



**TC
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

ASTIM GELİŞİMİNDE D VİTAMİNİNİN ROLÜ

Dr. Oya BAYDAR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. İsmail HANTA

ADANA-2012

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi, hoşgörü ve yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. İsmail HANTA'ya, Prof. Dr. Ali KOCABAŐ'a , Yrd. Doç. Dr. Sedat KULECİ'ye, ve Uzm. Dr. Ezgi Özyılmaz'a,

Asistanlık süresi boyunca bana her konuda destek olan, acı tatlı tüm paylaşımlarımız için başta Dr. Müjde OCAK'a, Uzm. Dr. Özden UÇAR'a, Uzm. Dr. Canan Belin Cirit olmak üzere doktor arkadaşlarım ve Göğüs Hastalıkları Kliniğı hemşire ve yardımcı personeline ve fedakâr sekreterimiz Sevgi ATAŐ'a,

Her konuda sevgi, ilgi ve desteğini her zaman derinden hissettiğim sevgili aileme sonsuz sevgi ve teşekkürlerimle...

Dr. Oya BAYDAR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
TABLO LİSTESİ.....	VI
ŞEKİL LİSTESİ.....	VII
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VIII
ÖZET.....	X
ABSTRACT.....	XI
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Astım.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Sosyal ve ekonomik maliyet.....	4
2.1.4. Risk faktörleri.....	4
2.1.4.1. Kişisel Faktörler.....	5
2.1.4.1.1. Genetik.....	5
2.1.4.1.2. Obezite.....	6
2.1.4.1.3. Cinsiyet.....	7
2.1.4.2. Çevresel Faktörler.....	7
2.1.4.2.1. Alerjenler.....	8
2.1.4.2.2. Enfeksiyonlar.....	8
2.1.4.2.3. Meslek astımına neden olan faktörler.....	9
2.1.4.2.4. Sigara.....	9
2.1.4.2.5. Dış ve İç Ortam Hava Kirliliği.....	10
2.1.4.2.6. Diyet.....	10
2.1.5. Patogenez.....	11
2.1.6. Fizyopatoloji.....	13
2.1.7. Tanı ve sınıflama.....	14
2.1.7.1. Klinik Tanı.....	14
2.1.7.1.1. Semptomlar.....	14
2.1.7.1.2. Fizik Muayene.....	14
2.1.7.1.3. Bazı Astım Fenotiplerinin Tanısı.....	15
2.1.7.1.3.1. Öksürükle Seyreden Astım.....	15
2.1.7.1.3.2. Egzersize Bağlı Bronkokonstriksiyon.....	15
2.1.7.1.3.3. Mesleksel Astım.....	15
2.1.7.1.3.4. Zor Astım.....	16
2.1.7.2. Astımda tanı ve takip için kullanılan testler.....	17
2.1.7.2.1. Solunum fonksiyonlarının ölçümü.....	17
2.1.7.2.2. Geri dönüşümlülük ve Değişkenlik.....	18
2.1.7.2.3. Zirve Ekspirasyon Akımı Ölçülmesi.....	18
2.1.7.2.4. Hava Yolu Aşırı Duyarlılığının Ölçülmesi.....	19
2.1.7.2.5. Hava Yolu Enflamasyonunun İnvazif Olmayan Göstergeleri.....	20
2.1.7.2.5.1. Alerjinin değerlendirilmesi.....	20
2.1.7.2.5.2. Diğer testler.....	21
2.1.7.3. Astım Ayırıcı Tanısı.....	21
2.1.8. Astım sınıflaması.....	21

