurlar ama kulakla duyulan hışıltıları vardır. Sigara ve hava kirliliği gibi çevresel faktörler de hışıltıyı arttırabilir. Duyarlı bebeklerin korunması en önemli korunma ve tedavi yoludur. Bu yaş grubunda allerjenle oluşan astım nadirdir. Hışıltılı bebeklerin hangilerinde astım gelişebileceğini ön görebilmek için bazı skorlar geliştirilmeye çalışılmaktadır. Çocukların %30-60'ının hayatlarının ilk 5 yılında respiratuvar enfeksiyonlarla beraber hışıltı yaşadığı bildirilmektedir. Daha büyük çocuklarda respiratuvar enfeksiyonların hışıltı oluşturma oranı düşer. Viral enfeksiyonlarla oluşan ilk hışıltı atağı ile astım arasındaki ilişki ise hala açıklanamamıştır. Hışıltılı bebeğe sebep olan risk faktörleri prematürite, konjenital kalp hastalığı, bronkopulmoner displazi, kistik fibrozis, immün yetersizlik ve konjenital gastroözofageal malformasyonlardır. Hastalığın şiddetinin artmasına sebep olan nedenler olarak malnutrisyon, sigara, tütün içimine maruz kalma, yoksulluk ve kalabalık ortamda yaşamak sayılabilir. Ayrıca genç yaş, çok sayıda doğum yapmak, ailede atopi hikayesinin olması, anne sütünden yoksun beslenme, daha büyük okula giden kardeşin olması diğer risk faktörleridir. Hışıltı geçiren bebeklerde ileride tekrarlamaya veya astım gelişme riski ile ilişkili pek çok çalışma yapılmıştır. Bebeklerde beslenme sırasında yutma koordinasyonunun sağlanamaması süt veya mama aspirasyonuna yol açarak hışıltıya yolaçabilir. Beslenme sırasında hıçkırma, öksürük ve akciğer grafisinde özellikle sağ üst ve alt lobda sebat eden infiltrasyonlar aspirasyonu düşündürmelidir. Gastroözofageal reflüde (GÖR) de aynı bulgular

vardır. Yalnız öyküde kusma da vardır. Trakeaözefageal fistülün (TÖF) yol açtığı aspirasyonda ise ani siyanoz, öksürük ve izleyen hışıltı öyküsü alınır. Her zaman baryumlu özefagogram aspirasyona yol açan bu yapısal veya mekanik anormallikleri göstermeyebilir. Dikkat ve ısrarla beslenmeyi izlemek gerekir. Vasküler anomalilere bağlı hışıltı hayatın ilk haftalarında ortaya çıkar. Kalp oskültasyonu sırasında hem inspiratuvar hem ekspiratuvar olarak duyulur. Sağ ana bronşa, anormal sol pulmoner arter basısına ve çift aortik arkusa bağlı olan hışıltı yutma güçlüğü ile ortaya çıkabilir.

2.1.4. Oyun ve okul öncesi çocuklar

Akut ani başlangıçlı hışıltıda yabancı cisim aspirasyonu açısından mutlaka boğulma, aspirasyon öyküsü aranmalıdır (43). Bebeklik çağında bahsedilen nedenler bu yaşta da devam eder, ancak başlangıç yaşı bir yaşından öncedir. Aspirasyon sendromlarında GÖR ve yutma disfonksiyonu araştırılmalıdır. Yutma disfonksiyonu nöromuskuler hastalık özellikle dejenetatif hastalık yoksa nadirdir. Hiler ve mediastinal lenf nodları bazen major bronküsler bası yaparak hışıltı oluşturabilirler. Filmde görülebilen genişlemiş lenfadenomegali (LAM) enfeksiyon veya tümörü işaret eder. Tüberküloz en sık LAM nedenidir ancak progressif seyrederek ateş, iştahsızlık, kilo kaybı ile birlikte gelir. Tümörlerden en sık lösemi, lenfoma, lenfosarkom hiler LAM yapar. Hiler LAM'si olan tüm çocuklarda anemi, splenomegali, kemik ağrısı, ateş sorulmalıdır. Periferik yayma, kemik iliği ve lenf nodu biyopsisi yapılmalıdır. Okul ve adölesan çağda hışıltının en önemli nedeni astımdır. Nöromuskuler hastalığı olan çocuklar hava yolu sekresyonlarını atamazlar. Bu da aspirasyon ve pnömoniye yatkınlık yaratır. İmmotil siliya, kistik fibrozis, konjenital malformasyonlar çoğunlukla hayatın daha erken çağlarında ortaya çıkar. Sonuç olarak hışıltı her yaş gurubu için farklı nedenlerin rol aldığı çok etkenli bir semptomdur. Atopi varlığı, aile öyküsü gibi genetik nedenler, sık viral enfeksiyon geçirme ve sigaraya maruz kalma gibi çevresel nedenler persisten hışıltı için risk faktörüdür (44). Hışıltılı çocuklarda tekrarlayan ve persisten hışıltıya sebep olan astım dışı nedenlerin mutlaka araştırılması gerekir. Beş yaş altı çocuklarda hışıltının karakterine göre çocuklar gruplandırılarak incelendiğinde gelecekte astım gelişmesi ile ilgili bazı ipuçları yakalamak mümkün olabilir. Yaşamın ilk yıllarında hışıltısı olan çocukların ileride astımlı olup olmayacağı çok tartışmalı bir konudur. Bu konuda yapılan çalışmalar erken çocukluk döneminde en azından üç farklı hışıltı fenotipi olduğunu ve bunlardan özellikle kuvvetli kişisel ve ailesel atopi öyküsü olan çocuklarda hışıltının persiste etme eğiliminin daha kuvvetli bir olasılık olduğunu düşündürmektedir (45, 46). Martinez ve arkadaşları (47) tarafından üç fenotip belirlenmiştir.

Geçici erken hışıltı: İlk üç yaşta ortaya çıkıp kaybolan hışıltıdır. Sigara ve hava kirliliği gibi çevresel faktörler de hışıltıyı arttırabilir. Duyarlı bebeklerin korunması en önemli korunma ve tedavi yoludur. Bu yaş gurubunda allerjenle oluşan astım nadirdir.

Persistan erken başlangıçlı hışıltı (<3 yaş): Bu çocuklarda genellikle akut üst solunum yolları ile ilgili tekrarlayan hışıltı olup beraberinde sıklıkla atopi ve ailede allerjik hastalık hikayesine rastlanmaz. Semptomlar genellikle okul çağında da devam eder, bazılarında semptomlar 12 yaşında da devam etmektedir. İki yaş altı çocuklarda sıklıkla respiratuvar sinsityal virus daha büyüklerde ise rinovirus başta olmak üzere diğer viral etkenlerle hışıltı gelişir.

Geç başlangıçlı hışıltı /astım:

Üç yaş sonrası başlayan semptomlar sıklıkla çocukluk ve erişkin çağda da devam eder. Genelde özgeçmişlerinde atopi, sıklıkla atopik dermatit ve ailede allerjik hastalık hikayesi vardır. Solunum yollarındaki patoloji astım ile uyumludur. Bu kategoriler incelendiğinde sık tekrarlayan hışıltı atakları, aktivite ile artan hışıltı ve/veya öksürük, viral enfeksiyonların eşlik etmediği gece öksürükleri, hışıltıda mevsim değişkenliklerin olmaması ve semptomların üç yaş sonrasında da devam etmesi astımı kuvvetle düşündüren faktörlerdir.

Klinik pratikte Astım prediktif indeksinden yararlanılabilir (48). Bu indeks major ve minor risk faktörlerini içerir ve tekrarlayan hışıltısı olan üç yaş öncesi bir bebekte bir major risk veya iki minor risk varlığı bu bebekte astım semptomlarının 6 yaş sonrasında da devam edebileceğine işaret eder. Guilbert ve arkadaşları tarafından 2004 yılında bu kriterler modifiye edilerek tekrar yayınlanmıştır. Küçük çocuklarda astım gelişme riski klinik yaklaşım ile yani ‘modifiye astım prediktif indeksi’ne göre konur. Bu indekse göre 3 yaşından küçük çocuklarda son 1 yıl içinde bir günden uzun süren 3’ten fazla hışıltı atağı olması ve hışıltı ataklarının gece uykusunu etkilemesi durumunda major ve minor kriterler değerlendirilir. En az bir major kriterin veya en az 2 minor kriterin varlığı durumunda hışıltılı çocukların astım olma riski artmaktadır.

Tablo 2. Modifiye astım prediktif indeksi (49)

Majör kriterler

Ebeveynlerde astım öyküsü
Doktor tanılı atopik dermatit
İnhalan allerjen duyarlılığı

Minör kriterler

Besin allerjisi (süt,yumurta veya fındık)
ÜSYE haricinde hışıltı duyulması
Periferik kanda eozinofili (≥ 4)

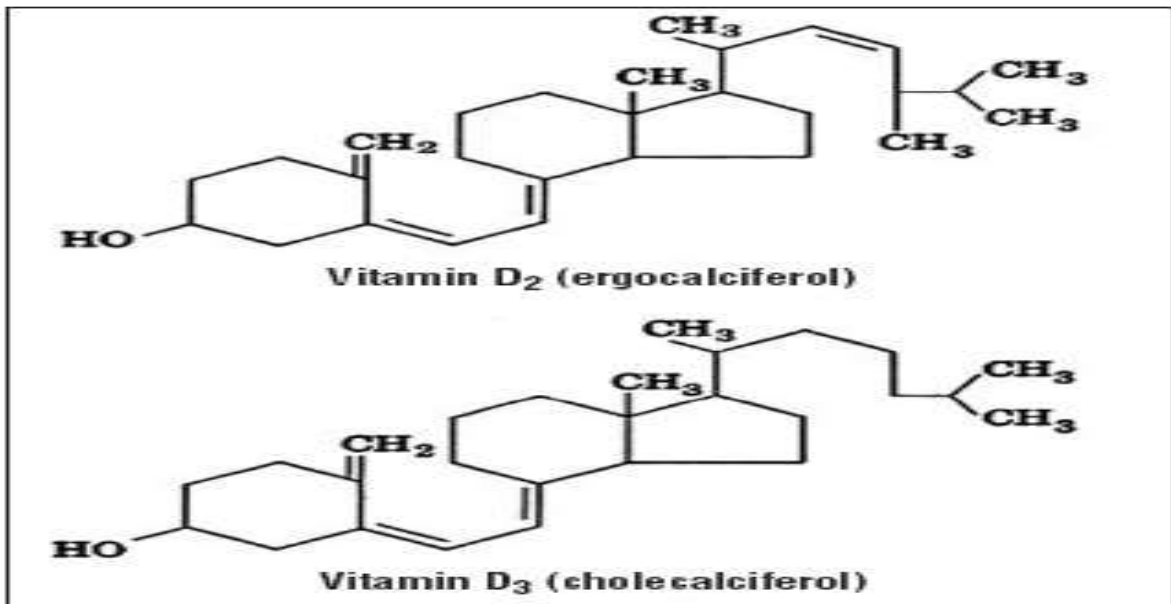
2.1.5. Hışılıtlı çocukta tedavi

Bebeklik ve okul öncesi dönemlerinde tekrarlayan hışılıtlı atakları ile başvuran hastalarda tedaviye başlamadan önce diğer hastalıklar açısından değerlendirilmelidir. Özellikle çocuk ne kadar küçükse gastroözefageal reflü (GÖR), kistik fibrozis, aspirasyon sendromları, immün yetmezlik, konjenital kalp hastalığı ve bronkopulmoner displazi olasılığı artmaktadır. Hışılıtlının farklı fenotiplerinin olduğu, her hışılıtlı çocuğun astım olmadığı unutulmamalıdır. Ayrıca hışılıtlı ataklarını tetikleyen risk faktörleri örneğin viral enfeksiyonlar, sigara ve spesifik allerjen maruziyeti, egzersiz ve emosyonel faktörler değerlendirilmelidir. Tedaviye başlarken önceki atakların sıklığı, ağırlığı, daha önceki hastaneye yatışlar, sistemik steroid kullanım sıklığı, daha önceki tedaviler, eşzamanlı hastalıklar (örneğin rinit) ve tedaviye yanıt değerlendirilmelidir.

2.2. D Vitamini

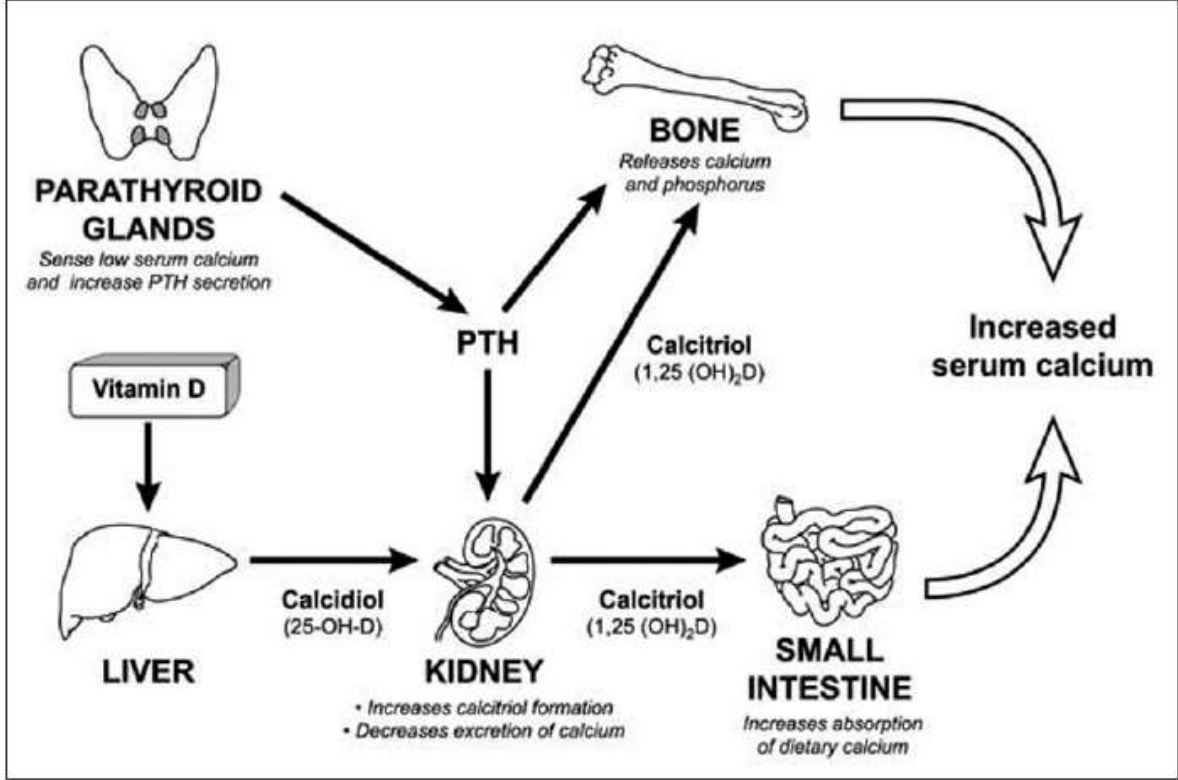
2.2.1. D Vitamini ve fizyolojisi

Vitaminler genel olarak vücutta yapılmayıp dışarıdan alınması gereken ve enzim tepkimelerinde bir yardımcı gibi rol oynayan bileşiklerdir. D vitamini ise farklı olarak vücutta yapılabilen bir vitamindir (51). D vitamini vücutta iki temel şekilde bulunmaktadır: 1) Vitamin D3 veya kolekalsiferol (güneş ışığı veya ultraviyole ışını etkisiyle deride yapılan şekli), 2) Vitamin D2 veya ergokalsiferol (güneşe maruz kalan bitkilerle veya bitki içerikleri ve yiyeceklerle alınan şekli).



Şekil 1. Vitamin D₂ ve D₃'ün moleküler yapısı (52)

Vitamin D3 yaz aylarında ciltte yapılmakta veya besinsel kaynaklar (özellikle tirsı balığı ve uskumru gibi yağlı balıklar) ile alınmaktadır. İleri yaş, koyu cilt, güneş koruyucuların kullanımı ya da kapalı giyim yapımını kısıtlamaktadır. Vitamin D3 önce karaciğerde 25 OH D3 şekline ve ardından böbreklerde 1,25(OH)2D3 (kalsitriol)'e hidrosillenmektedir. Bu aktif bir metabolittir ve barsaktan kalsiyum emilimini artırır. Kalsitriol yeterli düzeye eriştiğinde, bunun üzerine eklenen kısmı böbreklerde 24,25-dihidroksivitamin D3 (24,25(OH)2D3) şekline dönüştürülerek metabolize edilir (51). D vitamini karaciğerde depo edilmekte ve yapımı negatif geri bildirim mekanizması ile kontrol edilmektedir. Kalsitriol D vitamini eksikliğinde etkisiz halde bulunan ve kalsitriol ile tetiklenen sitokrom P-450 enzimleri ve 24 hidroksilaz enzimi ile metabolize edilir. Dolaşımda uzun süre kalsitriol bulunduğunda kalsitriolu metabolize eden enzimlerin aktivitesi artar ve gelişen hipokalsemi sonucu PTH yükselir. D vitamini ve metabolitleri albumine yapısal olarak benzeyen ve 25OHD, 24,25(OH)2D ve 1,25(OH)2D'ye karşı yüksek ilgi gösteren D vitamini bağlayıcı protein ile dolaşımda taşınırlar. Aktif metabolit olan kalsitriol hücre içine girer ve VDR' ye bağlanır. Bu bileşim retinoid reseptörleri ile heterodimer şeklindedir ve kalsiyum bağlayıcı protein, osteokalsin veya 24 hidroksilaz gibi D vitaminine duyarlı gen ve elementlere bağlanır. Bunu transkripsiyon ve translasyon sonucu osteokalsin veya kalsiyum bağlayıcı protein gibi proteinlerin yapımı izler. Kalsitriolün klasik etkisi barsak hücrelerinden kalsiyumun aktif emilimidir. Kalsiyum hücre zarı proteinlerine bağlanarak hücre içine girer. Barsak hücreleri içinde kalsitriol VDR'ye bağlanarak kalsiyum bağlayıcı proteini yapar, böylece hücre içine aktif geçiş sağlanır. Kalsiyumun hücre dışı sıvılardan hücre içine geçişi adenzin trifosfat (ATP) bağımlı mekanizmalarla (aktif geçiş) olurken, hücreler arası geçişi pasif yolla olur. En fazla kalsiyum emilimi D vitaminine bağımlı aktif geçiş ile olur. D vitamininden bağımsız olan pasif geçiş ise, kalsiyum alımıyla orantılı gelişen kalsiyum yoğunluğundaki farklılığa bağlıdır. 1,25(OH)2D klasik etkisini hedef organları olan kemik, böbrek ve barsakta bu organlardan kana kalsiyum geçişini uyararak göstermektedir. 1,25(OH)2D üretimi PTH yapımını uyarmaktadır ve PTH üzerine doğrudan veya kalsiyum aracılıklı PTH azalması yolu ile negatif geri bildirim etkisi vardır (51). D vitamini temelde karaciğerde olmak üzere yağdokusunda da depo edilmektedir ve bu bölgelerde doygun miktara eriştiğinde 25OHD şekliyle zehirleyici etkileri ortaya çıkabilir (52).



Şekil 2. Aktif D vitamini yapımı ve hedef organları (52)

KC : Karaciğer, **PTH:** Paratiroid hormonu, **Ca:** Kalsiyum.

2.2.2. D Vitamininin Besinsel Kaynakları

Doğal olarak D vitamini içeren az sayıda besin vardır (53). D vitamini kaynağı hayvansal besinler, karaciğer ve yağlı balıktır. Diğer ana kaynaklar; makarna, tahıllar, meyva suyu, süt gibi besinlerdir. D vitamini sağlıklı yaşam için gerekli bir vitamindir ve hazırlanan diyet listelerinde yeterli miktarda bulunmadığından kolaylıkla eksikliği gelişir. Günümüzdeki beslenme planlarında D vitamini için 400-800 IU günlük alım önerilmektedir. D vitamini eksikliği mide-barsak sistemi hastalığı olanlarda daha fazla görülür ve bu hastalar osteomalazi ve ağır D vitamini eksikliği açısından risk altındadırlar (52). Avrupa’da günlük ürünler dahil olmak üzere pek çok yiyecek D vitamini ile güçlendirilmiştir.

2.2.3. D Vitamin eksikliği

İnsanlarda D vitamininin her iki şekli (D₂-D₃) bulunmaktadır ve eksiklik, yetersizlik ya da zehirlenme için dolaşımdaki 25OHD düzeyi ölçümü anlamlıdır. D vitamininin dolaşımdaki en önemli şekli ve aynı zamanda vücuttaki D vitamini durumu için en iyi gösterge 25OHD olup, yarılanma ömrü yaklaşık 2 haftadır (54). Serum 25OHD miktarı başlıca D vitamini alımı ve ultraviyole ışınları aracılığı ile oluşan çevresel etmenlerden geniş ölçüde etkilenirken, 1,25(OH)₂D ise etkilenmez (55). Ancak vücuttaki D vitamini durumunu 1,25(OH)₂D

göstermediği için, bu amaçla kullanılmamalıdır (54). İnsanlarda yapılan bir çalışmada aktif şekil olan 1,25(OH)₂D verilmesiyle 25OHD üretiminin baskılandığı gösterilmiştir. D vitamini eksikliği olanlarda 25OHD düzeyi düşmekte, fakat 1,25(OH)₂D değişmemekte, hatta bazen artmaktadır (54). Çoğu laboratuvarında 25OHD düzeyi için üst sınır yaklaşık 125 nmol/L (50 ng/ml) olarak kabul edilmektedir. D vitamini fazlalığı için hiperkalsemiyle ilişkili olarak 25OHD düzeyinin 325 nmol/L (150 ng/ml)'den yüksek olması tanı koydurucudur. Ayrıca D vitamininin güneş banyosu ile oluşan 250 nmol/L (100 ng/ml) düzeylerinde bile hayatı tehdit etmediği ve zehirlenmesinin oluşmadığı bilinmektedir. Ancak D vitamini yetersizliği açısından alt sınır tam olarak belirlenmemiştir. PTH düzeyleri 25OHD işlevlerinin göstergesi olarak kabul edilirse, D vitamini düzeyi 78 nmol/L (31 ng/ml) iken PTH plato yapmaktadır. 25OHD düzeyleri 25-62,5 nmol/L arasında olan sağlıklı erişkinlerde vitamin D2 ile uyarı testleri yapılmıştır ve 25OHD düzeyi 50 nmol/l (20 ng/ml) üzerinde olanlarda PTH düzeyinde değişiklik gözlenmezken, 11-15 ng/ml ve 16-20 ng/ml olanlarda PTH düzeyinde yükselme (sırasıyla %55 ve %35) gözlenmiştir. Bu sonuçlara dayanılarak D vitamini düzeyinin yeterli olduğunu söyleyebilmek için en az 20 ng/ml ve üzeri olması gerekmektedir. Ancak tam yeterlilik için 30 ng/ml ve üzerinde olmalıdır (56, 57). Bir çalışmada D vitamini eksikliği için PTH düzeyini sabit tutabilen 75 nmol/l (30 ng/ml) düzeyi alt sınır kabul edilmiştir (58). Bazı çalışmalarda ise D vitamini yetersizliği tanımlanması için daha koruyucu bir değer olarak 20 ng/ml düzeyi kabul edilmiştir (55, 59, 60). Farklı bir yaklaşım olarak PTH düzeyinde artışın başladığı 36 ng/ml altındaki 25OHD değerleri için yetersizlik düşünülebilirken, 10-20 ng/ml arasındaki değerler için kemik histolojisinde değişimlerin başladığı ve PTH'nin hafif düzeyde (%15) yükseldiği gözlemlendiğinden eksiklik tanımı daha uygun bulunmuştur. Serum 25OHD düzeyi 5-10 ng/ml arasında olduğunda PTH düzeyinde orta düzeyde (%15-30) artışla birlikte kemikte yeniden yapılanma sürecinin hızlandığı gözlenmiştir. Ağır eksiklik 5 ng/ml altındaki değerler için söylenebilir ve bu değerde PTH düzeyinde %30 artışla birlikte kemikte mineralizasyon kaybı ve osteomalazi gelişir (52). Erişkin ve çocukların yaklaşık %50'si D vitamini eksikliği riski altında olduğundan, bugün için D vitamini eksikliği dünya çapında bir epidemi olarak kabul edilmektedir (50). Serum 25 OH D₃ düzeyinin değerlendirilmesi tablo 3' de gösterilmiştir. D vitamini eksikliği için risk faktörleri; 1) Term dışı doğumlar, 2) Koyu cilt, 3) Güneş ışığından yetersiz yararlanma, 4) Şişmanlık, 5) Beslenme bozukluğu, 6) Yaşlılık olarak söylenebilir (52). D vitamini eksikliğinin nedenleri Tablo 4'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 3. Serum 25 OH D3 düzeyinin değerlendirilmesi

| Vitamin D durumu | Serum 25 OH D3 düzeyi (ng /ml) |
|---------------------------|---------------------------------|
| Ciddi vitamin D eksikliği | <10 |
| Vitamin D eksikliği | 10-25 |
| Optimal Vitamin D düzeyi | 25-80 |
| Toksosite ihtimali | >80 |

Tablo 4. D vitamini eksikliği nedenleri (52)

1) Emilim yetersizliği

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

2) 25 hidroksilasyonda bozukluk

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

3) 1,25 hidroksilasyonda bozukluk

- a) Hipoparatiroidi
- b) Böbrek yetmezliği

4) Serum vitamin D bağlayıcı protein seviyesinde azalma

- a) Böbrek yetmezliği
- b) Nefrotik sendrom

2.2.4. D vitamini Eksikliğinde Görülen Belirti ve Bulgular

Pek çok olguda D vitamini eksikliği bulgu vermez ve “D vitamini eksikliği” tanımı D vitamini seviyesinin çok düşük saptandığı hastalar için kullanılır. Erişkinlerde; süregen eksiklik iskelet sisteminde ağrı ve proksimal kas güçsüzlüğü ile ortaya çıkan osteomalazi ile karmaşık bir hal alabilir. Serum D vitamini, kalsiyum ve fosfor seviyesi düşük, alkalin fosfataz (ALP) ve PTH düzeyi genellikle yüksektir. DEXA ve direkt grafilerle yapılan radyolojik incelemeler azalmış kemik yoğunluğunu, kırıkları ve yalancı kırıkları (Looser zonu) gösterir. Kemik biyopsisi ile azalmış mineralizasyon gösterilebilir. Bununla birlikte

klirik ve biyokimyasal açıdan kemik biyopsisi gerektiren durumlar nadirdir (52). Çocuklarda ise; hipokalsemik tetani, kraniyotabes, kosta tesbihleri, kuş göğsü, tibiyada eğrilik, kifoskolyoz ve diş çıkmasında gecikme gibi klinik belirtiler her zaman görülmeyebilir. Süt ocukluğu döneminde D vitamini eksikliği ile rikets gelişimi arasında her çocuğa göre değişen bir süre vardır ve klasik olarak bilinen evrelerine göre klinik ve biyokimyasal bulgular ortaya çıkar (61). D vitamini yetersizliği bulguları büyüme plağı gelişiminin bozulmasına, mineralizasyon yetersizliği ve osteoporotik hormonların (PTH ve yüksek kalsitriol) etkisiyle kemik sağlımlığının azalmasına, serum ve hücre içi kalsiyum ve fosfor düzeyindeki değişikliklere bağlıdır. D vitamini yetersizliği olgularının bir kısmı belirsiz klinik bulgulara karşın, hipokalsemik nöbet ile gelirken, bir kısmında psödohipoparatiroidiyi anımsatan hipokalsemi ile birlikte hiperfosfatemi görülebilmektedir (62). D vitamini eksikliği çocukluk ve ergenlik döneminde genellikle klinik bulgu vermez. Ülkemizde ergen kız çocukları üzerinde yapılan bir araştırmada klinik olarak belirti vermeyen D vitamini eksikliğinin bu çocuklarda yaygın ve önemli bir sorun olduğu sonucuna varılmıştır (63). Süt ocuklarında ve küçük çocuklarda radyolojik olarak tipik bulgular el bileği ve diz grafilerinde görülebilir. Büyük ocuklarda ve ergenlerde bu bulgular nadirdir. Bu nedenle rikets bulgularını araştırmak için DEXA ile kemik mineral yoğunluğunun femur boynu ve bel bölgesinden ölçümü yapılabilir. Biyokimyasal olarak serum kalsiyum, fosfor, ALP, PTH ve 25OHD ölçümleri yapılmalıdır. Biyokimyasal parametrelerdeki değişimler riketsin evrelerine göre gerçekleşir (62, 64).

2.2.5. D Vitamini eksikliği sonuçları

A) Kısa Dönem Sonuçları

Ağır D vitamini eksikliği rikets ve osteomalaziye neden olur. Rikets ocuklarda görülen, büyümekte olan organizmada osteoid dokunun yetersiz mineralizasyonu sonucunda gelişen ve belirtilerini esas olarak iskelet sisteminde ortaya çıkan bir metabolik kemik hastalığıdır. Çocuklarda annenin hamilelik öncesi yetersiz D vitamini ve güneş ışığı alması, doğum sonrası dönemde anne sütündeki yetersiz D vitamini, süt çocukluğu döneminde yetersiz D vitamini desteği ve daha ileride besinlerle yetersiz alım, yağ emiliminde bozulma, karaciğer ve böbrek yetmezliği, total parenteral beslenme, D vitamini metabolizması bozuklukları (1 α -hidroksilaz eksikliği, VDR bozuklukları, hipofosfatemik rikets) veya yetersiz güneş ışığı ile temas sonucu rikets gelişebilir (64). Osteomalazi ise erişkinde kemiğin daha çok trabeküler ve kortikal kısmında osteoid doku birikimi ile özgün bir kemik metabolizması bozukluğu olup çok az bir osteoid görülen osteoporozdan farklı bir durumdur. D vitamini eksikliği 1,25(OH)₂D ve

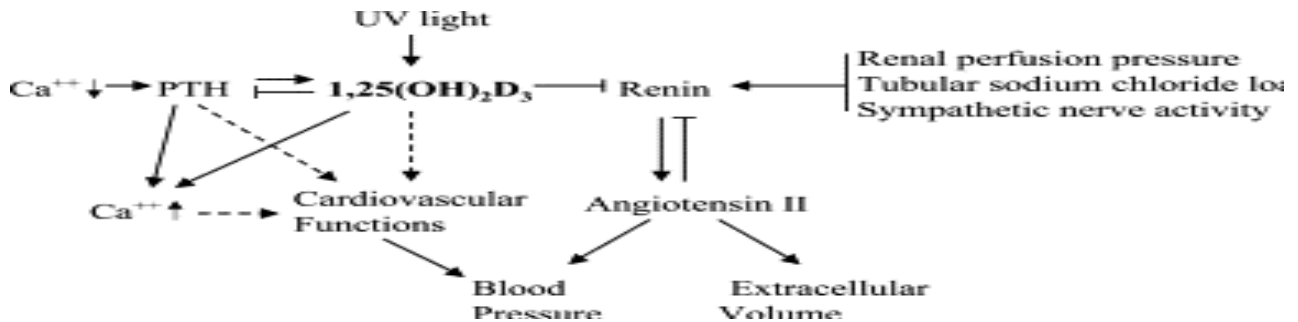
kalsiyum düzeyinde düşüğe neden olarak PTH'nin yükselmesine ve bunun sonucu olarak kemik yıkımında artışa yol açar (51).

B) Uzun Dönem Sonuçları

D vitamini barsak ve böbrekten kalsiyum emilimi ve kemik mineralizasyonu ile kalsiyum dengesini sağlayıcı rolüne ek olarak, uzun dönemde endokrin sistemde de önemli fizyolojik rolleri olduğuna dair yakın zamanda bir yayın bulunmaktadır (65). D vitamini $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ye nükleer reseptör süper ailesinden VDR aracılığı ile verilen yanıt sonucu vitamin D endokrin sistemindeki pek çok biyolojik aktivitesini yerine getirmektedir. VDR pek çok dokuda (barsak hücresi, osteoblast ve distal renal tubül hücrelerine ek olarak promyelosit, keratinosit, pankreas adacık hücresi, hipofiz bezi hücreleri, over hücreleri, paratiroid hücreleri) bulunmaktadır (52). Bu durum kalsiyum dengesindeki rolünün dışında, endokrin sistem üzerindeki etkilerinde de önem taşımaktadır (66). Birçok çalışma deri, kalın barsak, prostat, meme, kalp, iskelet kasları, beyin, monositler, aktive T ve B lenfositlerin VDR taşıdığını göstermiştir. Yine pek çok doku (kalın barsak, meme, akciğer, prostat vs.) VDR'ye değil aynı zamanda aktif şekil olan $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ yapma kapasitesine de sahiptir (50).

2.2.6. D vitamini ve kan basıncı ilişkisi

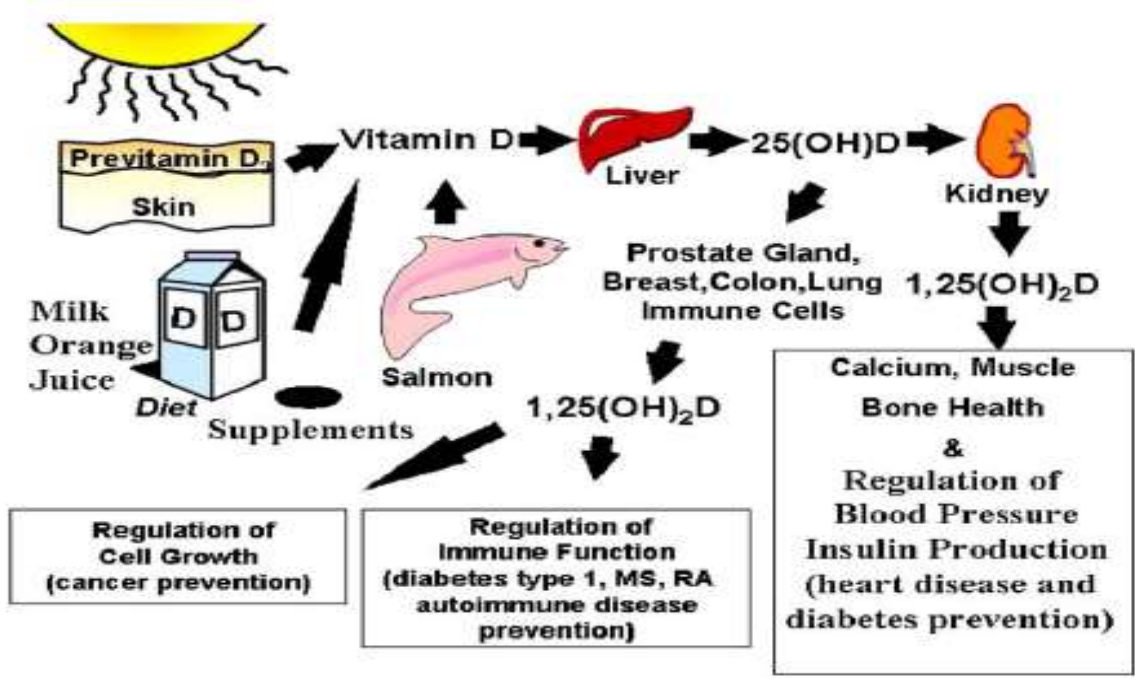
D vitamini düzeyi ile kan basıncı arasında ters ilişki olduğunun gözlenmesinden önce $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün renin gen ekspresyonunu baskıladığı açıklanmıştır. Bu ilişkinin sonucunda D vitamini eksikliği hipertansiyon riskini arttırabilir, dolayısıyla D vitamini desteği kalp-damar sistemi üzerinde yararlı olabilir. Bu verilerden yola çıkılarak D vitamini analoglarının yeni antihipertansif ajanlar olarak kullanımıyla ilgili yapılan uzun dönemli çalışmalar bu konuda yeni bir alan oluşturmuştur (66). $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ bir geri bildirim kontrolünde PTH yapımını arttırmakta ve renin yapımını baskılamaktadır. Ultraviyole ışını $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ yoluyla dolaylı olarak kan basıncını etkilemektedir.



Şekil 3. Vitamin D endokrin sistemiyle renin-anjiyotensin sistemi arasındaki etkileşim (66)
KV: Kardiyovasküler, UV: Ultraviyole.

2.2.7. D vitamini ile kanser, otoimmün hastalıklar ve kalp-damar sistemi hastalıkları ilişkisi

Bazı hücrelerde 1,25(OH)₂D etkisi ile hücre sel büyümede önemli bir duraklama olduğu ve hücre farklılaşmasının tetiklendiği gösterilmiştir. Ancak 1,25(OH)₂D'nin çoğalmayı önleyici ve farklılaşmayı tetikleyici etkilerine yanıt sızlık da görülmüştür. 1,25(OH)₂D₃ ve benzerlerinin çoğalmayı önleyici etkinliği nedeniyle aşırı hücre çoğalmasıyla giden hastalıklarda kullanımına yönelik yayınlar vardır. Güneş ışığı ile temas sonucu deride vitamin D₃ üretiminin artması, oluşan 1,25(OH)₂D'nin dolaşımdaki düzeyinin artarak vücutta başka VDR taşıyan dokularla etkileşmesi, gerekli hücre çoğalmasını engeller ve hücrelerin kanserleşmeden korunmasını sağlar (50). Kalın barsak, akciğer ve memenin diğer dokulardan farklı olarak, 25OHD 1 α -hidroksilazı oluşturabildiği gözlemlenmiştir. Kanda 25OHD düzeyinin artışı prostat, kalın barsak ve memenin kendi 1,25(OH)₂D'lerini oluşturabilmesi için yeterlidir. İleriye ve geriye dönük çalışmalarda 25OHD' nin en az 50 nmol/L (20 ng/ml) olması durumunda prostat, meme ve kalın barsak kanserleri gelişimi riskinde % 30-50 oranında azalma olacağı bildirilmiştir (50,67). Bununla birlikte 25OHD düzeyinin 80 nmol/l (yaklaşık 30 ng/ml) civarında tutulması sadece barsaktan en iyi kalsiyum emilimi için gerekli olmayıp, böbrek dışı organlarda 1,25(OH)₂D üretimi için de gereklidir (50). D vitamini eksikliği ve güneşteki ultraviyole B ışınlarından yoksun kalmanın pek çok kanser, tip 1 diyabet, romatoid artrit ve multipl skleroz gibi otoimmün hastalıkların riskini arttırdığı, tip 2 diyabet ve şizofreniyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (50,68). Hayvanlarda besinsel D vitamini desteğiyle tip 1 DM riskinde azalma gösterilmiştir (69). D vitamini desteğinin veya yetersizliğinin süt çocuğunda tip 1 diyabet gelişimini etkileyip etkilemediği konusunda netlik yoktur. Bu konuda yapılan bir çalışmada yenidoğan döneminden itibaren antropometrik ve sosyal özelliklerine uygun olarak verilen D vitamini desteği ile tip 1 DM sıklığında azalma saptanmıştır (70). D vitamininin sağlık açısından pek çok faydası ve eksikliğinin bazı sık kanser türleri, tip 1 DM, kan basıncı yüksekliği ve kalp-damar hastalıkları gibi sık görülen ve önemli hastalıkların riskini artırdığı gösterilmiştir (50,53). Pek çok süregen hastalıktan korunmada güneş ışığıyla temasla ciltte oluşumu artan D vitamininin önemini gösteren ciddi epidemiyolojik çalışmalar vardır (53). Bir yaş altı çocuklarda D vitamini alımı için güvenli üst düzey günlük 1000 IU ve erişkinler için 2000 IU olarak önerilmektedir. Uzmanlar 25OHD kan düzeyi açısından sağlıklı olan 75-125 nmol/L (30-50 ng/mL) düzeyini sağlayabilmek için kişinin günlük 1000 IU Vitamin D₃'e ihtiyacı olduğu konusunda ortak görüştedirler (67).

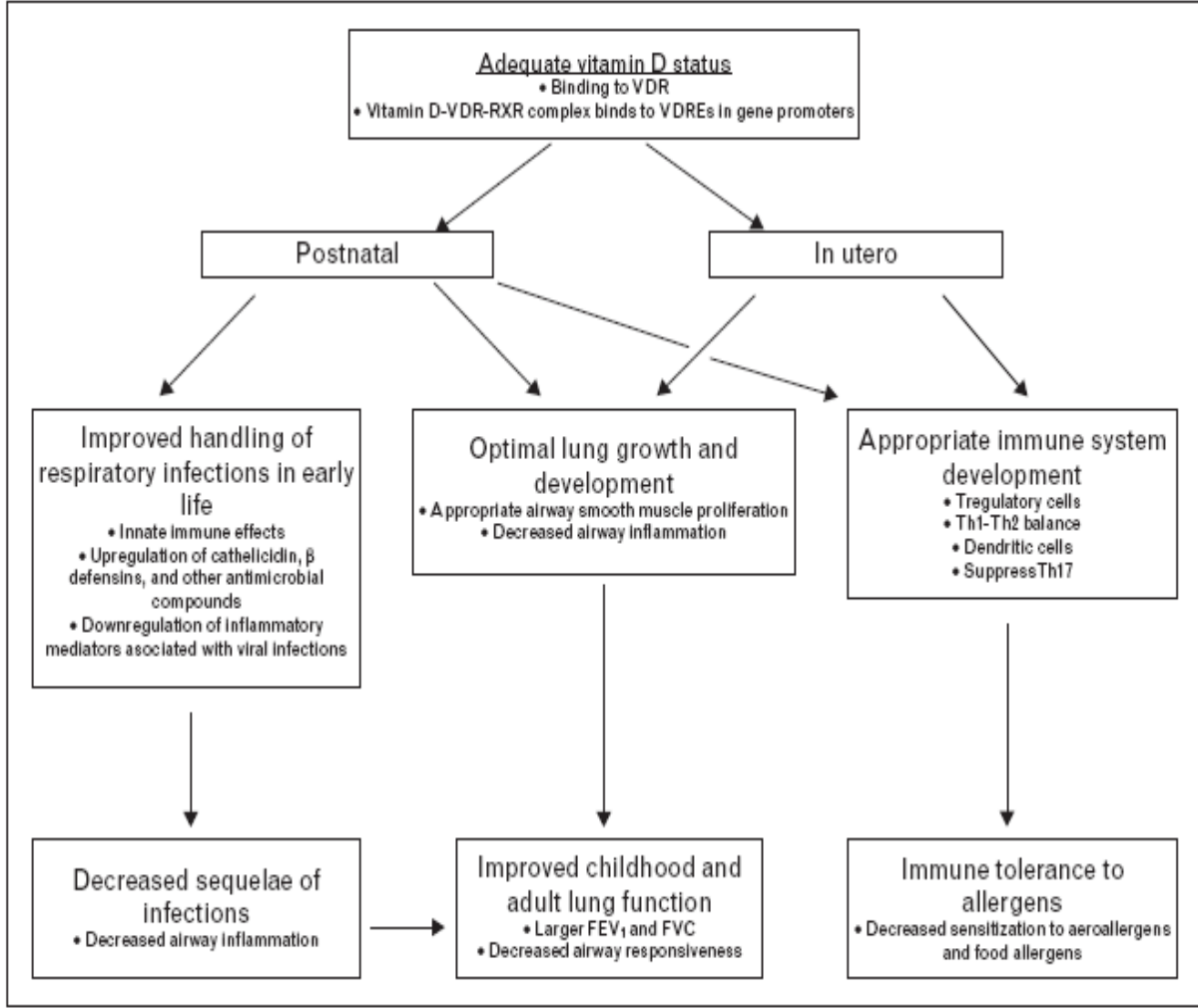


Şekil 4. D vitamininin fizyolojik etkilerine ilaveten kalp-damar sağlığı, kanserden koruma, otoimmün işlevlerin düzenlenmesi ve otoimmün hastalık riskini azaltması gibi pek çok etkisinin şematik gösterimi **MS:** Multipl skleroz, **RA:** Romatoid artrit, **KB:** Kan basıncı, **KC:** Karaciğer, **DM:** Diabetes mellitus. (67)