2.1.8.1. Kontrol durumuna göre sınıflama.....	22
2.1.8.2. Şiddete Göre Sınıflama.....	22
2.1.9. Tedavi ve takip.....	22
2.1.9.1. Tedavide Kullanılan İlaçlar.....	23
2.1.9.2. Başlangıç Tedavisi.....	23
2.1.9.3. Kontrolün Değerlendirilmesi.....	24
2.1.9.4. Kontrol sağlamaya yönelik tedavi.....	25
2.1.9.5. Kontrol sürdürülmesi İçin İzlem.....	25
2.1.9.6. Korunma.....	26
2.2. Vitamin D.....	26
2.2.1. Vitamin D Metabolizması.....	27
2.2.2. Vitamin D Eksikliği Nedenleri.....	29
2.2.3. Ciltte Vitamin D Sentezini Etkileyen Durumlar.....	29
2.2.4. Vitamin D Durumunun Değerlendirilmesi.....	30
2.2.5. Vitamin D işlevleri.....	31
2.2.5.1. Vitamin D'nin Kemik Metabolizmasındaki Etkileri.....	32
2.2.5.2. Vitamin D'nin Kemik Metabolizması Dışındaki Etkileri.....	33
2.2.5.2.1. Vitamin D'nin İmmünolojik Etkileri.....	35
2.2.5.2.1.1. Vitamin D'nin Efektör T Lenfosit Fonksiyonlarına Etkisi.....	37
2.2.5.2.1.2. Vitamin D'nin T Regülatör Hücre Fonksiyonlarına Etkisi.....	37
2.2.5.2.2. Vitamin D'nin Enfeksiyon Hastalıkları Üzerine Etkileri.....	38
2.2.5.2.3. Vitamin D'nin Oto-immün Hastalıklar Üzerine Etkileri.....	40
2.2.5.2.4. Vitamin D'nin Kanser Üzerine Etkileri.....	40
2.2.5.2.5. Vitamin D'nin tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) üzerine etkileri.....	41
2.2.5.2.6. Vitamin D'nin Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkileri.....	42
2.2.5.2.7. Vitamin D ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH).....	43
2.2.5.2.8. Vitamin D ve Alerji.....	45
2.3. Vitamin D ve Astım.....	46
2.3.1. Vitamin D ve Astım Alevlenme.....	47
2.3.2. Vitamin D ve Astım Kontrolü.....	48
2.4. D vitamini İhtiyacı ve D Vitamini Eksikliği/Yetersizliği Tedavisi.....	50
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	51
3.1. Hasta Popülasyonu.....	51
3.2. İncelemeler.....	52
3.3. İstatistiksel Analiz.....	56
4. BULGULAR.....	58
5. TARTIŞMA.....	72
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	84
KAYNAKLAR.....	86
EKLER.....	111
Ek1: Astım kontrol testi177.....	111
ÖZGEÇMİŞ.....	112

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Astım Risk Faktörleri1.....	5
Tablo 2. Vitamin D Eksikliği Nedenleri187	29
Tablo 3. Serum 25(OH)D3 Düzeyinin Değerlendirilmesi190, 191, 192.....	31
Tablo 5. Vitamin D'nin Kemik Dışı Etkileri.....	34
Tablo 6. Astım Kontrol Durumu Tablosu1.....	55
Tablo 7. Astım Şiddeti Tablosu.....	56
Tablo 8. Astımlı hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri	58
Tablo 9. Astımlı hasta ve kontrol grubunun klinik ve fizyolojik özellikleri.....	59
Tablo 10. Astımlı hastaların hastalığın şiddetine ve kontrol durumuna göre sınıflaması.....	60
Tablo 11. Astımlı hasta ve kontrol gruplarının serum vitamin D düzeyleri	61
Tablo 12. Astımlı hasta ve kontrol grubunun vitamin D eksikliğine göre demografik özellikleri.....	62
Tablo 13. Astımlı hasta grubu ve kontrol grubunun vitamin D eksikliğine göre solunum fonksiyon testi sonuçları.....	64
Tablo 14. Astımlı hasta grubunun vitamin D eksikliğine göre astım şiddeti ve astım kontrol durumları.....	66
Tablo 15. Stabil astımlı, alevlenme dönemindeki astımlı hasta grubu ve kontrol grubunun serum vitamin D düzeyi ve vitamin D eksikliği açısından durumları.....	67
Tablo 16. Stabil astımlı hasta grubunda tam/ kısmi kontrol altında olan ve kontrol altında olmayan grubun serum vitamin D düzey ve vitamin D eksikliği durumları.....	68
Tablo 17. Stabil astımlı hasta grubunun atak sayısına göre serum vitamin D düzeyi ve vitamin D eksikliği durumları.....	68
Tablo 18. Stabil astımlı hasta grubunun obezite durumuna göre serum vitamin D düzeyleri ve vitamin D eksikliği durumları.....	70
Tablo 19. Sağlıklı kontrol grubunun obezite durumuna göre vitamin D düzeyleri ve vitamin D eksikliği durumları.....	71