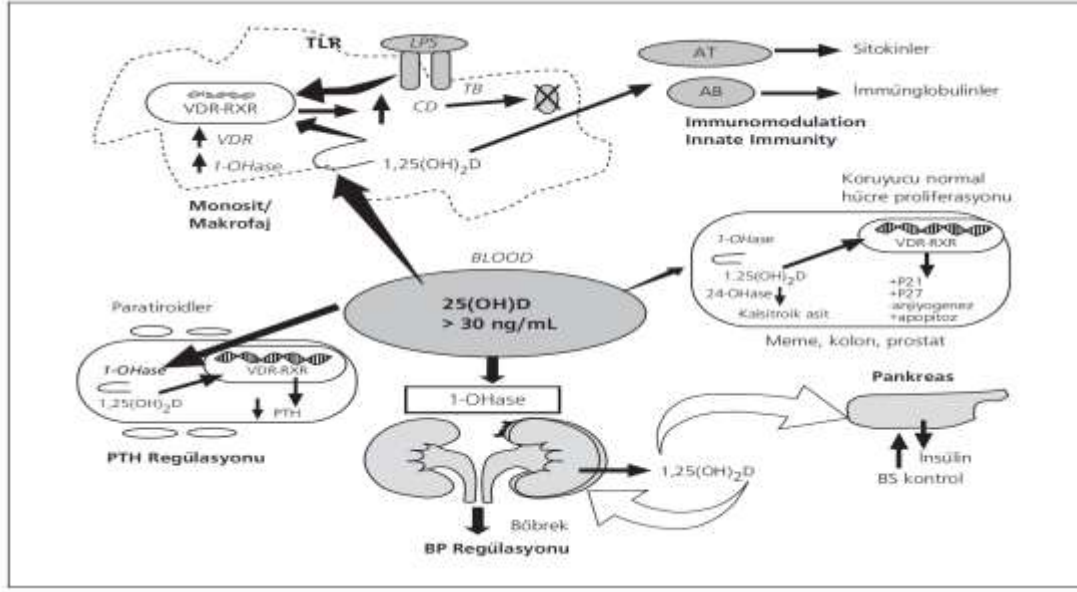
2.2.8. Vitamin D ve immün sistem

Vitamin D'nin biyolojik etkileri sadece kemik metabolizması ve kalsiyum dengesi ile ilişkili değildir. 1988 yılında VDR klonlanmış ve nükleer reseptör ailesinin bir üyesi olduğu gösterilmiştir. VDR insan vücudunda periferik kan mononükleer hücreler ve aktive T hücreleri de içeren çok çeşitli hücre ve dokularda lokalizedir. 1-25(OH)₂VitD sentezinden sorumlu olan enzim 25OHVitD 1- α hidroksilaz makrofajlar ve dendritik hücrelerde de bulunur (5). Vitamin D, doğal immün sistemde antimikrobiyal fonksiyonları desteklerken inflamatuvar aktivitesini ve adaptif immün yanıtı başlatma kapasitesini azaltır. Kalsitriol ile insan monositlerinin tedavisinde Toll-like reseptör (TLR2-4) yanıtını azalttığı gösterilmiştir. TLR özgün olmayan patojeni tanıyan, erken inflamatuvar immün yanıtın başlamasında önemli olan reseptörlerdir.

Şekil 5. Vitamin D' nin Astım ve Allerji gelişimine etki mekanizması (71)



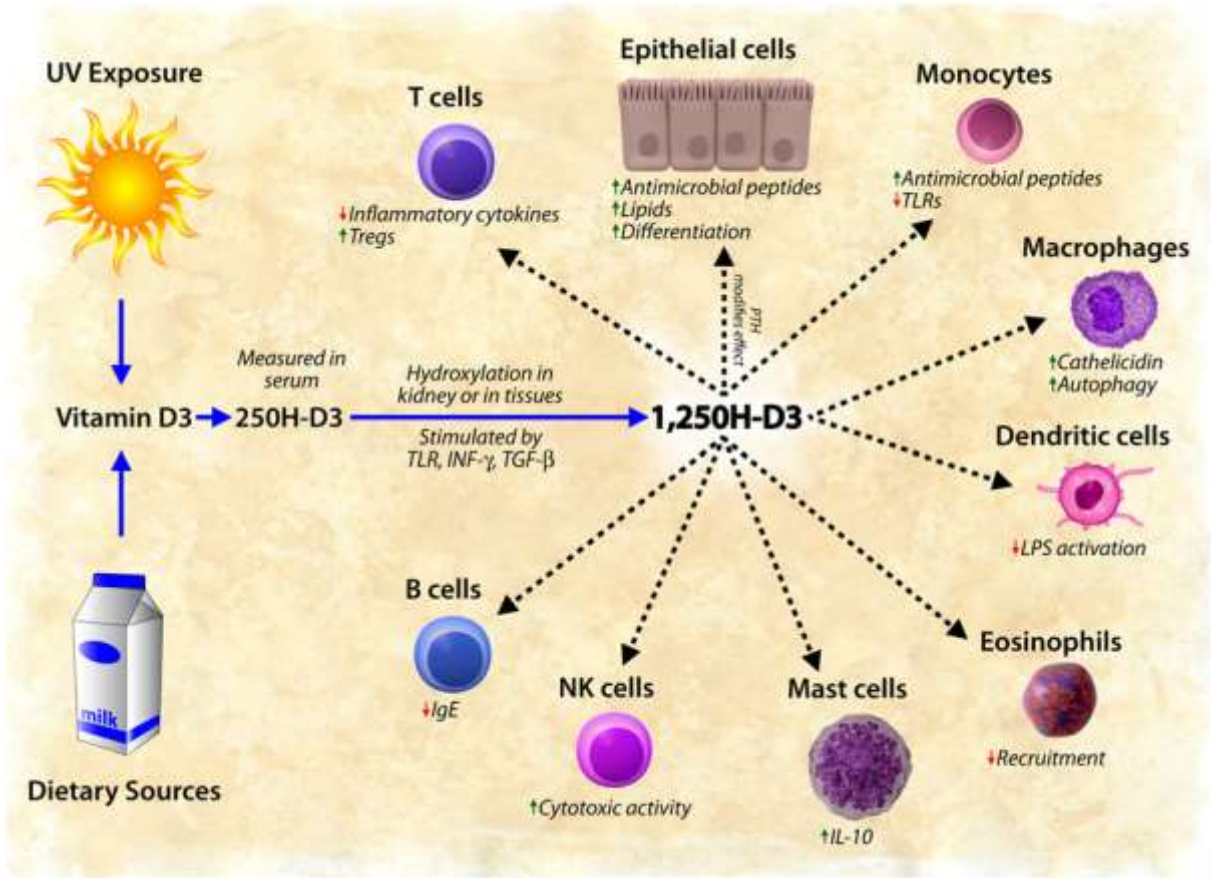
Monositler üzerindeki TLR'lerin sayısının azalması bunların reseptörlerinin aktivasyonu sonucu oluşan proinflamatuvar TNF- α üretiminde azalmaya neden olur. Vitamin D'nin antimikrobiyal fonksiyonlarından sorumlu olan peptid, human cathelisin antimikrobiyal peptid-18 (hCAP-18) nötrofillerde, alveoler makrofajlarda ve keratinositlerde bulunur. hCAP-18 gen promotor bölgesi VDRE (Vitamin D responsive element) içerir. Kalsitriol çeşitli hücre dizelerinde bunun ekspresyonunu artırır. Vitamin D3'ün düzenlediği diğer antimikrobiyal peptidler, katyonik peptidler, Defensin- beta 2 ve 4'tür. Bu peptidlerin Vitamin D tedavisi ile aktivasyonunun solunum yolu patojenlerine karşı antimikrobiyal aktiviteyi arttırdığı gösterilmiştir (6).



Şekil 6. 25(OH)VitD'nin iskelet dışı fonksiyonlar için 1-25(OH)2VitD3'e dönüşümü ve etki mekanizması (72)

Vitamin D'nin immün sistem hücrelerinde sitokin salınımı üzerine de etkili olduğu gösterilmiştir. Tsoukas ve arkadaşlarının (73) yaptıkları bir çalışmada, pikomolar konsantrasyonda Vitamin D'nin IL-2 aktivitesini azalttığı ve mitojenle aktive edilen lenfositlerin proliferasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Mahon ve arkadaşları (5) aktif olan ve olmayan CD4+T lenfositlerinin VDRs eksprese ettiklerini saptamışlardır. Ayrıca 1-25(OH)2vitD'nin Th1 ve Th2'nin proliferasyonunu, IFN- γ , IL-5, IL-2 üretimini azalttığı, IL-4 üretimini ise arttırdığı gösterilmiştir. Bir başka çalışmada VDR yok edilen fareler ile edilmeyen fareler karşılaştırıldığında yok edilen farelerde daha fazla IFN- γ üretildiği, IL-2, IL-4, IL-5'in üretiminde azalma olduğu gösterilmiştir (74). Bir başka çalışmada Vitamin D'nin IFN- γ üretimini inhibe ettiği, IL-4, IL-5 ve IL-10 üretimini ise arttırdığı gösterilmiştir (75). Bu çalışmalarda Vitamin D'nin Th1 yanıtı süprese ederken, Th2 yanıtı arttırdığı ileri sürülmektedir. Vitamin D'nin Th2 yanıtı inhibitör rol oynadığını gösteren çalışmalar da vardır. Bir çalışmada mürin modelinde pulmoner eozinofilik infiltrasyon oluşturulmuş; IL-4, IL-13 ve IgE üretiminde artışla birlikte allerjenin indüklediği T hücre proliferasyonu Vitamin D ile erken dönemde desteklendiğinde bronkoalveoler lavaj sıvısında ve akciğer dokusunda eozinofil göçünde azalma ve IL-5 düzeylerinde düşme saptanmıştır (76). İnsan kord hücre kültüründe yapılan bir başka çalışmada CD4+ Th hücrelerine 1-25(OH)2 vitamin D'nin etkileri değerlendirilmiştir. IL-4 tarafından indüklenen IL-4, 13 düzeyinde ve IL-12'nin indüklediği IFN- γ üzerine inhibitör etki yaptığı gösterilmiştir (77).

Şekil 7. Vitamin D 'ye genel bakış ve immün sistem hücrelerine etkileri (78)



Kalsitriol, insan dendritik hücrelerinde (DC) antijen sunan moleküllerin yüzey gösterimini azaltmıştır (CD1a ve MHC sınıf-II ve kostimulator moleküller CD40, CD80, CD86). Bu durum maturasyon yetersizliğine neden olur. Proinflamatuvar sitokin olan IL-12'nin üretimi azalmıştır, antiinflamatuvar sitokin olan IL-10'un üretimi artmıştır (79). Kalsitriolle işlem gören DC'ler T hücreleri uyarmayabilir, böylece yanıtızlığa neden olur. Ayrıca süpresif etkili CD4+ FoxP3+Treg'lerin indüksiyonuna neden olur (80). Çalışmalarda gösterildiği gibi Vitamin D'nin Th hücreler üzerindeki etkisinin Th1 fonksiyonunu baskılama ya da Th2'yi artırma yönünde olup olmadığı çok açık değildir. Ayrıca vitamin D regülatuar T hücreleri üzerinde de etkili gözükmektedir. Bu değişken sonuçların nedeni, alınan vitamin D miktarı, bazal vitamin D düzeyi ve maruziyetin zamanıyla ilişkili olabilir. Farmakolojik düzeylerde Vitamin D'nin, Th1 ve Th2 hücre aktivasyonunu inhibe edebileceğini düşündürmektedir (81).

2.2.9. Vitamin D ve allerji

Riketsi önlemek için yenidoğanlara Vitamin D verilmesi modern tıbbın başarılarından biridir. Riketsin yoğun olarak görüldüğü dönemlerde allerjik hastalıkların prevalansı oldukça düşüktür. Vitamin D takviyesiyle birlikte rikets giderek azalırken, allerjik hastalıkların prevalansında artış saptanmıştır. Bu veriler Vitamin D ve allerji arasında ilişki var mı? sorusunu gündeme getirmiştir (82). Vitamin D, astım ve allerji ile ilişkisi hakkında iki hipotez öne sürülmüştür. Wjst ve Dold (7) tarafından öne sürülen hipotezde dünyada görülen allerjik hastalıkların artışından Vitamin D verilmesinin sorumlu olduğu, bunu da Vitamin D'nin Th2 yanıtını öne çıkartarak yaptığı ileri sürülmüştür. Litonjua ve Weiss (8) ise allerjik hastalıklarda görülen artışın, batılı ülkelerde Vitamin D eksikliğinin yaygın olması ile ilişkili olduğunu bundan sorumlu mekanizmanın ise Vitamin D'nin Treg hücreleri üzerine olan etkisi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Vitamin D ve allerjik hastalıklar konusunda yapılan çalışmalarda sonuçlar tartışmalıdır. Her iki hipotezi de destekleyen sonuçlar vardır. Finlandiya Doğum Kohort çalışmasında ilk bir yaşta (≥ 2000 IU/gun) Vitamin D kullanımının 31 yaşında allerjik rinit ve atopide artışa neden olduğu gösterilmiştir (83). Bu çalışmada annenin ve çocukların ilk bir yaşta ve daha sonraki dönemde serum Vitamin D düzeyleri belirsizdir. İngiltere Doğum Kohort çalışmasında maternal Vitamin D düzeyi > 30 ng/mL'nin üzerinde olan annelerin çocuklarında dokuzuncu ayda egzama, dokuzuncu yaşta astım tanısında artış saptanmıştır. Ancak bu çalışmada çocukların Vitamin D alıp almadığı ve Vitamin D düzeyleri hakkında bilgi yoktur (84). Camargo ve arkadaşları (85) tarafından yapılan bir başka çalışmada anneleri yüksek Vitamin D alan çocuklarda üç yaşta yineleyen hışıltı sıklığı daha düşük saptanmıştır. Bu sonuçlar allerji patogenezinde optimal Vitamin D düzeyleri için zamanlama, süre ve dozun önemli rol oynayabileceğini desteklemektedir. Vitamin D ile astım arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda araştırma vardır. Vitamin D-astım hipotezini araştıran deneysel modellerde eozinofilik inflamasyon oluşturulan mürinlere Vitamin D'nin eklenmesinin eozinofil göçünü ve IL-5 düzeyini azalttığı gösterilmiştir (8). Searing ve arkadaşları (86) tarafından yapılan bir başka çalışmada astımlı hastaların %47'sinde serum Vitamin D düzeyi yetersiz saptanmış, Vitamin D düzeyi ile kullanılan total steroid dozu ve IgE arasında ters yönde ilişki olduğu, FEV1 ve FEV1/FVC arasında ise pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Hastaların periferik kan hücrelerinden hazırlanan kültür ortamına deksametazon (10 veya 100 nmol/L) ve 1.25 (OH)₂D (10 nmol/L) eklenmesiyle mitojen aktive protein kinaz fosfataz 1 (MAPK-1) ve IL-10 mRNA'da tek deksametazon verilmesine göre daha belirgin artış saptanmıştır. Vitamin D ve deksametazonun birlikte uygulanması ile T hücre popülasyonunda önemli oranda doza bağlı süpresyon gözlenmiştir.

Kostarikalı astımlı çocuklarda yapılan bir başka çalışmada astımlı hastalarda Vitamin D düzeyi %28 oranında yetersiz saptanmış. Sutherland ve arkadaşları (87) erişkin hastalarda yaptıkları çalışmada serum Vitamin D düzeyleri yüksek olan astımlılarda akciğer fonksiyonları daha iyi saptanmış, Vitamin D düzeyleri düşük olan hastalarda hava yolu duyarlılığında artış saptanmıştır. Ayrıca, deksametazonla indüklenen MKP-1 ekspresyonunun Vitamin D düzeyi ile korelasyon gösterdiği, IL-10 ekspresyonunda önemli bir farklılık olmadığı saptanmıştır. Ginde ve arkadaşları (88) vitamin D yetersizliği ve astım arasında orta düzeyde bir ilişki olduğunu ve bunun da hayatın erken döneminde geçirilen solunum yolu enfeksiyonlarında artış yoluyla olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Vitamin D'nin solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkisini destekleyen çalışmalar vardır. NHANES'in verilerinde vitamin D düzeyi düşük olanlarda üst solunum yolu enfeksiyonları daha sık olarak saptanmış, astımlılar da ise bu ilişki daha belirgin bulunmuştur. CoAst (Childhood Origins of Asthma) çalışmasında infant dönemde rinovirus ilişkili hışıltı gelişen bebeklerde altıncı yaşta astım gelişimi yüksek bulunmuştur (89). CAMP (Childhood Asthma Management Program) çalışmasında 1024 orta-ağır astımlı Kuzey Amerikalı çocuk değerlendirilmiştir. Bu hastaların %35'inde vitamin D düzeyi yetersiz saptanmış, düşük olanların dört yıllık izlem periyodunda acile başvuru sıklığının daha fazla olduğu saptanmıştır (90). Erken viral solunum yolu enfeksiyonları genetik olarak yatkın kişilerde astım gelişimini tetikleyebilir ve bu yolağın bir kısmı vitamin D yolu ile sağlanıyorsa astımın önlenmesi için bu yeni bir tedavi modeli oluşturacaktır. Viral solunum yolu enfeksiyonları özellikle rinovirus astım ataklarının %50-85'inden sorumludur. Astımlı kişiler solunum yolu enfeksiyonlarının alt düzeye inmesine, uzamasına ve ağır seyretmesine daha yatkındırlar. Vitamin D'nin doğal immünitedeki rolü duyarlı kişilerde astım atakları ve enfeksiyonlara yatkınlığı açıklayabilir. Böylece vitamin D'nin solunum yolu enfeksiyonlarını azaltarak hem astımın başlamasına hem de atakları üzerine etkili olabileceği ileri sürülmektedir (88). Astımda kontrolün sağlanmasında da vitamin D'nin önemli rol oynayabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Xystrakis ve arkadaşları (91) tarafından yapılan bir çalışmada steroide dirençli astımlı hastalardan alınan periferik kandan elde edilen kültür ortamında CD4+T lenfositlerine deksametazon ve vitamin D eklenmesinin bu hücrelerden IL-10 salınımını arttırdığı saptanmıştır. Zhang ve arkadaşlarının (92) yaptıkları çalışmada steroidlerin antiinflamatuvar mekanizmalarında rol oynayan bir yolda bulunan mitojen aktive protein (MAP) aktivitesini vitamin D'nin arttırdığı saptanmıştır. Özellikle steroide dirençli astımlı hastalarda Treg yolağın ve tedavi düzenlenmesinin önemi belirtilmiştir. Pulmoner sağlığın korunmasında vitamin D'nin üç temel mekanizma ile etkili olduğu düşünülmektedir. Bunlar efektor immün yanıtın kontrolü, düzenleyici immün yanıtın

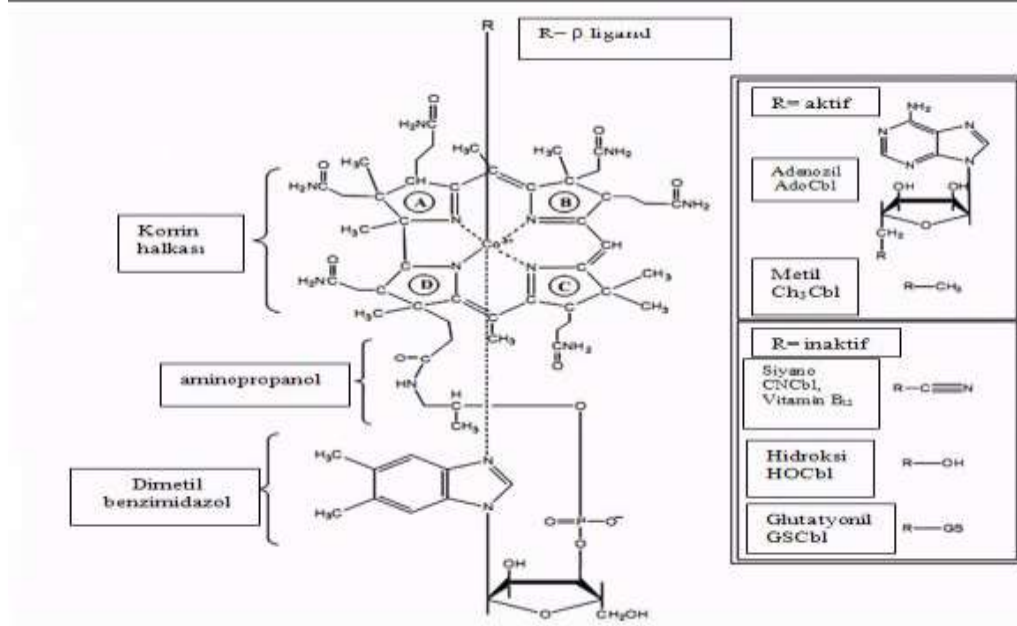
arttırılması ve doğal immün yanıtın arttırılmasıdır. Vitamin D'nin allerjinin en önemli acil konularından biri olan anafilakside de nedensel rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Amerika Birleşik Devletleri'nin kuzey tarafında güney tarafına göre Epipen kullanma oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar bu durumun yüksek enlem bölgesinde yaşayanların güneş ışığına maruziyeti azaltabileceğini ve bunun da vitamin D düzeyini düşürdüğünü ileri sürmüşlerdir. Aynı çalışmada güneş ışığına yoğun temas ile ilişkili olan melanoma insidansında da Epipen kullanımı ile ters orantılı olarak bulunmuştur (93). Bu da güneş ışığı ile temasın az olduğunu dolayısı ile vitamin D düzeyinin düşük olduğunu desteklediği öne sürülmüştür. Son yıllarda diğer allerjik hastalıklarda olduğu gibi, artış gösteren gıda allerjisinde de vitamin D eksikliğinin ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Vitamin D eksikliğinin immün toleransı baskılayarak, enfeksiyonlara yatkınlığı arttırarak ve gastrointestinal yolakta antijenik maruziyetin en yüksek olduğu mukozal yüzeyde mikrobiyal yapıyı değiştirerek etkili olabileceği öne sürülmektedir (94). Atopik dermatitli hastalarda Th2 yanıt ön plandadır, bu durum antimikrobiyal peptidlerin (AMP) uygun salınımını engeller. Atopik dermatitli hastalarda AMP'lerin düşük olması bakteriyel ve viral enfeksiyonlara cildin duyarlılığını arttırır. Oral vitamin D katherisidin düzeylerini arttırarak etkili olabilir (95). Hata ve arkadaşları (96) 14 AD(Atopik dermatit), 14 normal kontrole 4000 U/günlük vitamin D3 vermişler ve katherisidin düzeylerinde AD'lilerde altı kat artış saptamışlardır. Ayrıca, keratinositler 25OHVitD'yi aktif form olan 1-25(OH)₂ vitD'ye çevirme kapasitesine sahiptir. Keratinositlerde yer alan CYP27B1 enzimi işlemi yapar. Bu enzim yaralanma ve infeksiyonlarda artar. Yeterli substrat varlığında keratinositler lokal 1-25(OH)₂vitD yaparak katherisidin düzeyini arttırmaktadır (96).

2.3. Vitamin B12

2.3.1. B₁₂ Vitaminin Tanımı, Tarihçesi ve Yapısı

B₁₂ vitamini suda eriyen, başlıca mikroorganizmalar tarafından sentezlenebilen kırmızı renkli ve çeşitli türevleri bulunan bir vitamindir. Tüm vitaminler içerisinde en büyük ve kompleks yapıya sahip olandır. Çok düşük dozlarda bile etki yapması yönünden en güçlü etkinlik gösteren vitamin olarak kabul edilir (9, 97). B₁₂ Vitamini suda çözünen B grubu vitamininden birisi olup ayrıca yapısında metal atomu ihtiva eden tek vitamindir (98, 11). B₁₂ vitamini merkezde yer alan kobalt atomunu çevreleyen tetrapirrol (A,B,C,D) halkalarından ve kobalt atomuna bağlı yan zincirlerden oluşmuştur (99, 100). Kobalt ve diğer yan zincirler olmadan

kobalamin tetrapirel halkasına korrin halkası adı verilir (101). Kobalt, korrin halka sistemiyle yapıya bağlanmıştır.



Şekil 8. B₁₂ Vitamininin yapısı

AdoCbl: Adenozilkobalamin, CH₃Cbl: Metilkobalamin, CNCbl: Siyanokobalamin, OHCbl: Hidroksikobalamin, GSCbl: Glutatyonilkobalamin.

Hematolojik bir terim olarak kobalamin ve B₁₂ vitamini birbirlerinin yerine kullanılabilir. Siyanokobalamin ve hidroksikobalamin biyolojik olarak aktif olan metilkobalamin ve adenozilkobalamin için prekürsör görevi görürler (102). Bu aktif koenzimler metabolik reaksiyonlara katılırlar. Siyanokobalamin bu grupta bulunan bileşikler içinde en dayanıklı formdur ve genellikle ticari olarak satılan B₁₂ vitamin preparatları da bu bileşiği içermektedir (102, 104). Siyanokobalamin; ışığa, alkaliye ve redüksiyon ajanlarına karşı hassastır. Plazmada majör olarak metilkobalamin bulunurken (%60-80) dokularda ise majör olarak 5'deoksiadenozil kobalamin bulunmaktadır (104).

2.3.2. B₁₂ Vitamininin Fizyolojik Önemi ve Fonksiyonu

B₁₂ vitamininin en önemli fonksiyonu hücrelerin bölünmesi için gerekli olan DNA yapımını sağlamaktır. DNA yapımı üzerine etkisi TH₄-folat üzerinden olur. Bu nedenle B₁₂ vitamini eksikliğine en duyarlı olan sistemler hücre çoğalma hızının en yüksek olduğu hematopoetik ve gastrointestinal sistemlerdir. İkinci önemli etkisi, santral sinir sistemi ve periferik sinir sistemindeki bazı nöronların normal yapı ve fonksiyonlarını sürdürmelerini sağlamasıdır. Hematolojik ve nörolojik etkilerin birbirinden bağımsız olduğu düşünülmektedir. Bunu destekleyen başlıca bulgular (97).

1. Pernisiyöz anemi ve B₁₂ vitamini eksikliğine bağlı megaloblastik anemi olgularında anemi ile birlikte her zaman nörolojik bozukluk bulunmaz. Nörolojik sendrom bazen belirgin hematolojik bozukluk olmadan da meydana gelebilir.

2. İki tür bozukluğun birlikte bulunduğu olgularda bunların şiddeti arasında genellikle bir paralellik yoktur.

3. Folik asit verildiğinde, B₁₂ vitamini eksikliğine bağlı anemilerde hematolojik bozukluk düzeldiği halde nörolojik bozukluk genellikle düzelmez, hatta bazen kötüleşebilir.

Folik asidin etkin şekli olan tetrahidrofolattan (THF) hücre içinde sentez edilen THF türevleri, DNA sentezi ve pürin ve pirimidin bazlarının sentezi için gerekli tek karbon ekleme reaksiyonlarını gerçekleştirirler. Bu türevlerin sentezi, B₁₂ vitamininin aktif koenzim şekli olan MChl aracılığı ile yapılır. Folat kofaktörleri belirli bir düzene göre (folat kofaktörleri siklusu) birbirlerine ve sonunda THF'a dönüşürler. Bu siklus, DNA yapımı için gerekli timidilatın sentezi, DNA pürin ve pirimidin bazlarının sentezi ve serinden gilisinin oluşumu reaksiyonlarına kenetlenmiş bir şekilde sürdürülür (97, 105).

B₁₂ vitamini eksikliğinde, folatın etkin formu olan THF hücre içinde azalırken, tetrahidrofolatın metilkobalamin tarafından metillenmesiyle oluşan ve yaşamsal önemi olan folat kofaktörlerine dönüşmeyen metiltetrahidrofolat formu ise hücre içinde birikir. Bu olaya "metilfolat tuzacı" adı verilir (97, 106). Bunun sonucu folat kofaktörleri siklusu ve ona kenetli DNA sentezine yönelik reaksiyonlar yavaşlar veya durur. Bu durum kemik iliğindeki megaloblastik değişikliğin temelini teşkil eder. Eritrosit prekürsörü ana hücrelerde çekirdeklerin bölünmesi yavaşlarsa da sitoplazmanın olgunlaşma hızı bozulmaz. Sonuçta anormal yapılı büyük hücreler oluşur ve normoblastların yerini alır (megaloblastik

eritropoez). Bu arada bazı hücreler parçalanır ve ölür (inefektif eritropoez) (97, 106). B₁₂ Vitamin eksikliği sonucunda metil TH₄ – metilen TH₄ dönüşümü olmaması sonucu dUMP' nin dTMP'ye dönüşümü gerçekleşmemektedir. Bu da folat eksikliğinde olduğu gibi DNA içinde urasil birikimine ve yanlış yapılanmaya neden olmaktadır (107). Bunun sonucunda kromozom hasarı oluşmaktadır. Oluşan kromozom hasarının homosistein yüksekliği ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (108, 109). Her iki vitamin eksikliğinde ise sinerjik olarak hasar artmaktadır .

2.3.3. B₁₂ Vitamininin Biyokimyasal Özellikleri

2.3.4. Homosistein ve Metabolizması

Homosistein, metiyonin metabolizması sırasında oluşan ve sülfür içeren bir aminoasittir. Metiyonin yeni sentezlenen proteinlerin yapısına katıldığı gibi ATP yardımı ile enzimatik olarak bir sülfonium bileşiği olan S-adenozil metiyonin'e de dönüşebilir (SAM). SAM'ın metil grubu "DNA metiltransferaz" aracılığıyla koparılarak, S-adenozil homosisteine dönüşür. Bunun adenozil kısmının hidrolitik olarak parçalanmasıyla da homosistein oluşur. Vücuttaki homosistein transsülfürasyon veya yeniden metilasyon (remetilasyon) yollarından birini kullanarak metabolize olur. Transsülfürasyon yolunda B₆ vitamin bağımlı bir enzim olan "sistatyonin-sentetaz" (CBS) enzimi görev yapar (110). Remetilasyon yolunda homosisteinden metiyoninin yeniden sentezi (remetilasyon) iki farklı yolla gerçekleşir (105). Hiperhomosisteinemi sonucunda birçok patolojik durumun olduğu gösterilmiştir. Bunlardan bazıları apopitos artışı, serebrovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar, arteriol damarlarda intima kalınlaşması, aterotrombotik ve endotel fonksiyon bozuklukları ve oksidatif hasardır. Bir çalışmada artan homosistein konsantrasyonunun psikoz, ataksi, nöropati ve demanslı hastalarda güç farkedilen B₁₂ vitamin eksikliğinin önemli bir göstergesi olduğu ileri sürülmüştür (110).

Metil Malonik Asid;

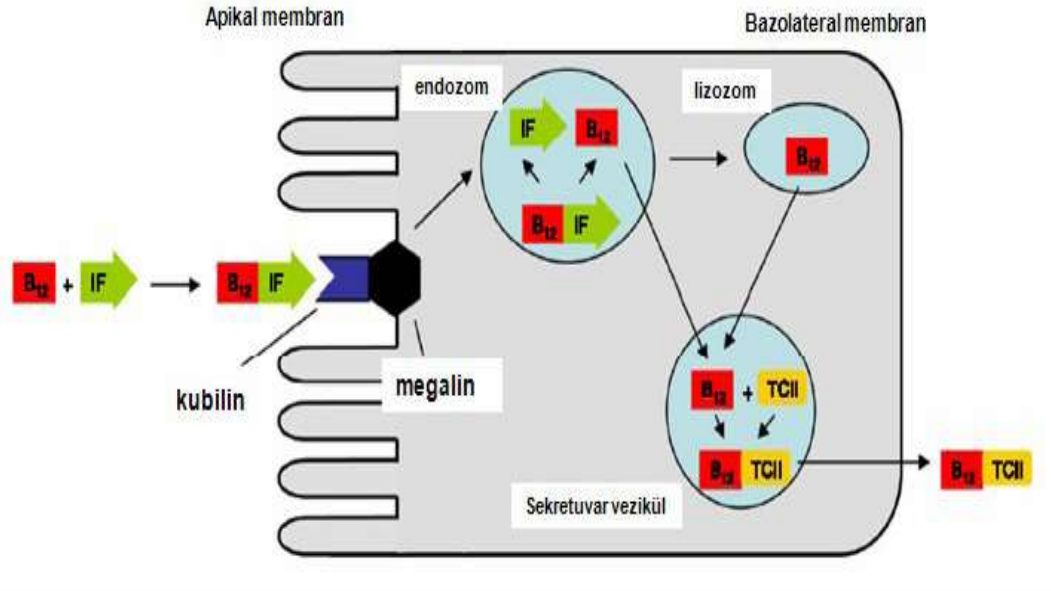
Metil malonik asid (MMA), propiyonik asitten süksinik asit oluşumunda bir ara metabolittir (111). Serum, plasma ve idrardaki MMA deriveleri D-metilmalonil CoA'nın hidrolizi sonucu oluşur ve ölçülebilir. İdrar MMA seviyelerinin > 0,4 µmol/L (3,2 mmol/mol kreatinin) olması erken B₁₂ vitamin eksikliği için belirleyicidir. Serum MMA seviyeleri böbrek yetmezliği, tiroit hastalıkları, kısa bağırsak sendromu ve hemokonsantrasyon durumlarında yalancı yüksek değerler verebileceğinden daha az değerlidir. O nedenle idrar MMA bakılması

daha doğru sonuç verecektir. MMA B₁₂ eksikliğinin teşhisinde belirleyici olmakla beraber klinik sorunların etyopatogenezindeki önemi belirsizdir. Çocukluk yaş grubunda sınırlı sayıda çalışma olmakla beraber yenidoğanlarda yapılan bir araştırmada apne periyotları esnasında MMA seviyeleri yüksek bulunmuş, bu durum doku hipoksisi ve solunumsal asidoz zemininde MMA-CoA katabolizmasındaki inhibisyona bağlanmıştır (111). MMA seviyeleri kobalamin tedavisinden birkaç gün veya hafta sonra normal sınırlara döner (105).

2.3.5. B₁₂ Vitaminin Emilimi, Taşınması ve Metabolizması

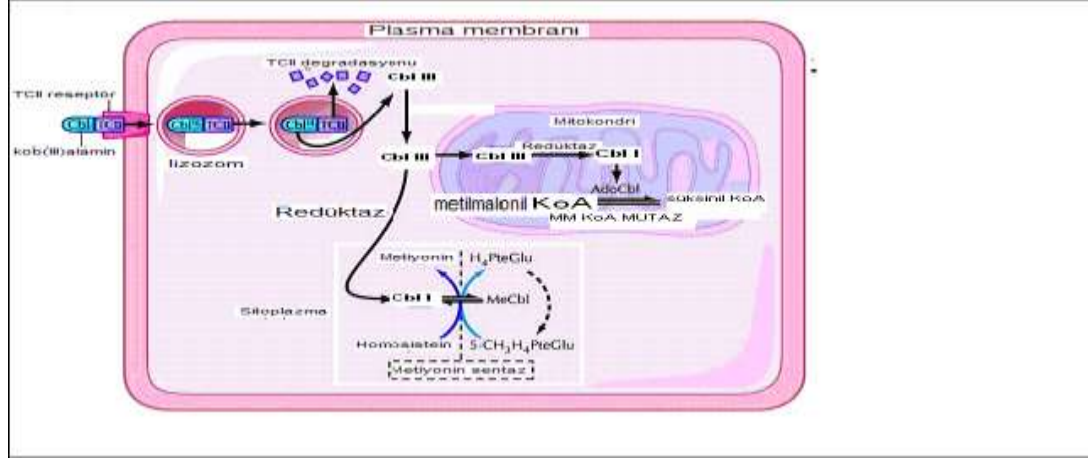
İnsan ince bağırsağında bakteriler tarafından bir miktar B₁₂ vitamini sentez edilir ve emilebilir. Kolonda bulunan bakteriler tarafından da sentez edilirse de burada üretilen B₁₂ vitamini hem emilim alanının distalinde gerçekleşmesi açısından hem de yetersiz miktarlarda sentezlenmesi nedeniyle vücudun ihtiyaç duyduğu miktarları karşılayamaz (101, 102). Bu nedenle insanlar vitamin B₁₂ prekürsörlerini gıdalarla almak zorundadırlar (102). Normal bir diyet günde ortalama 5-15 µg kadar B₁₂ vitamini içermektedir. İnsanlarda ortalama olarak depo edilen B₁₂ vitamini miktarı yaklaşık 2 mg kadar olup bunun önemli kısmı karaciğerde depo edilmektedir. 1 mg kadarına yakını da kas, kemik, böbrek, kalp, beyin ve dalak gibi organlarda depo edilir (101, 103). Günlük kayıp ise depo edilen miktarın % 0.1'i kadardır (112). B₁₂ Vitaminin emiliminde aktif ve pasif olmak üzere iki mekanizma vardır. İnce bağırsaklara fizyolojik miktardan fazla (>500 µg/gün) vitamin B₁₂ ulaştığında direkt olarak jejunum ve ileumdan pasif emilim gerçekleşir. Oral alımın yaklaşık %1 kadarı bu yolla gerçekleşmektedir (103). B₁₂ vitaminin majör emilim yolu olan aktif mekanizma ise, hayvansal gıdalarda bulunan B₁₂ vitaminin proteinlere bağlı olarak mideye alınması ile başlar. Midedeki hidroklorik asit ve bir proteolitik enzim olan pepsin ile proteine bağlı olan B₁₂ vitamini, protein kısmından ayrılarak midede serbest hale geçer. Serbest haldeki B₁₂ vitaminin büyük bir kısmı, tükürük ve midenin parietal hücrelerinden salgılanan R-proteinlerine bağlanır ve geriye kalan az miktar ise IF'e bağlanır. R proteini, glikoprotein yapısındadır. R proteini kendisine bağlı olan B₁₂ vitamininin intestinal bakteriler tarafından kullanımını engelleyerek aynı zamanda immün sistem savunmasında da rol oynarlar. Duedonumda, R proteinine bağlı diyet kaynaklı kobalamine, safradan salınan kobalamin-R protein kompleksi de katılır. Kobalamin pankreatik proteazların yardımıyla intestinal lümende serbest hale gelir. Serbest haldeki kobalamin, pankreatik sıvıda bulunan bikarbonatın pH değerini değiştirmesinin de etkisiyle IF'e bağlanır. Duedanal pH'da IF, R proteininden daha yüksek bir affinite ile B₁₂ vitaminini bağlar. Bu yüzden pankreasın bikarbonat salgılanmasını etkileyen durumlar, B₁₂ vitamin eksikliğinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (101). B₁₂

vitamini-IF kompleksi proteolitik sindirime dirençlidir. B₁₂ Vitamini-IF kompleksi ileumun distal 80 cm'lik kısmına kadar parçalanmadan gelir. Distal ileuma geldiğinde ise B₁₂ vitamini mukoza epitel hücrelerinin yüzeyinde bulunan kubilin adı verilen spesifik reseptörüne bağlanır .



Şekil 9. B₁₂ Vitaminin ince barsaktan emilim mekanizması. IF: İntrensik faktör, TC-II: Transkobalamin II.

IF-vitamin B₁₂ kompleksinin kubilin reseptörüne bağlanabilmesi için Ca²⁺ iyonu ve pH'nın 5.5-7.5 arasında olması gerekmektedir (101, 112). B₁₂ vitamini, IF - B₁₂ vitamin kompleksinden reseptozom adı verilen asidik veziküllerde ayrılarak TC-II'ye bağlanır. TCII - B₁₂ vitamini kompleksi dolaşıma salınır. Reseptör aracılığıyla gerçekleşen endositoz, TCII-vitamin B₁₂ kompleksi özellikle karaciğer, kemik iliği ve diğer dokuların plazma membranında bulunan TC-II reseptörleri tarafından hücre içine alınır. Hücre içine alınan TCII - B₁₂ vitamin kompleksi lizozomlarda parçalanarak kobalamin serbest hale gelir.



Şekil 10. TCII-Vitamin B12 kompleksinin lizozomlara alınması.

B₁₂ Vitamini enterohepatik dolaşımı IF'e bağlıdır. IF yokluğunda B₁₂ vitaminin tamamı feçesle atılır. Pernisiyoz anemili kişilerde B₁₂ vitamini eksikliğinin gelişimi hızlıdır (1-3 yıl). Fekal vitamin B₁₂'nin kaynağı; gıda ve safradan absorbe edilmemiş vitamin B₁₂, dökülmüş hücreler, gastrik ve intestinal sekresyonlar ve intestinal bakteriler tarafından sentezlenen B₁₂ vitaminidir. Farmakolojik yüksek doz alınmadığı sürece idrarla atılımı çok düşüktür. İnsanda böbrek ve safra ile kayıp total vücut deposunun % 0.1-0.2'dir. Bu miktar günlük diyet ile karşılanmaktadır.

2.3.6. B₁₂ Vitaminin Besinsel Kaynakları

İnsan ince bağırsağında bakteriler tarafından bir miktar B₁₂ vitamini sentez edilir ve emilebilir ancak İnsanda kalın bağırsakta bakteriler tarafından sentezlenen B₁₂ vitamini emilimi çok az ve yetersizdir. İnsanlar için B₁₂ vitamininin en önemli kaynakları karaciğer, kırmızı et, yumurta, peynir ve süt gibi hayvansal gıdalardır. Gıdalarda B₁₂ vitamini konsantrasyonu en fazla karaciğer ve böbrekte bulunur, her birinin 100 gramı 100 µg B₁₂ vitamini ihtiva eder. Ayrıca deniz ürünlerinde de B₁₂ vitamini bulunmaktadır. Bitkisel besinlerde normal olarak B₁₂ vitamini genellikle bulunmaz. Ancak Baklagil türü bitkilerde kök kısmında simbiyotik olarak yaşayan bazı mikroorganizmalar tarafından B₁₂ vitamini sentez edilir, daha sonra baklagiller tarafından tanelerin içine alınır (9, 113). Anne serumu ile anne sütündeki B₁₂ vitamini düzeyleri arasında güçlü bir korelasyon vardır. Anne sütünde ortalama 0.2–1.0 µg/l B₁₂ vitamini bulunur. İnsan için gerekli olan B₁₂ vitamininin hepsi hayvansal gıdalardan sağlandığından, diyetle yetersiz B₁₂ vitamini alımı kobalamin eksikliğinin önemli bir sebebidir. (105).

B₁₂ Vitamini Gereksinimi

B₁₂ vitamini için alınması gereken günlük miktarlar yaş gruplarına göre değişmektedir Tablo 5 (114).

Tablo 5. B₁₂ vitamini için önerilen günlük ihtiyaç miktarları

| Yaş grupları | Yaş | (mcg/gün) |
|--------------|-------------|-----------|
| Bebek | 0 – 6 ay | 0,4 |
| | 7 – 12 ay | 0,5 |
| Çocuk | 1 – 3 yaş | 0,9 |
| | 4 – 8 yaş | 1,2 |
| | 9 – 13 yaş | 1,8 |
| Adolesan | 14 – 18 yaş | 2,4 |
| Yetişkin | 19 – 50 yaş | 2,4 |
| | > 50 yaş | 2,4 |
| Hamilelerde | Tüm yaşlar | 2,6 |
| Emzirenlerde | Tüm yaşlar | 2,8 |

2.3.7. B₁₂ Vitamini Eksikliği Nedenleri

B₁₂ vitamini eksikliği sebepleri üç ana başlık altında incelenebilir (Tablo 6) (9, 98, 105).