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Astım obezite ilişkisi	42	7
Şekil 2. Astım patogenezi	111,112	11
Şekil 3. Astımda hava yollarında görülen değişiklikler	115	12
Şekil 4. Astım basamak tedavisi	1	24
Şekil 5. Vitamin D yolağı	186	28
Şekil 6. Vitamin D fonksiyonları	197	32
Şekil 7. Vitamin D fonksiyonları	199	34
Şekil 8. Vitamin D'nin immünolojik fonksiyonları	203	36
Şekil 9. Vitamin D'nin astım patogenezindeki rolü	269	46
Şekil 10. Astımlı hasta grubunda vitamin D düzeyi histogramı		61
Şekil 11. Astımlı hasta grubunda vitamin D düzeyi ile total IgE düzeyi arasındaki ilişki		63
Şekil 12. Astımlı hasta grubunda vitamin D düzeyi ile eozinofil sayısı arasındaki ilişki		63
Şekil 13. Astımlı hasta ve kontrol grubunda vitamin D düzeyleri ile FEV1 arasındaki ilişki		65
Şekil 14. Astımlı hasta ve kontrol grubunda vitamin D düzeyleri ile FVC arasındaki ilişki		65
Şekil 15. Astımlı hasta grubunda atak sayısı ile serum vitamin D düzeyi arasındaki ilişki		69
Şekil 16. Stabil astımlı hasta ve kontrol grubunda vitamin D düzeyleri ile VKİ arasındaki ilişki		71

KISALTMALAR LİSTESİ

ACE	:Anjiyotensin konverting enzim
ACT	:Astım kontrol testi
ACQ	:Astım kontrol ölçeği
ADAM33	:Metalloproteinaz-33
AKT	:Astım kontrol testi puanı
AMP	:Antimikrobiyal peptit
ASYE	:Alt solunum yolu enfeksiyonu
ATAQ	:Astım tedavisi değerlendirme soru formu
ATS	:American Thoracic Society
BCG	:Bacillus Calmette-Guerin
Ca	:kalsiyum
CRP	:C reaktif protein
DALYs	:Sakatlığa ayarlanmış yaşam yılı kaybı
DBP	:D vitamini bağlayıcı protein
DC	:Dendritik hücre
dk	:Dakika
DM	:Diyabetes mellitus
ERCHS	:European Community Respiratory Health Survey
FEV1	:Zorlu ekspiryumun birinci saniyesinde verilen hava hacmi
FVC	:Zorlu vital kapasite
GINA	:Global Initiative for Asthma
GM-CSF	:Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör
GOLD	:Global initiative for chronic obstructive lung disease
GÖR	:Gastro-özofageal reflü
GR	:Glukokortikoid reseptörü
hCAP-18	:İnsan katelisinidin antimikrobiyal peptid-18
HPLC	:Yüksek basınçlı sıvı kromatografi
Ig	:İmmünglobulin
IFN- γ	:İnterferon-gama
IL	:İnterlökin
kg	:Kilogram
KOAH	:Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
L	:Litre
LHN III	:Lung Health study III
LL-37	:Katelisinidin
m²	:metrekare
MAPK	:Mitogen-activated protein kinase
MHC	:Majör histocompatibility kompleks
MMP	: Matriks metalloproteinaz
MPK-1	:Mitogen-activated protein kinase 1 fosfataz
ml	:Mililitre
mm	:Milimetre
MS	:Multiple skleroz
μgr	:mikrogram
NF-κB	:Nükleer faktör-kappa beta