Tablo 6. Çocukluk çağında B₁₂ vitamini eksikliği sebepleri

A. Yetersiz B₁₂ vitamini alımı

Yeterli hayvansal gıda almama, vejeteryan beslenme alışkanlıkları

B₁₂ vitamini içeriği düşük gıdaların seçilmesi

Özel diyet mamalarıyla beslenme (fenilketonüri gibi)

Gebelik ve süt verme dönemlerinde annelerdeki eksiklik

B. Emilim defektleri

İntrensek Faktör vokluğu veya anormalliği

Midenin cerrahi olarak çıkarılması

Pernisiyöz anemi

Konjenital İF vokluğu veya anormalliği

Otoimmün poliglanduler sendrom tip I

B₁₂ vitamininin besinlerden salınımında yetersizlik

Mide asit salgısı eksikliği: Asit salgısını engelleyen ilaçların kullanımı.

Pankreas yetersizliği: Pankreatik proteazların eksikliklerinde B₁₂ vitamininin ince bağırsakta haptokorrinlerden serbestleşmesi gerçekleşemez.

Bağırsak parazitleri (*Difilobotrium latum*, *Giardia intestinalis*, *Himenolepis nana*): konakla yarışma veya inflamasyonla eksikliğe yol açarlar

İnce bağırsaklarda bakteriyel aşırı çoğalma: konakla yarışma yoluyla eksikliğe yol açarlar

B₁₂ vitamini emilimini azaltan ilaçların alınması (Metformin, simetidin, kolestiremin, kolşisin)

Bağırsak mukozası bozuklukları (Chron hastalığı, gluten enteropatisi, tropikal sprue)

İleumun bir parçasının cerrahi olarak çıkarılması

İmerslund-Grasbeck sendromu

C. B₁₂ vitamini taşınma ve metabolizmasında doğuştan bozukluklar

Taşınma defektleri:

Transkobalamin II eksikliği.

Haptokorrinlerin eksikliği.

Hücrel kobalamin kullanım defektleri:

Adenosil kobalamin sentezindeki bozukluklar (CblA ve CblB hastalığı).

Metilkobalamin sentezindeki bozukluklar (CblE ve CblG hastalığı).

Her iki kofaktörün sentezinde bozukluklar (CblC, CblD ve CblF hastalığı).

2.3.8. B₁₂ Vitamini Eksikliğinin Bulguları

Çocuklarda B₁₂ vitamini eksikliği halsizlik, yorgunluk, stomatit, gelişme geriliği veya irritabilite gibi spesifik olmayan klinik bulgular ile ortaya çıkar. En fazla etkilenen dokular, hızlı proliferasyon olan hematolojik ve intestinal sistemlerdir. Ayrıca nörolojik semptomlar da sık görülür (105).

Hematolojik bulgular: Genellikle nötropeni ve trombositopeninin eşlik ettiği şiddetli makrositik anemi oluşur. Ortalama eritrosit hacmi (OEH=MCV) ve ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) artmıştır, periferik yaymada hipersegmente nötrofiller ve oval makrositler mevcut olup, kemik iliği hiperselülerdir. Aneminin başlangıcı gizli ve yavaştır. Çoğunlukla halsizlik, zayıflama ve iştahsızlık dışında asemptomatiktirler. Anemiye bağlı kalp yetmezliği ortaya çıkabilir (105).

Gastrointestinal bulgular: Bazı hastalarda anemi ve nörolojik semptomlar oldukça hafiftir ve ana semptomlar gastrointestinal bulgulardır. Bu semptomlar iştahsızlık (%14-65), hafif kilo kaybı (%5-10), bulantı, kabızlık, periyodik ishal (%7-50), glossit ve pamukçukdan oluşur. Değişik yayınlarda pernisiyöz anemili hastaların yaklaşık %50'sinde kırmızı, ağırlı anormal dil olduğu ve anemi olmasa da bu semptomların oluşabildiği bildirilmiştir .

Nörolojik bulgular: Sinir sistemi tutulumu derecesi ile aneminin şiddeti arasında bir ilişki yoktur. Anemi olmadan kobalamin eksikliği tespit edilen hastaların %25'inden daha fazlasında nörolojik bulgular saptanmıştır (105). Nörolojik semptom ve bulguların ana nedeni sinir hücrelerindeki ilerleyici demiyelinizasyondur (9). Demiyelinizasyon aksonal dejenerasyona sekonder olabilir. Daha sonra, piramidal yol bulguları gözlemlenir. Aynı zamanda serebral semptomlar ve optik sinir dejenerasyonu oluşur (105). Süt çocuklarında diffüz serebral atrofi görülebilir. Beyinde miyelinizasyonun en hızlı olduğu dönem son trimester ve yaşamın ilk bir yılıdır. Bu dönem aynı zamanda beyin volüm ve ağırlığının hızlı artma zamanıdır. İnfantil B₁₂ vitamini eksikliği, glial hücrelerin çoğalmasında azalma ve olağan olmayan uzun zincirli yağ asitlerinin artmasına bağlı olarak miyelin sentez ve bütünlüğünün bozulması ile sonuçlanır. Sonuçta süt çocuklarında B₁₂ vitamini eksikliğinin sinir sistemindeki patolojik değişkenleri olan demiyelinizasyon, aksonal dejenerasyon ve nöronal ölüm sırasıyla gerçekleşerek sinir fonksiyonlarının bozulmasına yol açar. Bu durum letarjiye, kooperasyon bozukluğuna, vibrasyon ve pozisyon duyu bozukluğuna, mental ve motor gelişme geriliğine, bas tutma, gülümseme, konuşma, oturma ve yürüme gibi kazanılmış

mental ve motor fonksiyonların kaybına, konvülsiyona ve ileri dönemde komaya neden olur. Hastaların çoğunda serum kobalamin düzeyi düşüktür. Buna rağmen anemisi olmayan ve temel nörolojik bulguları olan hastalar normal sınırlarda serum kobalamin seviyesine sahip olabilirler. Bu nedenle nörolojik problemleri olan hastalarda kobalamin eksikliğinin tanısı sadece serum kobalamin seviyesi ile değil aynı zamanda dokudaki kobalamin seviyesini yansıtan ve daha spesifik olan serum homosistein ve metilmalonik asit düzeylerine bakılarak konulmalıdır. Eğer B12 vitamini eksikliği tedavi edilmez ise nörolojik hastalık ilerleyicidir ve kliniğinin şiddeti semptomların süresi ile doğrudan ilişkilidir. Metionin yetersizliği sonucu nörolojik semptomların oluştuğu düşünülmektedir. Metionin desteği yapılıncaya hastaların bir kısmında nörolojik bulguların düzeldiği görülmüştür (105).

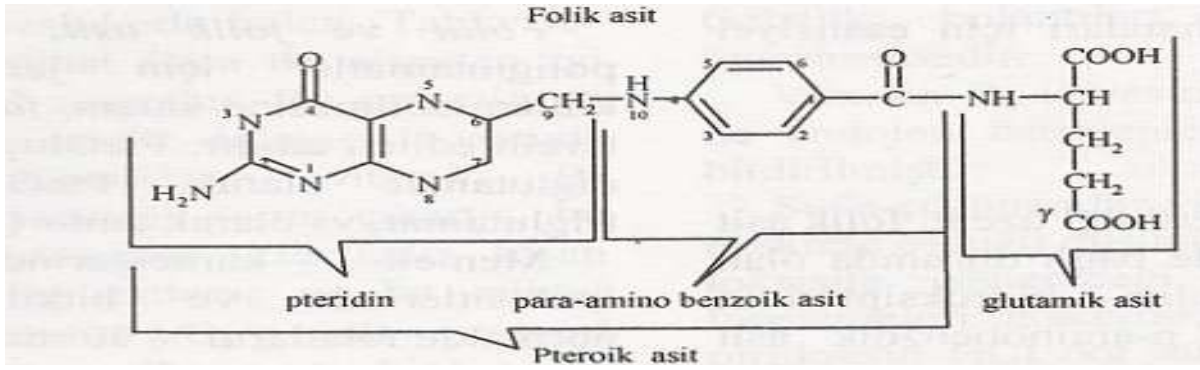
2.3.9. B₁₂ Vitamini Eksikliğinin Tedavisi

Şiddetli anemisi olan çocuklarda kalp yetmezliği bulunabileceğinden, hasta öncelikle stabilize edilmelidir. Tedaviye genellikle 72 saat içinde hematolojik cevap alındığından, eritrosit transfüzyonu (5-10 mL/kg, yavaş şekilde) sadece anemi çok ağır olduğunda, ya da çocuk ağır hasta olduğunda kullanılır. Hızlı ve fazla miktarda transfüzyon kardiyak yetersizliğe sebep olabilir veya mevcut yetmezliği kötüleştirir. (9,105). Acil şartlarda yüksek dozda B₁₂ vitamini verilmesi gereksiz olup bazen yaşamı tehdit eden yan etkilere yol açabilir. Siyanokobalamin 10 µg/gün dozunda iki gün verilmesi artmış serum LDH ve demir seviyelerinin normale dönmesi ve tedavinin başlangıcından 5-7 gün sonra retikülosit sayısını maksimum seviyeye ulaştırmak için yeterlidir. Çocuklarda B₁₂ vitamini eksikliğinin tedavi şekli çok iyi belirlenmemiştir. Kliniğimizde uygulanan tedavi şekli; ilk iki - üç gün, 10 µg/gün Siyanokobalamin, SC veya İM önerilir. Sonra 1-2 gün 100 µg/gün verilir, ardından 1000 µg/gün dozunda 2-7 gün ara ile en az 5 doz daha verilerek kobalamin depoları doldurulur.

2.4. Folik Asit

2.4.1. Folik Asit Yapısı

Folik asitin yapısında, pteridin halkası, p-amino benzoik asit (PABA), α- glutamik asit ve tek karbonlu gruplar (formil, metil, metilen gibi) bulunur (13). İnsanlar PABA'yi sentez edemezler veya ilk glutamik asiti yapıya ekleyemezler.



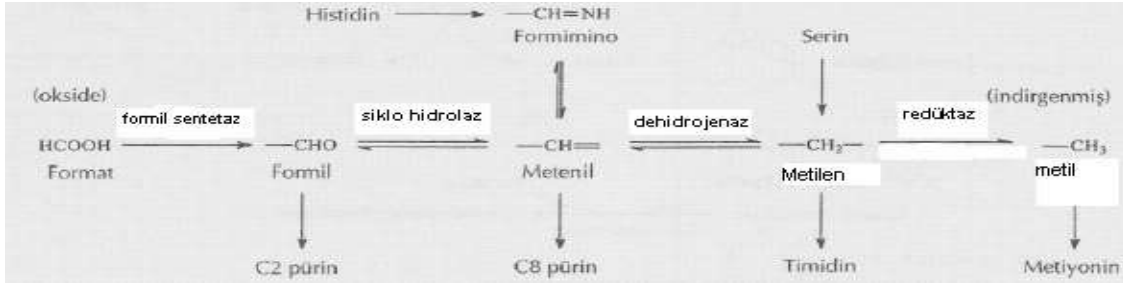
Şekil 11. Folik asidin yapısı (115)

Metabolik reaksiyonlara katılabilmesi için poliglutamit formundaki folatın, DHF ve THF formlarından birisine indirgenmesi gerekir (116-118). Sadece redükte formlar biyolojik olarak aktiftirler. İnsanlarda serum veya diğer vücut sıvılarında çeşitli folik asit şekilleri bulunmasına karşın başlıca bulunan form N5-metil THF'tir.

2.4.2. Folik Asidin Diyet Kaynakları ve Emilimi

İnsanlar folatı sentez etme yeteneğine sahip değildir. Bu yüzden gereksinimlerini çeşitli diyetlerden karşılamak zorundadırlar. Folattan zengin diyet kaynakları arasında; maya özü, karaciğer, böbrek ve diğer sakatatlar, yeşil yapraklı sebzeler ve turuncgiller bulunmaktadır. Bununla beraber daha az oranlarda olsa da ekmek, patates ve süt ürünlerinde de bulunması nedeni ile bu gıda maddeleri de folat ihtiyacını karşılamaya katkıda bulunurlar (116, 118). Gıdalarla yeterli miktarda folik asit alınabilmesi için diyetin içeriği ve hazırlanma şekli önemlidir. Gıdalarla alınan folik asitin kaynatma ve pişirme esnasında vitamin özelliğinin % 50-90'ı kaybolmaktadır (17, 119, 120). Ayrıca pişirme esnasında fazla miktarda su kullanılması da folatın yıkılmasına neden olur (119). 5-metil THF güneş ışığında asit ortamda olduğundan daha az stabildir (115). Folatın intestinal emilim mekanizması tam anlamıyla anlaşılmış değildir. Besin folatlarının, enterositlerin fırçamsı membranlarından emilimi transmembran pH gradyentine bağlı anyon değişim mekanizması ile gerçekleşen bir aktif taşıma olayıdır. Bu mekanizma doyurulabilir bir mekanizmadır (13, 118). Folat intraluminal pH'da anyonik yapıdadır ve hidroksil anyonu ile yer değiştirir (118). Emilim jejunumun her yerinde olmakla birlikte en etkili şekilde jejunumun proksimal kısmında gerçekleşmektedir (118). Günlük alınması gereken folat miktarı erişkin bayan ve erkekte yaklaşık 400 µg/gün, çocuklar için 150-200 µg/gün, hamile bayanlarda ihtiyacın artması ile birlikte 600 µg/gün ve emziren annelerde ise 500 µg/güne kadar alınması gerekmektedir. Beslenmesi normal bir kişi, günde yaklaşık 5-40 µg arasında idrarla vitamini atar. Erişkin bir erkekte total vücut düzeyi 5-10 mg kadardır (13). Vitaminin biyolojik yarılanma ömrü 100 gündür, günlük doku dönüşümü ise 37.5 µg kadardır (13). Folatın emilimindeki bir bozulma

Flavin adenin dinukleotid (FADH₂) ve nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADPH) gibi koenzimlerin yer aldığı çeşitli elektron transferi reaksiyonlarında görev yapan folik asit türleri birbirine dönüşebilmektedir. N5-N10 metilen ile N10 formil şekilleri arasında tepkime geri dönebilir olmasına karşın, metilen'in metil'e ve serbest THF'nın formil THF reaksiyonları geri dönüşümsüzdür. N5 metilTHF'in serbest THF dönüşümü için kobalamine gerek duyulur.

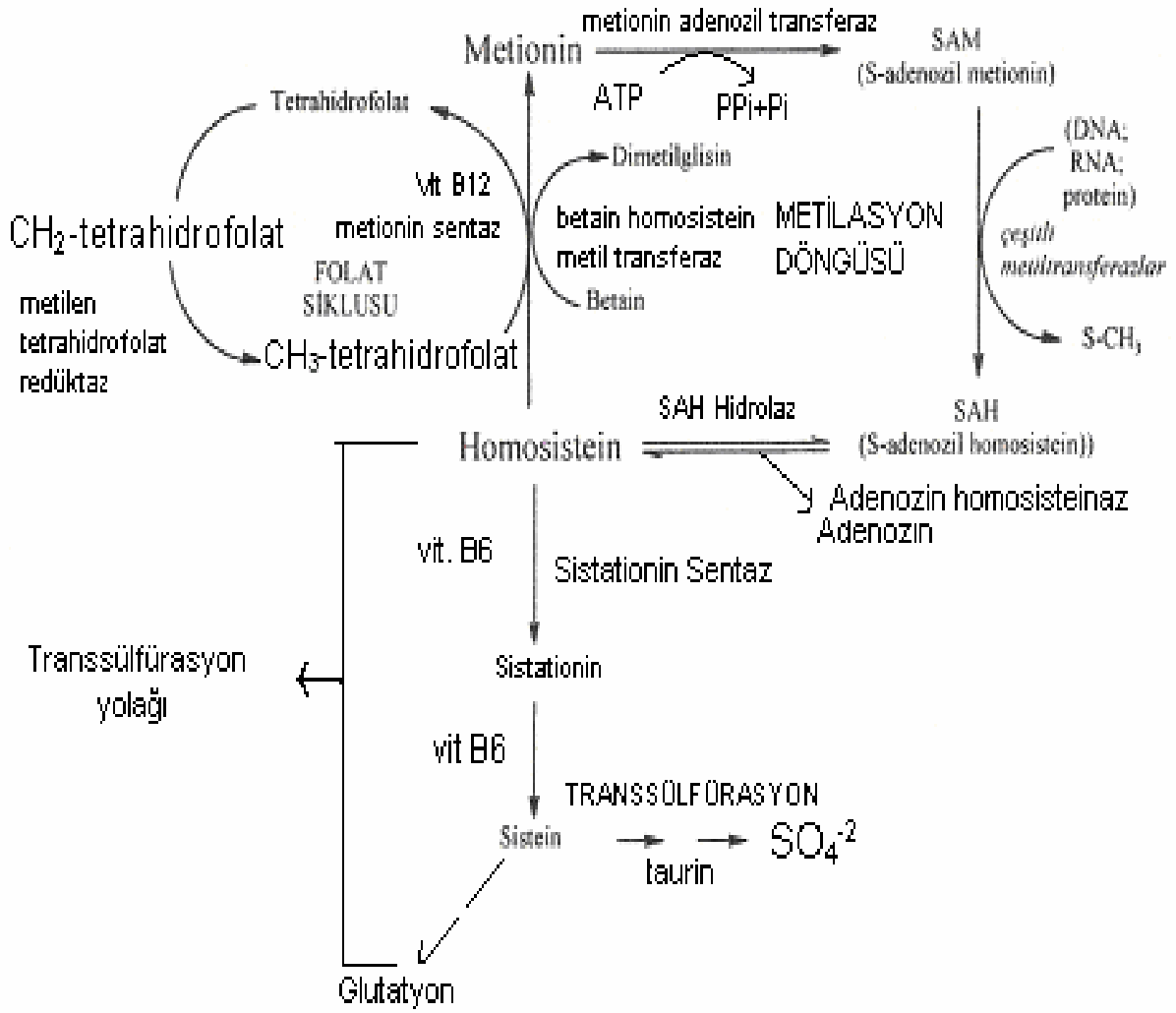


Şekil 13. Folat formlarının metabolizması ve birbirlerine çevrilmesi (6).

Folik asit birçok metabolik reaksiyonda hayati rol oynar. Metiyonin sentezi, timidilat sentezi, serinin glisine çevrilmesinde, histidin katabolizmasında ve pürin sentezi gibi beş önemli tepkimede işlev görürler (13).

Metiyonin Sentezi

Karaciğerde depolanan N5-metil THF, B12 vitaminine bağlı metiyonin sentetaz enzimiyle THF'a dönüşür. Reaksiyon sırasında metil grubu homosistein'e transfer edilerek metiyonin oluşur (122). Metiyonin, ATP ile aktive edilerek guanidinoasetat, nukleik asit, nörotransmitter, fosfolipid ve hormonlar gibi metil alıcıları için primer metil kaynağı olan SAM'i oluşturur. Hücrede SAM konsantrasyonu azalırsa N5-metil THF'ın sentezi artarken, sistatyonin sentezi de süprese olur. Metiyonin sentetazın veya metilen THF redüktazın defekti sonucu homosistein metiyonine çevrilemez, homosistinüri gelişir. MTHFR, folat metabolizmasında önemli bir enzimdir ve 656 aminoasitten oluşur. MTHFR enzimi, homosisteinin remetilasyon döngüsünde (homosistein transsülfürasyon ve remetilasyon yollarını kullanarak metabolize olur) görev yapar (123). MTHFR enziminin eksikliği durumunda klinik semptomların geniş bir dağılım gösterdiği anlaşılmaktadır. Hiperhomosisteinemi ve homosisteinürinin ortaya çıktığı ciddi MTHFR eksikliğinde, periferik nöropati, gelişme geriliği, hipotoni, inme, tromboz gibi klinik özellikler görülür (123).



Şekil 14. Metiyonin Sentezi (114).

2.4.4. Folik Asit Eksiklik Nedenleri

Amerikan Gıda ve İlaç Derneği'nin talimatı ile 1988'den bu yana tüm zenginleştirilmiş tahıl ürünlerine folik asit eklenmekte olup buna bağlı olarak folik asit eksikliği insidansı belirgin olarak azalmıştır (113). Folik asit eksikliğine, kobalamin eksikliğinden daha fazla bir oranla yanlış beslenme neden olmaktadır. Gastrointestinal sistem bozuklukları benzerdir, ancak pernisiyöz anemiye göre daha yaygın ve ciddi olabilir. İshal sık görülür, glossit bulunabilir. Ancak kobalamin eksikliğinden farklı olarak nörolojik bozukluk oluşmamaktadır.