ng	:nanogram
NHANES	:Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Grubu
P	:Fosfor
PAMPs	:Patojen-ilişkili moleküler paternler
PEF	:Zirve ekspirasyon akımı
PTH	:Parathormon
RANKL	: Nükleer faktör-kappa beta ligandın reseptör aktivatörü
RSV	:Respiratuvar sinsityal virüs
SPF	: Güneş koruyucu faktör
SNP	:Tek nükleotid polimorfizmi
T2DM	: Tip 2 Diyabetes Mellitus
TB, Tbc	:Tüberküloz
TGF-β	:Doku büyüme faktörü β^*
Th	:Yardımcı T hücre
TLR	:Toll-like reseptör
TNF-α	:Tümör nekrozis faktör- α
Tregs	:Regülâtör T hücre
UVB	:Ultraviyole B
VDR	:Vitamin D reseptörü
VKİ	:Vücut kitle endeksi
ort$\pm$SS	:Ortalama $\pm$ standart sapma

ÖZET

Astım Gelişiminde Vitamin D'nin Rolü

Amaç: Son yıllarda Vitamin D'nin çeşitli hastalıklarla ilişkisine ek olarak astım da rolü olabileceğini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır. Bu çalışmada serum vitamin D düzeyinin ve vitamin D eksikliğinin astım gelişimi ve klinik özellikleri üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmaya stabil astımlı 88 ve alevlenme döneminde olan 24 astımlı hasta ile benzer yaş, cinsiyet özelliklerine sahip 94 sağlıklı yetişkin kontrol grubu olarak alınmıştır. Tüm katılımcıların ayrıntılı demografik bilgileri ve klinik özellikleri kaydedildikten sonra solunum fonksiyon testleri yapıldı. Serum 25(OH)vitaminD₃ düzeyi yüksek basınçlı sıvı kromatografi yöntemiyle çalışıldı. Serum 25(OH)D₃ düzeyi ≤ 20 ng/ml vitamin D eksikliği olarak kabul edildi.

Bulgular: Astımlı hasta grubunun 86'sı (% 76,8) kadın olup yaş ortalaması $43,7 \pm 14,2$ yıl iken sağlıklı kontrol grubunun 62'si (% 66) kadın ve yaş ortalaması $45,1 \pm 10,4$ yıl idi. Serum vitamin D düzeyi ortalaması tüm astımlı hasta (n=112) grubunda $25,19 \pm 12,01$ ng/ml iken kontrol grubunda $27,09 \pm 12,9$ ng/ml idi ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,27). Stabil astımlı hasta grubu, alevlenme dönemindeki hasta ve kontrol grubu arasında serum ortalama vitamin D düzeyi ve vitamin D eksikliği yönünden anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,398, p=0,363). Kontrol grubunun aksine tüm astımlı hasta grubunda serum vitamin D düzeyi ortalaması kadınlarda ($23,89 \pm 11,92$ ng/ml) erkeklerden ($29,52 \pm 11,48$ ng/ml) anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0,03). Astımlı hasta ve sağlıklı kontrol grubunda vitamin D eksikliği olanlarda FEV₁ (L) ve FVC (L) değeri vitamin D eksikliği olmayanların FEV₁ (L) ve FVC (L) değerine göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (sırasıyla astımlı hasta grubunda p=0,003, p=0,01, kontrol grubunda p=0,04, p=0,005). Ayrıca her iki grupta da vitamin D düzeyi ile FEV₁ ve FVC (L) değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla astımlı hasta grubunda p=0,004, p=0,03, kontrol grubunda p=0,01, p=0,04).

Stabil astımlı (n=88) hasta grubunda obez olanların serum ortalama vitamin D düzeyi ($22,8 \pm 13,3$ ng/ml) obez olmayanlara göre ($27,9 \pm 11,2$ ng/ml) anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,024). Yine stabil astımlı hasta grubunda vücut kitle indeksi ile vitamin D düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (p=0,02).

Sonuç: Bu çalışma sonucunda serum vitamin D düzeyi ve eksikliğinin astımlı hastalarda kontrol grubundan farklı olmadığı ancak kadın cinsiyet, düşük akciğer fonksiyonları ve obezite ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu saptanmıştır. Vitamin D'nin astım gelişimindeki etkisini ortaya koymada serum vitamin D düzeyi ölçümünün genetik çalışmalarla desteklendiği ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: akciğer fonksiyonları, astım, vitamin D

ABSTRACT

The Role Of Vitamin D in The Development of Asthma

Objectives: Recently some studies have been published concerning about the role of vitamin D in asthma as in some other diseases. In this study, we aimed to evaluate the effect of serum vitamin D level and vitamin D deficiency on the development and clinical features of asthma.

Material and Method: 88 stable and 24 exacerbated asthma patients and similar aged and gender 94 healthy adults as control group were evaluated in the study. Detailed demographic data and clinical features, pulmonary function tests results of all participants were recorded. Serum 25(OH)D₃ has been analyzed with high pressure liquid chromatography technique. Serum vitamin D levels ≤ 20 ng/ml has been accepted as vitamin D deficiency.

Results: The group of patients with asthma, 86 (76.8 %) were female, mean age was 43.7 ± 14.2 years, while the healthy control group, 62 (66 %) were female, mean age was 45.1 ± 10.4 years. The mean serum vitamin D level in all asthmatic patients (n = 112) group was 25.19 ± 12.01 ng/ml while the control group's was 27.09 ± 12.9 ng/ml, respectively, and there was no significant difference between the two groups (p = 0.27). There was no significant difference between stable asthma group, exacerbated asthma group and the control group's mean serum vitamin D levels and vitamin D deficiency (respectively p=0.398, p=0.363). In contrast to the control group, serum vitamin D levels of all asthmatic females (23.89 ± 11.92 ng / ml) was significantly lower than males (29.52 ± 11.48 ng / ml) (p = 0.03). FEV₁ (L) and FVC (L) levels were significantly lower in the vitamin D deficient group of both the asthmatic and the control group (respectively in patients p = 0.003, p = 0.01, in control group p = 0.04, p = 0.005). Also serum vitamin D level was significantly positively correlated with FEV₁ (L) and FVC (L) levels in both groups (respectively in patients p = 0.004, p = 0.03, in control group p = 0.01, p = 0.04). In stable asthma group (n=88), mean serum vitamin D level of obese patients (22.8 ± 13.3 ng/ml) was significantly lower than non-obese patients (27.9 ± 11.2 ng/ml), the difference was significant (p=0.024). Again in the stable asthma group, body mass index and serum vitamin D levels were significantly negatively correlated (p=0.02).

Conclusion: As a result of this study, the serum vitamin D levels and vitamin D deficiency were not different from control group, but significantly associated with female gender, poor lung function and obesity. In order to determine the effect of vitamin D on the development of asthma, further studies that contain both serum genetic analysis in addition to vitamin D level measurement are needed.

Key words: asthma, lung functions, vitamin D

1. GİRİŞ

Astım birçok hücre ve hücre elemanının katıldığı genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı kronik enflamatuvar, genellikle akciğerlerde yaygın ama değişken ve çoğunlukla kendiliğinden veya tedaviyle geri dönüşlü bir hava yolu hastalığıdır.¹ Dünya çapında 300 milyon kişiyi etkilediği ve yılda 15 milyon sakatlığa ayarlanmış yaşam yılı kaybına neden olduğu düşünülmektedir.

Astımda tedavinin asıl amacı kontrol sağlanabilmesi ve bu kontrolün sürdürülmesidir. Birincil, ikincil korunma ve medikal tedavi ile çoğu astımlı hastada kontrol sağlanabilirken tüm müdahalelere rağmen kontrol sağlanamayan hastaların bulunması astımlı hastalarda yeni tedavi arayışlarına sebep olmuştur.

Vücutta çoğu doku ve hücrelerin D vitaminin aktif formu olan 1,25(OH)₂D bulundurmasının anlaşılmasıyla, vitamin D'nin pek çok biyolojik fonksiyonları araştırılmaya başlanmıştır. Kemik dışında hemen her hücrede (beyin, kalp, mide, pankreas, deri, meme, gonadlar, T ve B lenfositleri, monositler, akciğerler vs.) vitamin D reseptörü (VDR) tespit edilmesi ile D vitamininin kemik metabolizması dışındaki diğer dokuların fonksiyonlarında da önemli rolü olduğu ve astım başta olmak üzere pek çok hastalıkla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda D vitamininin; astım gelişimi, astım alevlenme nedeni olan solunum yolu enfeksiyonları, akciğer fonksiyonları, astım ciddiyeti, total IgE ve eozinofil sayısı, anti-enflamatuvar tedavi ihtiyacı gibi birçok faktörle olan ilişkisi araştırılmıştır.