2.4.5. Folik Asit Eksikliğinin Laboratuvar ve Klinik Bulguları

Folat eksikliğinin majör klinik semptomu megaloblastik anemidir (124). Folat veya kobalamin eksikliğine bağlı gelişen hematolojik değişiklikler birbirinden ayırt edilemezler (119). Megaloblastik anemide oluş sırasına göre gelişen biyokimyasal bulgular şunlardır: İlk olarak

düşük bir serum folatı gözlenir. Nötrofillerin hipersegmentasyonu ve idrarda FİGLU miktarında artış, eritrosit içinde folat seviyesinde azalma, makroovalositler, megaloblastik kemik iliği ve en sonunda anemi gelişir. Serum folat düzeyleri folat eksikliğinin erken bir belirteci olmasına rağmen sıkça normal doku depolarına rağmen düşük görülebilmektedir. Vitamin B12 bağımlı basamak sonrasında folat depolanması gerçekleştiği için hem B12 hem de folat eksikliğinde eritrosit folatında düşüklük görülür. Eritrosit folat seviyeleri folat eksikliği için en iyi laboratuvar indeksi olarak kabul edilir. Hem eritrosit folatı hem de serum folatının tetkiklerde birlikte istenmesinin sebebi eritrosit folatının depolardaki seviyeyi, serum folatının ise dolaşımdaki miktarı daha iyi göstermesindedir. Serumda ve idrarda homosistein seviyelerinin yükselmesi folat eksikliğinde meydana gelir. Genellikle serbest ve proteine bağlı formların hepsinin toplamını veren total homosistein seviyeleri ölçülür (119). Ancak bu bulgu B12 vitamini eksikliğinden ayırım için yeterli değildir. Ayrıca idrarda FİGLU atılımı da B12 vitamini eksikliğinde de artabileceğinden spesifik olmayan bir testtir. Buna karşılık deoksiüridin süpresyon testi metil THF ile düzeliyor ise hastada folat eksikliğinden söz edilebilir (117).

2.4.6. Folik Asit Eksikliğinin Tedavisi

Kobalamin eksikliğinde olduğu gibi folat eksikliğinin tedavisi de yerine koyma tedavisidir (120). Folat eksikliğinde fizyolojik dozlarda (200 mg/gün) folik asit verilmesi bile hematolojik yanıt oluşturmaya yeterlidir (117). Önerilen şekli ile tedavide uygulanan doz 1 mg/gün şeklindedir. Malabsorbsiyonlu olgularda bile bu dozun oral verilmesi ile sonuç alınabilmektedir (117). Parenteral olarak folat verilmesi nadiren gerekir. 2-3 haftalık tedavi ile depolar dolabilir. Ancak eğer gereksinim devam ediyor veya eksikliğe neden olan patoloji (hemolitik anemi, malabsorbsiyon, kronik malnutrisyon) sürekli ise idame tedaviye gerek vardır. İdame dozu olarak 0.25-0.50 mg/gün yeterlidir. Ayrıca hastalara yeterli miktarlarda folat içeren uygun diyet almaları önerilir. Gebelere ise 1 mg/gün dozunda folat verilmelidir. Gebelerde folik asit eksikliğine ek olarak kobalamin eksikliği de varsa bu durumda üç ay ara ile 1 mg kobalaminin de tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Folik asit tedavisine hematolojik yanıt kobalamin eksikliğindeki gibidir (117, 120).

2.4.7. B12 ve Folat düzeyinin Atopi, Astım ve Akciğer fonksiyonları ile ilişkisi

Astım ve allerjik hastalıklarda son birkaç dekatta görülen yüksek artışın batı tipi yaşam tarzı ile bağlantılı olduğu ileri sürülmektedir (17). Son yıllarda beslenmenin astım ve atopiye etkisi büyük ilgi görmektedir. Mikrobesein alımındaki değişikliklerin önemli bir faktör olabileceği düşünülmektedir (17, 18). İmmün sistem fonksiyonlarının normal olması için vitaminler ve

eser elementlerin yeterli miktarda alımı gerekmektedir. Mikrobesein eksikliği doğumsal T-hücre aracılı immün yanıtın, antikor yanıtının ve dengeli konak yanıtının bozulmasına yol açar (19-22). Bu enfeksiyonlara duyarlılığı arttırarak morbidite ve mortaliteyi arttırır. Enfeksiyonlar metabolik yolları değiştirerek mikrobesein eksikliğini ağırlaştırır (23-27). Yetersiz mikrobesein alımı beslenme bozukluğu olanlarda, aktif-pasif sigara içicilerinde, kronik alkol bağımlılarında, gebelik dönemlerinde ve yaşlılarda görülür. Yeterli Folat, B12, C vitamini, E vitamini, Selenyum, Çinko, Bakır ve Demir Th1 sitokin aracılı immün yanıtı destekler. Bu mikrobeseinlerin eklenmesi Th2 aracılı immün yanıtı, proinflatuar Th1 sitokin aracılı immün yanıtıya değiştirir. Genel olarak vitamin ve minerallerin yetersiz alımı ve düzeyi immünitenin baskılanmasına yol açar, enfeksiyonları ve malnutrisyonu ağırlaştırır (124). Epigenetik olarak Folat metabolizması DNA metilasyonunu ciddi bir şekilde etkiler. Atopi ile ilişkili olan Th2'de polarizasyon gelişmesi DNA metilasyonu ile Th farklılaşmasıyla sonuçlanabilir (28). Folik asit T-lenfosit fonksiyonları ve T-lenfositlerin timusta maturasyonu için çok önemlidir. Folat eksikliği T-lenfosit yanıtını azaltarak lökositlerin öldürücü enfeksiyonlara karşı üretimini ve cevabını bozar (29-31). Bu immün sistemin enfeksiyonlara karşı direncini düşürür. Journal of Proteome Research dergisinde yayınlanan bir çalışmada düşük plazma folat düzeyi olduğunda immün sistemle ilgili proteinlerin de düşük olduğu görülmüştür. 12 hafta süreyle günde 1,2 mg folik asit tedavisi verilince immün sistemle ilgili proteinlerin düzeyi artmıştır. Johns Hopkins Çocuk Merkezi'ndeki 2-85 yaş arasında 8000 kişide yüksek folat düzeyleri olan hastalarda daha az allerji ve astım rapor edilmiştir (125-127). Folat eksikliği gelişmiş hücreseil immün sistem aktivasyonu ile karakterize (allerjik olmayan Th1 yanıtı) çeşitli bozukluklarla ilişkilidir. Folat düzeyinin atopik hastalıklarla ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir (Allerjik TH2 tipi immün yanıt). Atopi ve markerlarının bozulmuş folat metabolizması ile ilişkisini bulmak için MTHFR(C677T) genotipi, plazma total homosistein, metioninin, Folat, B12, B6, B2 vitaminlerinin diyet ile alımı incelenmiştir (128-131). 1999-2001 yılları arasında Kopenag ve Danimarka'da toplum temelli kesitsel çalışmada 30-60 yaş arasında sağlıklı 1671 sağlıklı erkek- kadın incelenmiş. Atopi prevalansı MTHFR(C677T) genotipi ile ilişkili bulunmuştur (32-34). Ayrıca gen-diyet etkileşimi belirlenmiştir. Total homosistein düzeyinin atopi ile ilişkisi bulunmamıştır. Sonuçlar bozulmuş folat metabolizmasının atopi gelişimine etkili olabileceğini düşündürmektedir (35-37). Danimarka'da yetersiz folat alımı ve düşük folat seviyesi gösterilmiştir. Folat eksikliğinin hücre aracılı cevabı değiştirerek dolaşımdaki CD8+ T lenfosit oranını azalttığı ve böylece enfeksiyonlara yatkınlığı arttırdığı bilinmektedir. Buna ek olarak folat eksikliğinin atopi gelişimi ile ilişkisi araştırılmıştır (38-40). Folat eksikliğinin

remetilasyon döngüsünü inhibe ederek Th1/Th2 dengesinin değişimine sebep olduğu gösterilmiştir. Diğer yandan da folat ile zenginleştirilmiş beslenmede farelerde allerjik yanıtın ve akciğer enfeksiyonun arttığı gösterilmiştir. B12 ve folat homosisteinin metionine remetilasyonunda kofaktör olarak gereklidir. Metilen tetrahidrofolat redüktaz(MTHFR) genindeki (C677T) fonksiyonel polimorfizm enzimatik aktivitenin azalmasına ve folat metabolizmasının değişimine yol açar (132-137). MTHFR-C677T genindeki polimorfizm azalmış serum folat ve B12 düzeyi ile ilişkilidir. Daha önce Danimarkalı yetişkinlerde atopi yaygınlığı ile MTHFR-C677T polimorfizmi arasında pozitif ilişki rapor edilmiştir. Bu bozulmuş folat metabolizması ile allerjik sensitizasyon arasında bağlantı olduğunu düşündürür. Bu bulgular yakın zamanda yapılan çalışma ile düşük serum folat düzeyinin atopi, yüksek total IGE düzeyi ve hışıltı ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Bununla birlikte Granell ve arkadaşları büyük britanyada doğan çocukların ve annelerinde yaptıkları bir kohort çalışmasında MTHFR-C677T polimorfizmi ve atopi, astım arasındaki ilişki ile ilgili kanıt bulunamamıştır. Bu çalışmada da Danimarkalı ergen ve erişkinlerdeki kohort çalışmasında MTHFR-C677T polimorfizmi ile atopik hastalık ve astım arasında kanıt bulunamamıştır (41, 42).

3. MATERYAL ve METOD

Çalışmaya Harran üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji, İmmünoloji ve Göğüs Hastalıkları Polikliniğine en az üç kez hışıltı geçirme öyküsü ile başvuran 0-3 yaş arasındaki 107 çocuk ile benzer yaş grubunda genel çocuk polikliniğine başvuran sağlıklı 96 çocuk alındı. Araştırmaya katılmayı kabul eden ailelere çocuğun özgeçmiş, soygeçmiş, beslenme öyküsü, sosyoekonomik durumu ile ilgili soruların yer aldığı anket uygulandı. Hastaların serum 25 OH D3, Folikasit, B12 düzeyleri ölçüldü. Hasta grubundaki çocuklarda yaygın görülen inhalan alerjenlere (Ev akarları, ağaçlar, otlar ve hayvan tüyleri gibi) karşı spesifik IgE, immünglobulin G, A, M ve E düzeyleri ölçüldü. Ter testi yapıldı. PA akciğer grafisi çekildi. Çalışma hışıltının sık görüldüğü Kasım-Mart ayları arasında yapıldı. Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulunun onayı alındı. Hasta yakınlarına çocuklarda görülen hışıltı ve çalışmanın içeriği hakkında bilgi verildi. Çalışmaya alınan her çocuk için yasal velilerinden “bilgilendirilmiş olur formu” alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- 0- 3 yaş arasında olması
- En az üç hışıltı atağının olması
- Büyüme ve gelişiminin yaşına uygun olması
- Çalışmaya alındığı sırada ya da dört hafta öncesinde sistemik steroid almaması
- Semptomsuz dönemlerinde yakınmalarının olmaması
- Hışıltıyı açıklayacak başka bir hastalığının olmaması
- Enfeksiyonla tetiklenen hışıltı ataklarının olması

Çalışmadan dışlanma kriterler:

- Prematüre doğum (37 hafta altı) öyküsü olması
- Büyüme ve gelişme geriliği olması
- Yoğun bakıma yatış gerektiren ağır hışıltı atağı olması
- Kistik fibrozis, BPD, tüberküloz, konjenital malformasyonlar, yabancı cisim aspirasyonu, immün yetmezlik, konjenital kalp hastalığı olması
- Raşitizme ait herhangi bir klinik bulgunun olması

- Antikonvulzan ilaç kullanımının olması

Hasta grubunda ayrıntılı öykü alınarak yakınmalarının ne zaman başladığı, kaçınıcı hışıltı atağı olduğu, hışıltı açısından risk faktörlerinin varlığı ve D vitamini desteği ayrıntılı olarak değerlendirildi. Vitamin D'yi düzenli kullanmayı öğrenmek açısından 9-12 aya kadar günde 3 damla D vitamini vermek düzenli kullanmak olarak yorumlandı. Annenin düzensiz kullanma ifadesi düzensiz D vitamini kullanımı olarak kabul edildi. Ayrıca annenin giyim tarzı sorgulanarak başın örtülü olması ve uzun kollu giysi giymesi kapalı giyim tarzı olarak değerlendirildi. Çalışmaya alındığı sırada 107 hasta grubundan periferik kan alınarak Spesifik IgE, total IgE ile serum 25 OH D3, Folikasit, B12 düzeyleri ölçüldü. Rutin poliklinik kontrolüne getirilen çocuklarda daha önce hışıltı atağı, ebeveynde ve çocukta atopik hastalık olup olmadığı sorgulandı. Atopik hastalık öyküsü ve hışıltısı olmayan, büyüme ve gelişmesi yaşına uygun, benzer sosyal yapıda olan 96 sağlam çocuk kontrol grubu olarak alındı. Bu çocuklarda periferik kan alınarak serum 25 OH D3, Folikasit, B12 bakıldı. Biyokimya tüplerine alınan serum örneklerinde serum 25 OH D3, Folikasit, B12 düzeyi ölçümü Roche Diagnostic Modular Analytics E170 cihazında, ECLIA (Elektrokemilüminesans immünolojik test) yöntemi ile yapıldı. Serum 25 (OH)D düzeyi ≤ 10 ng/ml ciddi vitamin D eksikliği, 10-25 ng/ml vitamin D eksikliği, 25-80 ng/ml optimal vitamin D düzeyi, ≥ 80 ng/ml vitamin D toksisitesi ihtimali olarak kabul edildi. Serum B₁₂ vitamin seviyesinin 200 pg/ml'nin altında olması eksiklik olarak kabul edildi. Serum Folat vitamin seviyesinin >5.38 ng/ml olması normal değer olarak kabul edildi (152).

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen veriler Windows SPSS 11.5 bilgisayar programında analiz edildi. Değerler "Ortalama \pm standart sapma (SD)" olarak verildi. Değerlendirme sonucunda kategorik veriler, Pearson's ki-kare ve Fisher's uygunluk testi ile karşılaştırıldı. Verilerin dağılımına göre gruplar arası karşılaştırmalarda parametrik veriler Student t-testi ile nonparametrik veriler Mann Whitney-U testi ile değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 107 hışıltılı çocuk hastasının 72'si (%67,2) erkek, 35'i (%32,8) kız olup, ortalama yaşları $23,36 \pm 6,57$ ay idi. Erkek/kız oranı 2 /1 olarak bulundu. Ellibeş'i (%57,2) erkek, 41'i (%42,8) kız toplam 96 çocuk kontrol grubunu oluşturdu. E/K oranı 1,3 /1 olarak bulundu. Hışıltılı çocuklar ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 7). Hasta gurubunun 34'ünde (%31,7), kontrol grubunun 30'unda (%45) akrabalık mevcuttu. Doksanaltı (% 89,7) hastanın annesi kapalı giyiniyordu. Onüç'ünde (%12,1) atopi vardı (Tablo 8).

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

| | Kontrol (n=96) | Hasta (n=107) | p |
|-----------------------|---------------------------|--------------------------|----------|
| Yaş (Ay) | 23,31 ± 7,75 | 23,36 ± 6,57 | 0,967 |
| Cinsiyet (E/K) | 55/41 | 72/35 | 0,142 |
| Kilo (Kg) | 11,65 ± 2,06 | 12,17 ± 1,54 | 0,565 |
| Boy (cm) | 81,65 ± 4,06 | 83,80 ± 5,87 | 0,619 |

* Değerler ortalama±SS olarak verilmiştir.

Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunun risk faktörlerinin karşılaştırılması

| | Kontrol (n=96) | Hasta (n=107) | p |
|--------------------------------------|---------------------------|--------------------------|----------|
| Gelişim (NG/GG) | 87/9 | 96/11 | 0,829 |
| Giyim tarzı (Açık/Kapalı) | 6/90 | 11/96 | 0,301 |
| Sigara (Var/Yok) | 30/66 | 39/68 | 0,435 |
| Atopi (Var/Yok) | 10/86 | 13/94 | 0,697 |
| Akrabalık (Var/Yok) | 30/66 | 34/73 | 0,936 |

** NG: Normal gelişim, GG: Gelişme geriliği

Hasta grubunun ortalama 25 OH D3 düzeyi $26,64 \pm 11,01$ idi. Kontrol grubunun ortalama 25 OH D3 düzeyi $33,99 \pm 9,27$ idi. İki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0.001$) (Şekil 15). İki grup arasında B12 ve folat için anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 9) (Şekil 16,17). (B12 için $p = 0,438$ Folat için $p = 0,395$ idi.)

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunda 25 OH D3, B12 ve Folat'ın ortalama düzeyleri

| | Kontrol (n=96) | Hasta (n=107) | p |
|-------------------------|---------------------------|--------------------------|----------|
| 25 OH D3 (ng/mL) | 33,99 ± 9,27 | 26,64 ± 11,01 | < 0.001 |
| B12 (pg/mL) | 399,01 ± 139,43 | 416,32 ± 136,05 | 0,438 |
| Folat((ng/mL) | 14,46 ± 4,99 | 15,02 ± 4,25 | 0,395 |

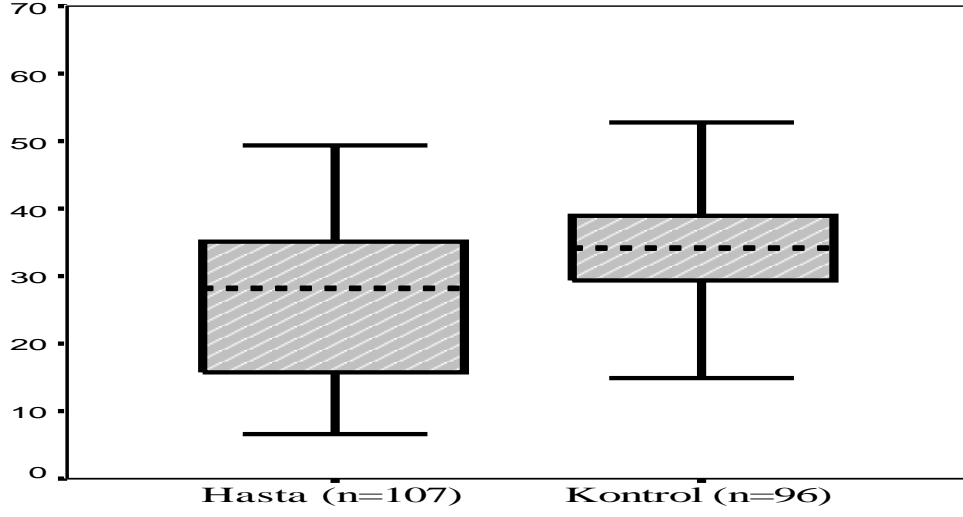
* Değerler ortalama±SS olarak verilmiştir.

Hasta grubunun 6'sında (%5,7) ciddi 25 OH D3 eksikliği mevcuttu. Otuzdokuzunda (%36,8) 25 OH D3 eksikliği vardı. Hasta ve kontrol grubunun serum 25 OH D3 düzeyleri Tablo 10'da görülmektedir. Hasta ve kontrol grubunun 25 OH D3 düzeylerinin ciddi eksiklik, eksiklik ve optimal düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu ($< 0,001$).

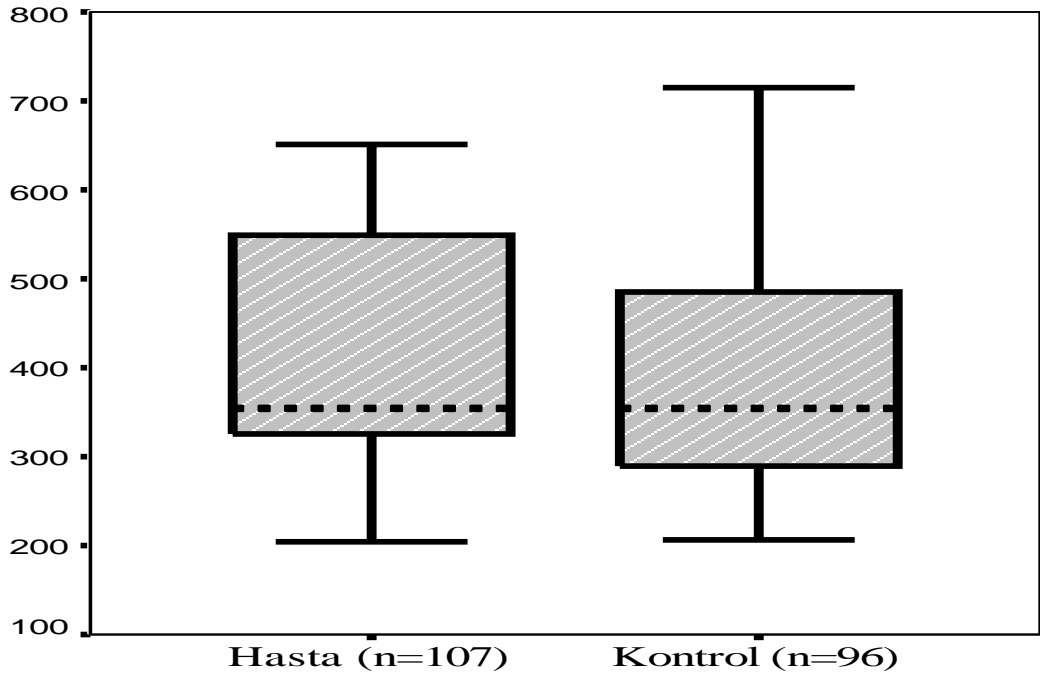
Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunda 25 OH D3' ün ciddi eksiklik, eksiklik ve optimal düzeylerinin karşılaştırılması

| | Hasta grubu N (%) | Kontrol grubu N (%) | <i>p</i> |
|-----------------------|--------------------------|----------------------------|-----------------|
| Ciddi Eksiklik | 6 (5,7) | 0 (0) | $< 0,001$ |
| Eksiklik | 39 (36,8) | 16 (16,7) | $< 0,001$ |
| Optimal | 61 (57,5) | 80 (83,3) | $< 0,001$ |

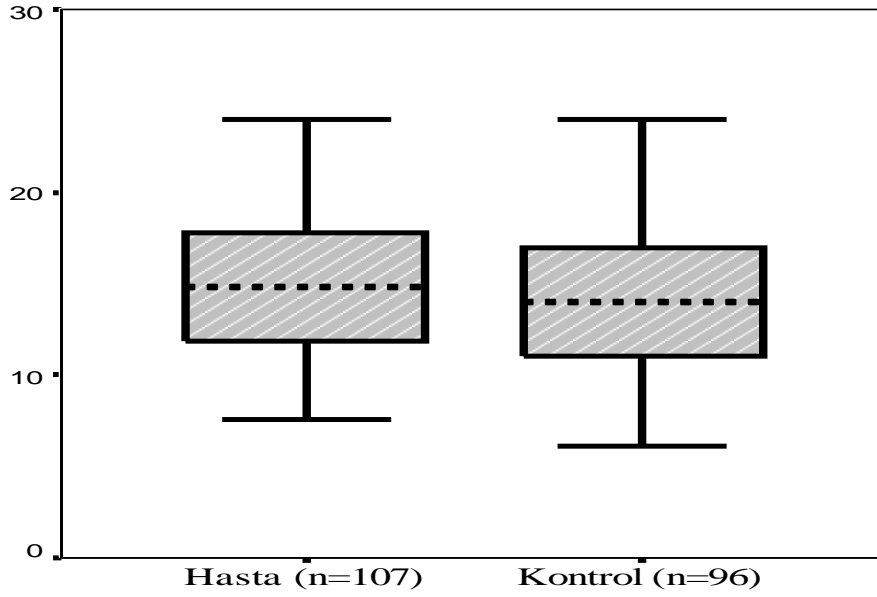
Şekil 15. Hasta ve kontrol grubunun serum 25 OH D3 düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 16. Hasta ve kontrol grubunun serum B12 düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 17. Hasta ve kontrol grubunun serum Folat düzeylerinin karşılaştırılması



Hasta grubunun serum 25 OH D3, B12 ve Folat düzeyleri ile total eozinofil sayısı ve serum IgE düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır. Tablo 11’de görülmektedir.

Tablo 11. Hasta grubunun serum 25 OH D3, B12 ve Folat düzeylerinin, total eozinofil sayısı ve serum IgE değeri ile korelasyonu

| | | EO | IGE | B12 | FOLAT |
|-----|---|------|-------|-------|----------|
| D3 | r | ,002 | -,097 | ,061 | ,261(**) |
| | p | ,989 | ,522 | ,453 | ,000 |
| EO | r | | ,050 | ,079 | -,126 |
| | p | | ,742 | ,664 | ,404 |
| IGE | r | | | -,184 | -,259 |
| | p | | | ,306 | ,082 |
| B12 | r | | | | ,086 |
| | p | | | | ,293 |

Hasta ve kontrol gruplarında Ca, P, ALP ve 25 OH D3 düzeyleri değerlendirildiğinde Ca, P ve ALP her iki grupta yaşa göre normal sınırlarda ve her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunun serum Ca, P, ALP ve 25 OH D3 düzeyleri

| | Kontrol (n=96) | Hasta (n=107) | p |
|-------------------------|---------------------------|--------------------------|----------|
| 25 OH D3 (ng/mL) | 33,99 ± 9,27 | 26,64 ± 11,01 | < 0.001 |
| Ca (pg/mL) | 10,5 ± 0,3 | 9,8 ± 0,3 | 0,08 |
| Fosfor (ng/mL) | 5,3± 0,2 | 5,5 ± 0,3 | 0,07 |
| ALP(IU/L) | 182 ± 40,5 | 188,5 ± 52,3 | 0,802 |

* Değerler ortalama±SS olarak verilmiştir.

Hasta ve kontrol grupları arasında beslenme şekli, vitamin D'nin düzenli veya düzensiz kullanımı arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 13. Hasta ve kontrol gruplarının risk faktörlerinin karşılaştırılması

| | Kontrol (n=96) | Hasta (n=107) | p |
|-----------------------------|---------------------------|--------------------------|----------|
| Anne sütü alma süresi(ay) | 11,2 ± 5,9 | 10,2± 6,4 | 0,32 |
| Inek sütü başlamazamanı(ay) | 8,5 ±5,2 | 10,3 ± 4,2 | 0,21 |
| Ek gıda başlama zamanı(ay) | 5,1 ± 1 | 5,2 ± 1,1 | 0,89 |
| Vitamin D kullanımı | | | |
| Düzenli | 63(%67) | 64(%60) | 0,2 |
| Düzensiz | 33(%33) | 43(%40) | |

* Değerler ortalama±SS olarak verilmiştir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Son yıllarda astım ve atopi gelişiminde beslenmenin etkisine dikkat çekilmekte ve mikronutrientlerin diyetle alımındaki değişikliğin önemli bir faktör olabileceği ileri sürülmektedir (17, 18). Bunlar için vitamin D başta olma üzere B12 ve Folikasit eksikliğinin hem astım hem de tekrarlayan hışıltı atakları ile ilişkili olduğunu bildiren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (38, 39, 138). Fakat üçünü aynı anda değerlendiren bir çalışma bildiğimiz kadarı ile bulunmamaktadır. Çalışmamızda vitamin D, B12 ve Folikasit eksikliğinin tekrarlayan hışıltı atakları ile ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmamızda hışıltılı çocuklarda ortalama serum 25 OH D3 düzeyi $26,64 \pm 11,01$ ng/ml kontrol grubunda ise $33,99 \pm 9,27$ ng/ml bulundu. Hasta ve kontrol grubunda 25 OH D3 açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. Adana' da Durmaz ve arkadaşları da (151) hışıltılı çocuklarda yaptıkları çalışmada hasta grubunun 25 OH D3 düzeyini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptamışlardır.

Vitamin D ve allerjik hastalıklar konusunda yapılan çalışmalarda sonuçlar tartışmalıdır. Finlandiya Doğum Kohort çalışmasında ilk bir yaşta günde 2000 IU'den fazla Vitamin D kullanımının 31 yaşında allerjik rinit ve atopide artışa neden olduğu gösterilmiştir (83). Bu çalışmada annenin ve çocukların ilk bir yaşta ve daha sonraki dönemde serum Vitamin D düzeyleri belirsizdir. İngiltere Doğum Kohort çalışmasında ise maternal Vitamin D düzeyi 30 ng/mL'nin üzerinde olan annelerin çocuklarında dokuzuncu ayda egzama ve dokuzuncu yaşta astım tanısında artış saptanmıştır. Ancak bu çalışmada çocukların Vitamin D alımı ve düzeyleri hakkında bilgi yoktur (84). Camargo ve arkadaşları (85) tarafından yapılan bir başka çalışmada anneleri yüksek Vitamin D alan çocuklarda üç yaşta yineleyen hışıltı sıklığı daha düşük saptanmıştır. Bu sonuçlar allerji patogenezinde optimal Vitamin D düzeyleri için zamanlama, süre ve dozun önemli rol oynayabileceğini desteklemektedir. Vitamin D ile astım arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda araştırma vardır. Vitamin D-astım hipotezini araştıran deneysel modellerde eozinofilik inflamasyon oluşturulan mürinlere Vitamin D'nin eklenmesinin eozinofil göçünü ve IL-5 düzeyini azalttığı gösterilmiştir (8). Searing ve arkadaşları (86) tarafından yapılan bir başka çalışmada astımlı hastaların %47'sinde serum Vitamin D düzeyi yetersiz saptanmıştır. Vitamin D'nin immün sistem hücrelerinde sitokin salınımı üzerine de etkili olduğu gösterilmiştir. Tsoukas ve arkadaşlarının (73) yaptıkları bir çalışmada, pikomolar konsantrasyonda Vitamin D'nin IL-2 aktivitesini azalttığı ve mitojenle aktive edilen lenfositlerin proliferasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Mahon ve arkadaşları (5) aktif olan ve olmayan CD4+ T lenfositlerinin VDRs eksprese ettiklerini saptamışlardır.

Ayrıca 1-25(OH)₂vitD'nin Th1 ve Th2'nin proliferasyonunu, IFN- γ , IL-5, IL-2 üretimini azalttığı, IL-4 üretimini ise arttırdığı gösterilmiştir. Vitamin D'nin Th1 yanıtı suprese ederken, Th2 yanıtı arttırdığı ileri sürülmektedir. Vitamin D'nin Th2 yanıtına inhibitör rol oynadığını gösteren çalışmalar da vardır. Tüm bunlar vitamin D'nin solunum yolu virüsleri, bronşiolit ve tekrarlayan hışıltılı atakları üzerinde rol oynayabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda hışıltılı çocukların %36,8'inde vitamin D eksikliği olması vitamin D'nin antiviral savunmada rolü nedeniyle hışıltılı çocuklarda etkili olabileceğine işaret etmektedir..

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun 25 OH D₃ düzeylerinin ciddi eksiklik, eksiklik ve optimal düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu (p<0,001). Durmaz ve arkadaşlarının (151) yaptıkları çalışmada ise vitamin D eksikliği ve yetersizliği açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda ciddi eksikliğin hasta grubunda 6 olguda (%5,7) olması, kontrol grubunda ise olmaması (%0) vitamin D düzeyinin önemli olduğunu desteklemektedir. Çalışmamızda hastaları düzenli izleme olanağı olmadığı için vitamin D düzeyi ile hastalığın şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendiremedik.

Çalışmamızda hışıltılı çocuklar ile kontrol grubu arasında serum 25 OH D₃ düzeyini etkileyebilecek yaş, cinsiyet, kilo, boy ve giyim tarzı açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık saptamadık. Yukarıda bahsedilen Durmaz ve arkadaşları(151) tarafından yapılan çalışmada hışıltılı çocukların annelerinde kapalı giyim tarzının kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla olduğu bildirilmiştir. Adana gibi güneşli olan Şanlıurfa'da hasta ve kontrol grubu arasında giyim tarzı açısından anlamlı fark görülmemesinin nedeni güneşli havalarda annelerin açık veya daha ince giyim tarzı benimsemeleri ve diyetle yeterli vitamin D takviyesi almaları olabilir. Ayrıca istatistiksel olarak fark olmaması olgu sayısı ile ilişkili olabilir. Çünkü çalışmamızda kontrol ve hasta grubundaki toplam 203 olgudan 186 (%91,6) kapalı giyinen annenin 6 (%3,2)'sının çocuğunda ciddi vitamin D eksikliği görüldü. 17 (%8,4) kapalı giyinmeyen annenin çocuklarında ise ciddi vitamin D eksikliği görülmedi. Fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Daha yüksek olgu sayısı bize bu konuda daha sağlıklı fikir verebilir.

Epidemiyolojik çalışmalar vitamin D eksikliği prevalansının Kuzey Amerika ve Batı Avrupa başta olmak üzere tüm dünyada arttığını göstermektedir (137). Bazı ülkelerde besinlerin vitamin D ile güçlendirilmesi ve vitamin D içeren multivitaminler önerilmesine rağmen vitamin D eksikliği görülmektedir. Bunda yaşam tarzında olan değişiklikler suçlanmaktadır (138). Vitamin D'nin kaynağı güneş ışınları ve diyetdir. Kasım-Mart aylarında yetersiz ultraviyole ışınları olması, cilt kanserinden korunma amaçlı güneş kremlerinin kullanımı ve son yıllarda görülen yaşam tarzı değişiklikleri ile dışarıda daha az zaman geçirilmesi kültürel

nedenlerle kapalı giysiler giymek vitamin D eksikliğine neden olduğu ileri sürülmektedir (139,140).

Ülkemizde sağlıklı süt çocuklarında serum 25 OH D3 düzeyinin araştırıldığı bir çalışmada kapalı giyim tarzı olan annelerin bebeklerinin % 46'sının serum 25 OH D3 düzeyleri düşük bulunmuştur (92). Vitamin D'nin insanlardaki esas kaynağı güneş ışınları olup, UVB ışınlarının cilde ulaşmasını engelleyen herhangi bir faktör ciltteki vitamin D sentezini azaltmaktadır. Annenin kapalı giyim tarzı olması güneş ışığına maruziyeti azaltarak gebelik ve laktasyon dönemlerindeki vitamin D düzeyine etki etmektedir. Bizim çalışmamızda ise giyim tarzı açısından hasta ve kontrol gurunda D vitamin düzeyine etkisi açısından istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi.

Çalışmamızda iki grup arasında anne sütü ile beslenme süresi, ek gıda başlama zamanı, inek sütü başlama zamanı, çalışma sırasında beslenme şekli, vitamin D'nin düzenli veya düzensiz kullanımı, sigara maruziyeti arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Düzenli ve düzensiz vitamin D kullananlar arasında anlamlı fark görülmemesinin nedeni düzensiz D vitamini aldığı kabul edilen hastalara daha önce yüksek doz D vitamini verilmesi olabilir. Alternatif D vitamin kaynağı diyet ve multivitamin preparatlarıdır. D vitamininden zengin besinler balık yağı, yumurta sarısı, meyve suyu ve tahıl ürünleridir (142). Anne sütündeki D vitamin miktarı 20-25 IU/L olup son derece düşüktür ve günlük ihtiyacı karşılayamaz (138,143,144).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğünce 23 Mayıs 2005 tarihinde başlatılan “Bebeklerde D vitamini Yetersizliğinin Önlenmesi ve Kemik Sağlığının Geliştirilmesi Programına” göre sağlık kuruluşlarında D vitamin preparatları ücretsiz olarak verilmektedir. Buna göre 12 aylıktan küçük tüm bebeklere tespit edildikleri günden, yenidoğanlara ise ilk haftadan itibaren günde 400 IU bir yaşına kadar D vitamini desteği önerilmektedir.

Çoğu toplumda yetersiz vitamin D düzeyi durumunda sıklıkla rikets ve osteomalazi bulguları ortaya çıkmadan solunum yolu viral enfeksiyonları gibi diğer klinik bulgular olmaktadır (144). Bizim çalışmamızda da hastalarımızın fizik muayenelerinde rikets bulguları saptanmadı ve Ca, P, ALP değerleri yaşa göre normal olarak bulundu.

Çalışmamızda hışıltılı çocuklarda serum 25 OH D3 değerleri ile periferik kanda total eozinofil sayısı ve serum IgE düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Brehms ve ark. (145) tarafından yapılan çalışmada astımlı okul çocuklarında serum 25 OH D3 düzeyleri ile total IgE, eozinofil sayısı, hastanede yatış sıklığı ve havayolu artmış duyarlılığı arasında anlamlı negatif ilişki saptanmıştır. Erişkinlerde yapılan bir başka çalışmada ise artmış IgE düzeyi ile

hem düşük hem de yüksek serum 25 OH D3 düzeyleri arası ilişki gösterilmiştir (146). Bizim çalışmamızda herhangi bir ilişki saptanmamasının nedeni olarak hasta grubumuzun çoğunluğunun virüs ile tetiklenen hışıltı olması ve viral hışıltıda IgE ve eozinofil sayısının büyük ölçüde normal olması olarak düşünüldü.

Ülkemizde subklinik vitamin D yetersizliği yaygın olarak gözlenmekte ve yetersizliğinin yarattığı sonuçlar bebek ve çocuk sağlığını olumsuz etkilemektedir (147). Çalışmamızda hışıltılı çocuklarda ciddi vitamin D eksikliği % 5,7, vitamin D eksikliği % 36,8, kontrol grubunda ise ciddi eksiklik % 0, eksiklik ise %16,7 olarak saptanmıştır. Bizim bulgumuzda, ülkemizde çocukluk yaş grubunda vitamin D düzeylerinin genel olarak yetersiz olduğunu bildiren çalışmaları destekler yöndedir. Tedavi ile ulaşılması hedeflenen serum 25 OH D3 düzeyleri genel olarak 30-50 ng/ml olarak kabul edilmektedir (147-150). Vitamin D'nin artık sadece çocuklarda riketsi önlemek için gerekli bir vitamin değil, tüm yaş gruplarında genel sağlık ve iyilik hali için gerekli olduğu anlaşılmıştır. Bu nedenle tüm yaşam boyunca yeterli vitamin D desteğinin sağlanması gerektiği düşünülmektedir. Fakat standart doz olarak kabul edilen 400 Ü düzenli D vitamini alımının serum vitamin D düşüklüğünü engellemediği ileri sürülmektedir (149, 150). Çocuk ve erişkinlerde yeterli alımın ne olması gerektiği yeniden belirlenmelidir. Özellikle ılıman iklimlerde kış aylarında solar radyasyon azalması ile paralel tüm yaş gruplarında D vitamini seviyesi yetersiz düzeylere düşmektedir. Bu dönemlerde düşük D vitamini düzeyleri solunum yolu viral enfeksiyonlarında artışa neden olabilir. Bu dönemlerde en azından D vitamini düzeylerini yaz seviyelerine çıkaracak miktarda (800-1000 IU/gün) D vitamini takviyesi koruyucu veya tedavi edici rol oynayabilir (149, 150). Çocuklarda güneş ışınlarına maruz kalış süresi ve vitamin D desteği için uygun dozun ve sürenin ne olması gerektiği konusunda yeni rehberlere ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hasta grubunda ortalama B12 düzeyi $416,32 \pm 136,05$ pg/mL kontrol grubunda ise $399,01 \pm 139,43$ pg/mL olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,438$). Serum B12 düzeyi hasta grubunda 3 (%4), kontrol grubunda ise 7 (%9,7) çocukta düşük olarak saptandı ($p=0,28$). Hasta grubundaki ortalama folat düzeyi $15,02 \pm 4,25$ ng/mL kontrol grubunda ise $14,46 \pm 4,99$ ng/mL olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. İki grupta da folik asit düzeyi düşük olgu saptanmadı.

Epigenetik olarak Folat metabolizması DNA metilasyonunu ciddi bir şekilde etkiler. Atopi ile ilişkili olan Th2'de polarizasyon gelişmesi DNA metilasyonu ile Th farklılaşmasıyla sonuçlanabilir (28).

Folik asit T-lenfosit fonksiyonları ve T-lenfositlerin timusta maturasyonu için çok önemlidir. Folat eksikliği T-lenfosit yanıtını azaltarak lökositlerin öldürücü enfeksiyonlara karşı

üretimini ve cevabını bozar (29-31). Bu immün sistemin enfeksiyonlara karşı direncini düşürür.

Folat eksikliği gelişmiş hücrel immün sistem aktivasyonu ile karakterize, çeşitli bozukluklarla ilişkilidir. Folat düzeyinin atopik hastalıklarla ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir.

Çalışmalar bozulmuş folat metabolizmasının atopi gelişiminde, allerjik duyarlanmada ve hışıltı gelişiminde etkili olabileceğini düşündürmektedir (35-37).

Atopi ve markırlarının bozulmuş B12 metabolizması ile ilişkisini bulmak için MTHFR(C677T) genotipi, plazma total homosistein, metioninin , Folat, B12, B6, B2 vitaminlerinin diyet ile alımı çeşitli çalışmalarda incelenmiştir (128-131) . 1999-2001 yılları arasında Kopenag ve Danimarka'da toplum temelli kesitsel çalışmada 30-60 yaş arasında sağlıklı 1671 sağlıklı erkek- kadın incelenmiş ve atopi prevalansı MTHFR(C677T) genotipi ile ilişkili bulunmuştur (32-34). Ayrıca gen-diyet etkileşimi belirlenmiştir.

B12 homosisteinin metionine remetilasyonunda kofaktör olarak gereklidir. Metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) genindeki (C677T) fonksiyonel polimorfizm enzimatik aktivitenin azalmasına ve folat metabolizmasının değişimine yol açar (132-137). MTHFR-C677T genindeki polimorfizm azalmış serum B12 düzeyi ile ilişkilidir.

Genel olarak B12 ve Folikasidin astım ve tekrarlayan hışıltı üzerine etkisi konusunda çalışmalar da farklı sonuçlar bildirilmektedir (35, 132).

Sonuç olarak hışıltılı çocuklarda D vitamini alımının kontrol grubuna göre düşük olması ve serum vitamin D düzeyinin anlamlı derecede düşük saptanması tekrarlayan hışıltı ataklarının etyolojisinde rolü olabileceğine işaret etmektedir. Ayrıca Şanlıurfa gibi bol güneşli bir bölgede bu kadar çok sayıda vitamin D düzeyi düşüklüğü saptanması dikkat çekicidir. Bu bulgumuz güneşli bölgede de olsa çocuklarda D vitamini alımına daha fazla dikkat edilmesi ve gerekirse serum düzeyinin kontrol edilmesi gerektiğini göstermektedir. B12 ve Folikasit eksikliği ile tekrarlayan hışıltı atakları arasında ise ilişki saptanmadı. Yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmekte ve bu konuda kesin bir sonuca ulaşılamadığı görülmektedir. B12 ve folik asit konusunda daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

6- KAYNAKLAR

- 1- Wilson NM. The significance of early wheezing. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 522-9.
- 2- Türktaş, Selçuk ZT, Kalyoncu AF. Prevalance of asthma and wheezing in Turkish children. World asthma meeting. 9-13 december 1998 Barselona/ İspanya. *Eur Respir J* 1998 ; (Suppl 29): 52-3.
- 3- Weiss ST, Tager IB, Munoz A et al. The relationship of respiratory infections in early childhood to the occurrence of increased levels of bronchial responsiveness and atopy. *AmRev Respir Dis*, 1985;131:573-4.
- 4- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1678-88.
- 5- Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantorna MT. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem* 2003;89:922-33.
- 6- Dimeloe S, Nanzer A, Ryanna K, Hawrylowicz C. Regulatory T cells, inflammation and the allergic response- The role of glucocorticoids and Vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;120:86-95.
- 7- Wjst M. Introduction of oral vitamin D supplementation and the rise of the allergy pandemic. *Allergy, Asthma & Clin Immunol* 2009;5:8-9.
- 8- Litonjua AA. Childhood asthma may be a consequence of vitamin D deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:202-7.
- 9- Coskun T. B12 vitamini. *Katkı Pediatri Dergisi*, 2003. 25: 419-33.
- 10- Koç A, Kocyigit A, Soran M, Demir N, et all. High frequency of maternal vitamin B12 deficiency as an important cause of infantile vitamin B12 deficiency in sanliurfa province of Turkey. *Eur J Nutr*, 2006; 291-7.
- 11- Koç A, Koçyiğit A, Ulukanlıgil M, Demir N. Şanlıurfa yöresinde 9-12 yaş grubu çocuklarda B12 vitamini ve folik asit eksikliği sıklığı ile bağırsak solucanlarıyla ilişkisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005; 48: 308-15.
- 12- Watkins D, Whiteheat VM, Rosenblatt DS. Megaloblastic anemia. In: Orkin SH, Fisher DE, Look AT, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG (eds). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood* (7th ed). Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009: 467-521.
- 13- Aksoy A. *Beslenme Biyokimyası*, 1. Baskı, Ankara: Hatipoğlu Basım ve Yayım, 2000: 315-462.

- 14- Onat T. Vitaminler. Çeviri Editörü: Aslan D. Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler. Beşinci Baskıdan Çeviri. Ankara: Palme Yayıncılık, 2005: 543-567. (45. Lucock M. Folic acid: Nutritional Biochemistry, Molecular Biology, and Role In Disease Processes. *Mol Genet Metab* 2000; 71(1-2): 121-38.
- 15- Miller SM Vitamins. In: Bishop ML, Duben-Engelkirk JL, Fody EP. *Clinical Chemistry Principles, Procedures, Correlations*. 3th Ed. Philadelphia: Lippincott. 1996:581-635.
- 16- Dikmen M. Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) Enziminin Moleküler Biyolojisi ve Hastalıklarla İlişkisi. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2004; 5: 9-16.
- 17- Linneberg A. Are we getting enough allergens? *Int Arch Allergy Immunol* 2008;147: 93–100.
- 18- Dhonukshe-Rutten RA, de Vries JH, de BA, van der Put N, van Staveren WA, de Groot LC. Dietary intake and status of folate and vitamin B12 and their association with homocysteine and cardiovascular disease in European populations. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:18–30.
- 19- Field CJ, Johnson IR, Schley PD: Nutrients and their role to host resistance to infection. *J Leukoc Biol* 2002; 71: 16–32.
- 20- Bhaskaram P: Micronutrient malnutrition, infection, and immunity: an overview. *Nutr Res* 2002; 60:440–5.
- 21- Romieu T: Nutrition and lung health. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 362–74.
- 22- Barringer TA, Kirk JK, Santaniello AC, Long Foley K, Michielutta R: Effect of a multivitamin and mineral supplement on infection and quality of life. *Ann Intern Med* 2003; 138: 365–71.
- 23- Lesourd BM: Nutrition: a major factor influencing immunity in the elderly. *J Nutr Health Aging* 2004; 8: 28–37.
- 24- Paajanen L: Effects of cow's milk and its processing on gastrointestinal symptoms and delayed-type immune responses; PhD thesis, University of Helsinki, 2005, 2800-9.
- 25- Albers R, Antoine JM, Bourdet-Sicard R, Calder PC, Gleeson M, Lesourd B, Samartin IR, Sanderson IA, van Loo J, Vas Dias FW, Watzl B: Markers to measure immunomodulation in human nutrition intervention studies. *Br J Nutr* 2005; 94: 452–81.
- 26- Bailey LB, Gregory JF III: Folate; in Bowman BA, Russel RM (eds): *Present Knowledge in Nutrition*, ed 9. Washington, ILSI Press, 2006, pp 278–301.
- 27- Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH: The immune-enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions. *Ann Nutr Metab* 2006; 50: 85–94.

- 28- Miller RL, Ho SM. Environmental epigenetics and asthma: current concepts and call for studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 567–73.
- 29- PubMed Health; Folic Acid; September 2008
- 30- Office of Dietary Supplements; Folate; April 2009
- 31- The Ohio State University Medical Center: The Immune System.
- 32- He K, Merchant A, Rimm EB et al. Folate, vitamin B6, and B12 intakes in relation to risk of stroke among men. *Stroke* 2004;35:169–74.
- 33- Smulders YM, Stehouwer CD. Folate metabolism and cardiovascular disease. *Semin Vasc Med* 2005;5:87–97.
- 34- Petersen AB, Gudmann P, Milvang-Gronager P et al. Performance evaluation of a specific IgE assay developed for the ADVIA centaur immunoassay system. *Clin Biochem* 2004;37:882–92.
- 35- Linneberg A, Husemoen LL, Nielsen NH et al. Screening for allergic respiratory disease in the general population with the ADVIA Centaur Allergy Screen Assay. *Allergy* 2006;61:344-8.
- 36- Murr C, Schroecksadel K, Winkler C et al. Antioxidants may increase the probability of developing allergic diseases and asthma. *Med Hypotheses* 2005;64:973–7.
- 37- Davey Smith G, Ebrahim S. What can mendelian randomisation tell us about modifiable behavioural and environmental exposures? *BMJ* 2005;330:1076–9.
- 38- Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr Metab* 2007;51:301–23.
- 39- Dhur A, Galan P, Hercberg S. Folate status and the immune system. *Prog Food Nutr Sci* 1991;15:43–60.
- 40- 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;35:954–61.
- 41- Linneberg A, Husemoen LL, Nielsen NH, Madsen F, Frolund L, Johansen N. Screening for allergic respiratory disease in the general population with the ADVIA Centaur Allergy Screen Assay. *Allergy* 2006;61: 344–8.
- 42- de Bree A, van Dusseldorp M, Brouwer IA, het Hof KH, Steegers-Theunissen RP. Folate intake in Europe: recommended, actual and desired intake. *Eur J Clin Nutr* 1997;51:643–60.
- 43- Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics*, 2002;109;362.

- 44- Weiss ST, Tager IB, Munoz A et al. The relationship of respiratory infections in early childhood to the occurrence of increased levels of bronchial responsiveness and atopy. *Am Rev Respir Dis*, 1985;131:573.
- 45- Martinez FD. Asthma phenotypes. Wheezy infants and wheezy children. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998; 18: 25-33.
- 46- Martinez FD. Recognizing early asthma. *Allergy* 1999; 4: 24-8.
- 47- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
- 48- Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. Clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1403-6.
- 49- Guilbert TW, Morgan WJ, Krawiec M, Lemanske RF Jr, Sorkness C, Szeffler SJ, et al. The Prevention of Early Asthma in Kids study: design, rationale and methods for the Childhood Asthma Research and Education network. *Control Clin Trials* 2004;25:286-310.
- 50- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1678-88.
- 51- Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:4-8.
- 52- Javorsky BR, Maybee N, Padia SH, Dalkin AC. Vitamin D deficiency in gastrointestinal disease. *Pract Gastroenterol* 2006;36:52-72.
- 53- Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004;79:362-71.
- 54- Bell NH, Shaw S, Turner RT. Evidence that 1,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits the hepatic production of 25-hydroxyvitamin D in man. *J Clin Invest* 1984;74:1540-4.
- 55- Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;79:820-5.
- 56- Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among freelifing healthy young adults. *Am J Med* 2002;112:659-62.
- 57- Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Severe generalized bone pain and osteoporosis in a premenopausal black female: effect of vitamin D replacement. *J Clin Densitometr* 1998;1:201-4.
- 58- Lips P, Pluijm SMF, Smit JH, van Schoor NM. Vitamin D status and the threshold for secondary hyperparathyroidism in the longitudinal aging study Amsterdam. *Bone* 2005;36 Suppl:141.

- 59- Holick MF. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002;9:87-98.
- 60- Manco M, Calvani M, Nanni G, Greco AV, Iaconelli A, Gasbarrini G, et al. Low 25-hydroxyvitamin D does not affect insulin sensitivity in obesity in after bariatric surgery. *Obesity Research* 2005;13:1692-700.
- 61- Joiner TA, Foster C, Shope T. The many faces of vitamin D deficiency rickets. *Pediatr Rev* 2000;21:296-302.
- 62- Felner EI, Marks JF, Germak JA. A variation of vitamin D deficiency in children. *J Pediatr Endocrinol* 2001;14:203-6.
- 63- Hatun S, Islam O, Çizmecioğlu F, Kara B, Berk F, Gokalp AS. Subclinical vitamin D deficiency is increased in adolescent girl who wear concealing clothing. *J Nutr* 2005;135:218-22.
- 64- Ward LM, Gaboury I, Ladhani M, Zlotkin S. Vitamin D-deficiency rickets among children in Canada. *CMAJ* 2007;177:161-6.
- 65- Holick MF. Vitamin D: a millenium perspective. *J Cell Biochem* 2003;88:296-307.
- 66- Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:387-92.
- 67- Holick MF. Vitamin D: Its role in cancer prevention and treatment. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:49-59.
- 68- Kendell RE, Adams W. Exposure to sunlight, vitamin D and schizophrenia. *Schizophr Res* 2002;54:193-8.
- 69- Mathieu C, Waer M, Laureys J, Rutgeerts O, Bouillon R. Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D₃. *Diabetologia* 1994;37:352-8.
- 70- Hyppönen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin M, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth- cohort study. *Lancet* 2001;358:1500-03.
- 71- Litonjua AA. Vitamin D and Asthma. *CML Respir Med* [review] 2010; 24:1–9.
- 72- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
- 73- Tsoukas CD, Provedini DM, Manolagas SC. 1-25- dihydroxyvitamin D₃: a novel immunoregulatory hormone. *Science* 1984;221:1438-40.
- 74- Froicu M, Weaver V, Wynn TA, Welsh JE, Cantorna MT. A crucial role for the vitamin D receptor in experimental inflammatory bowel diseases. *Mol Endocrinol* 2003;17:2386-92.
- 75- Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1 α ,25-dihydroxyvitaminD₃ has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development

of Th2 cells. *J Immunol* 2001;167:4974-80.

76- Pichler J, Gerstmayr M, Szepfalusi Z, Urbanek R, Peterlik M, Willheim M. 1 alpha, 25(OH)2D3 inhibits not only Th1 but also Th2 differentiation in human cord blood T cells. *Pediatr Res* 2002;52:12-8.

77- Matheu V, Back O, Mondoc E, Issazadeh-Navikas S. Dual effects of vitamin D-induced alteration of TH1/TH2 cytokine expression: enhancing IgE production and decreasing airway eosinophilia in murine allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:585-92.

78- Muehleisen B, Gallo RL. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Feb;131(2):324-9. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.1562.

79- Adorini L, Penna G. Induction of tolerogenic dendritic cells by vitamin D receptor agonists. *Handb Exp Pharmacol* 2009;188:251-73.

80- Penna G, Roncari A, Amuchastegui S, Daniel KC, Berti E, Colonna M, et al. Expression of the inhibitory receptor ILT3 on dendritic cells is dispensable for induction of CD4+Foxp3+regulatory T cells by 1,25 dihydroxyvitamin D3. *Blood* 2005;106:3490-7.

81- Searing DA, Leung DYM. Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010;30:397-409.

82- Wjst M. The Vitamin D slant on allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:477-83.

83- Hypponen E, Sovio U, Wjst M, Patel S, Pekkanen J, Hartikainen AL, et al. Infant vitamin D supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort 1966. *Ann NY Acad Sci* 2004;1037:84-95.

84- Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, Javaid MK, Jiang B, Martyn CN, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr* 2008;62:68-77.

85- Camargo CA, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007;85:788-95

86- Searing DA, Zhang Y, Murphy J, Hauk PJ, Goleva E, Leung DY. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:995- 1000.

87- Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP, Stevens AD, Leung DY. Vitamin D levels, lung function and steroid response in adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:699-704.

88- Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Vitamin D, respiratory infections and asthma. *Current Allergy and Asthma Reports* 2009;9:81-7.

- 89- Jackson DJ, Gangnon RF, Ewans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rinovirus illnesses in early life predict asthma development in high risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:667-72.
- 90- Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, Hollis BW, Strunk RC, Zeiger RS, et al. Serum Vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma and Management Program study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:52-8.
- 91- Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, Peek E, Urry Z, Richards DF, et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J Clin Invest* 2006;116:146-55.
- 92- Zhang Y, Goleva E, Leung DY. Vitamin D enhances glucocorticoid-induced mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 (MKP-1) expression and their antiproliferative effect in peripheral blood mononuclear cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:121.
- 93- Taback SP, Simons FER. Anaphylaxis and Vitamin D: a role for the sunshine hormone? *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:128-30.
- 94- Vassallo MF, Camargo C. Potential mechanisms or the hypothesized link between sunshine, vitamin D and food allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:217-22.
- 95- Miller J, Gallo RL. Vitamin D and innate immunity. *Dermatologic Therapy* 2010;23:13-22.
- 96- Hata TR, Kotol P, Jackson M, Nguyen M, Paik A, Udall D, et al. Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:828-31
- 97- Kayaalp SO. Antianemik ilaçlar II: Megaloblastik anemilere karşı kullanılan ilaçlar. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 1998. sekizinci basım, II. cilt(Hacettepe-tas kitapevi): 1580-1588.
- 98- Koç A, Kocyigit A, Soran M, Demir N, et al. High frequency of maternal vitamin B12 deficiency as an important cause of infantile vitamin B12 deficiency in sanlıurfa province of Turkey. *Eur J Nutr*, 2006; 291-7
- 99- Brody T. *Nutritional Biochemistry*. 2nd ed. San Diego: Academic Press, 1999:491-692.
- 100- Maralcan M, Ellidokuz E. Vitamin B12 Eksikliği. *Güncel Gastroenteroloji* 2004; 8/3: 199-204.
- 101- Bhavagan NV. Vitamin metabolism. In: Bhavagan NV. *Medical Biochemistry*. 4th ed. Florida: Hartcourt Academic Press. 2002:901-28.

- 102- Soysal T. Megaloblastik Anemiler. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Anemiler Sempozyumu. İstanbul, 2001: 33-47.
- 103- Miller SM, Mears M. Nutritional Status Assesment. In: Anderson SC, Cockayne S. Clinical Chemistry Concept and Applications. New York: Mc Graw Hill, 2003: 579-611.
- 104- McCormick DB, Greene HL. Vitamins. In: Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Textbook Of Clinical Chemistry. 3th ed. Philadelphia: Saunders,1999: 999-1028.76
- 105- Watkins D, Whiteheat VM, Rosenblatt DS. Megaloblastic anemia. In: Orkin SH, Fisher DE, Look AT, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG (eds). Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood (7th ed). Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009: 467-521.
- 106- Murray RK, Granner DK, Mayes PA, et al. Harper's Biochemistry, 25 th ed. Appleton & Lange, 2000.
- 107- Wickramasinghe SN, Fida S. Bone marrow cells from vitamin B12 and folate deficient patients misincorporate uracil into DNA. Blood, 1994. 83: 1656-166.
- 108- Fenech M, Aitken C, and Rinaldi J. Folate, vitamin B12, homocysteine status and DNA damage in young Australian adults. Carcinogenesis, 1998. 19(7): p. 1163-71.
- 109- Ames BN. Micronutrients prevent cancer and delay aging. Toxicol Lett, 1998. 102-103: 5-18.
- 110- Sucu M, Karadere A, Toprak N. Homosistein ve kardiyovasküler hastalıkları. Türk Kardiyol Dern Ar, 2001. 29: 181-90.
- 111- Monsen ALB, Refsum H, Markestad T, Ueland PM, Homocysteine and methylmalonic acid in diagnosis and risk assessment from infancy to adolescence. Am J Clin Nutr, 2003. 78: 7-21.
- 112- Verroust PJ, Christensen EI. Megallin And Cubillin- The Story Of Two Multipurpose Receptors Unfolds. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 1867-71.
- 113- Koç A, Çocukluk çağında B12 vitamin eksikliği. Türkiye klinikleri J.pediatri, 2005. 1: 16-27

- 114- Food and Nutrition Board, I.O.M. Vitamin B12. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline Washington D.C.: National Academy Press, 1998. 306-56.
- 115- Üstdal M, Karaca L, Testereci H, Kuş S, Paşaoğlu H, Türköz Y. Biyokimya, 1. Baskı, Ankara, Pelikan Yayıncılık, 2005:841-98.
- 116- Onat T. Vitaminler. Çeviri Editörü: Aslan D. Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler. Beşinci Baskıdan Çeviri. Ankara: Palme Yayıncılık, 2005: 543-67.
- 117- Soysal T. Megaloblastik Anemiler. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Anemiler Sempozyumu. İstanbul, 2001: 33-47.
- 118- Lucock M. Folic acid: Nutritional Biochemistry, Molecular Biology, and Role In Disease Processes. Mol Genet Metab 2000; 71(1-2): 121-38.
- 119- Miller SM Vitamins. In: Bishop ML, Duben-Engelkirk JL, Fody EP. Clinical Chemistry Principles, Procedures, Correlations. 3th Ed. Philadelphia: Lippincott. 1996:581-635.
- 120- Çağatay Ü, Güvenç B. Megaloblastik Anemiler. Çeviri Editörü: Sağlıkker Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. 15. Baskıdan Çeviri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 674-80.
- 121- Miller SM, Mears M. Nutritional Status Assesment. In: Anderson SC, Cockayne S. Clinical Chemistry Concept and Applications. New York: Mc Graw Hill, 2003: 579-611.
- 122- Selhub J, Miller JW. The Pathogenesis of Homocysteinemia: Interruption of the Coordinate Regulation By S-Adenosylmethionine of the Remethylation and Transsulfuration of Homocysteine. Am J Clin Nutr 1992; 55: 131-8.
- 123- Dikmen M. Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) Enziminin Moleküler Biyolojisi ve Hastalıklarla İlişkisi. Kocatepe Tıp Dergisi. 2004; 5: 9-16
- 124- Ulugbek Nurmatov, MD, PhD, a Graham Devereux, MD, PhD, FRCP, b and Aziz Sheikh, MD, FRCGP, FRCPa Edinburgh and Aberdeen, United Kingdom 2011 Mar; 127(3):724-33.
- 125- Progress in Food and Nutrition Science"; Folate Status and the Immune System; A. Dhur, et al; 1991
- 126- Johns Hopkins Children's Center; Folic Acid May Help Treat Allergies, Asthma; April 2009
- 127- "Journal of Proteome Research"; Blood Folate Status and Expression of Proteins Involved in Immune Function, Inflammation, and Coagulation; S.J. Duthie, et al.; April 2010
- 128- Johansson SG, Bieber T, Dahl R et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. J Allergy Clin Immunol 2004; 113:832-33.

- 129- Linneberg A, Nielsen NH, Madsen F et al. Is the increase in allergic respiratory disease caused by a cohort effect? *Clin Exp Allergy* 2002;32:1702–05.
- 130- Quadri P, Fragiaco C, Pezzati R et al. Homocysteine and B vitamins in mild cognitive impairment and dementia. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:1096–100.
- 131- Schroecksadel K, Frick B, Kaser S et al. Moderate hyperhomocysteinaemia and immune activation in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta* 2003;338:157–64.
- 132- Hollingsworth JW, Maruoka S, Boon K, Garantziotis S, Li Z, Tomfohr J et al. In utero supplementation with methyl donors enhances allergic airway disease in mice. *J Clin Invest* 2008;118:3462–69.
- 133- Banerjee R. B12 trafficking in mammals: A for coenzyme escort service. *ACS Chem Biol* 2006;1:149–59.
- 134- Guinotte CL, Burns MG, Axume JA, Hata H, Urrutia TF, Alamilla A et al. Methylenetetrahydrofolate reductase 677C fi T variant modulates folate status response to controlled folate intakes in young women. *J Nutr* 2003;133:1272–80.
- 135- Thuesen BH, Husemoen LL, Ovesen L, Jorgensen T, Fenger M, Linneberg A. Lifestyle and genetic determinants of folate and vitamin B12 levels in a general adult population. *Br J Nutr* 2010;103:1195–1204.
- 136- Matsui EC, Matsui W. Higher serum folate levels are associated with a lower risk of atopy and wheeze. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1253–9.
- 137- Granell R, Heron J, Lewis S, Smith GD, Sterne JA, Henderson J. The association between mother and child MTHFR C677T polymorphisms, dietary folate intake and childhood atopy in a population-based, longitudinal birth cohort. *Clin Exp Allergy* 2008;38:320–8.
- 138- Litonjua AA, Childhood asthma may be a consequence of vitamin D deficiency *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 9: 2009 202-7.
- 139- 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* 125(6) : 2010 1104-11.
- 140- Raiten DJ , Picciano MF , vitamin D and health in the 21 st century: bone and beyond. Executive summary. *Am J clin Nutr* 80(suppl): 2004 2673-1677.
- 141- 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.

- 142- Miller J, Gallo RL. Vitamin D and innate immunity . *Dermatologic Therapy* 23:2010 13-22.
- 143- Özkan B, Döneray H. Vitamin D eksikliğine bağlı rikets. *Türkiye klinikleri J Pediatrics* 4(5) :2008 38-44.
- 144- Walker VP, Modlin RL. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatr Res* 65:2009 106-13.
- 145- Brehm JM, Celedon JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunnughake GM, Forno E, Laskey D, Sylvia JS, Hollis BW, Wiess ST, Litonjua AA. Serum vitamin D levels and Markers of severity of childhood asthma in costa rica. *Am J Respir Crit Care Med* 179:2009 765-71.
- 146- Hypönen E, Berry DJ, wüst M, Power C. Serum 25-hydroxyvitamin D and IgE- a significant but nonlinear relationship. *Allergy* 64:2009 613-20.
- 147- T.C. Sağlık bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü Ana ve Çocuk Beslenmesi Programı.
- 148- Holick MF. Vitamin D status: Measurement, interpretation and clinical application. *Ann Epidemiol* 19(2):2009 73-8.
- 149- Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinal Metab Clin North Am* 39(2):2010 381-400.
- 150- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worlwide problem with health Consequences. *Am J Clin Nutr* 87(4):2008 1080-6.
- 151- Durmaz C. 6-36 ay arası hışıltılı çocuklarda serum vitamin D düzeyi. Uzmanlık tezi, T.C. Başkent Üniversitesi Adana Uygulama Araştırma Merkezi Çocuk Alleri Bölümü, Adana, 2011
- 152- Nelson Textbook of Pediatrics, 19th Edition H.P.S. Sachdev, Dheeraj Shah Chapter 46 Vitamin B Complex Deficiency and Excess (46.6 Folate, 46.7 Vitamin B₁₂ Cobalamin)