D vitaminin astım patogenezin; immün fonksiyonları iyileştirerek, anti-enflamatuvar etki göstererek, steroid direncini azaltarak, glukokortikoidlerin etkilerini güçlendirerek, hücre döngüsünü yavaşlatarak ve remodelingi azaltarak katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Yüksek doz oral glukokortikoid tedaviye rağmen klinik cevabın kötü olduğu steroid rezistant astımlı hasta grubunda yapılan bir *in vitro* çalışmada, D vitamininin interlökin-10 salınımını arttırarak rezistansı azaltabileceği saptanmış ancak *in vivo* çalışmalarla bu görüş desteklenememiştir.

Akciğer fonksiyonları ile vitamin D eksikliği arasındaki ilişkiye yönelik çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Amerika Birleşik Devletinde yapılan

toplum bazlı Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Grubunun verilerine göre vitamin D serum düzeyleri ve akciğer fonksiyonları arasında güçlü bir ilişki bulunmuşken, İngiltere’de yapılan The Hertfordshire Cohort çalışmasında, D vitamini ile akciğer fonksiyonları arasında ilişki bulunmamıştır.

Vitamin D ile astım arasındaki bu çelişkili sonuçlar nedeniyle bu çalışmada serum vitamin D düzeyinin ve vitamin D eksikliğinin astım gelişimi ve klinik özellikleri üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Astım

2.1.1. Tanım

Astım birçok hücre ve hücre bileşeninin katıldığı genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol aldıkları kronik ve enflamatuvar bir hava yolu hastalığıdır. Kronik enflamasyon, özellikle gece veya sabahın erken saatlerinde meydana gelen tekrarlayan hışıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük ataklarına neden olan hava yolu aşırı duyarlılığıyla ilişkilidir. Bu ataklar genellikle akciğerlerde yaygın ama değişken ve çoğunlukla kendiliğinden veya tedaviyle geri dönüşlü bir hava yolu obstrüksiyonu ile ilişkilidir.¹

2.1.2. Epidemiyoloji

Astımın dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği ve yılda yaklaşık 250.000 kişinin öldüğü tahmin edilmektedir ^{2,3} Dünyanın farklı bölgelerinden bildirilen çok sayıda araştırma sonuçları, prevalans oranlarında büyük farklılıklar göstermektedir. Çocuk ve erişkinler için nispeten standardize ve karşılaştırılabilir yöntemlerle yapılan araştırmalarda, bu rakamların farklı ülkelerde % 1-18 arasında değiştiği bulunmuştur.^{3,4}

Dünya Sağlık Örgütü tarafından astımdan dolayı dünyada yılda 15 milyon sakatlığa ayarlanmış yaşam yılı kaybı (DALYs) olduğu bildirilmiş olup bu rakam dünyadaki tüm hastalıklara bağlı toplam kayıpların % 1'ine karşılık gelmektedir.²

Erişkinlerdeki araştırmaların hemen tamamı European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) anketidir. Bu araştırma sonuçlarına göre astım prevalansının çocuklarda % 2-15 ve erişkinlerde ise % 2-5 arasında dağılım gösterdiği görülmektedir. Bazı çocukluk dönemi çalışmalarında elde edilen yüksek prevalans değerleri astım prevalansının yaşla azaldığını düşündürmektedir, ancak aksine bu yüksek değerler çocukluk döneminde bazı hışıltılı ile seyreden hastalıkların yanlışlıkla astım olarak tanı aldığı gerçeğine dayalı olabilir.

Astım prevalansı ülkemizde şehirler ve bölgeler arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Genelde kıyı kesimleri, şehirler, büyük anakentler ve düşük sosyoekonomik yaşam koşullarında daha sıktır. Çocuklukta erkeklerde, erişkin dönemde kadınlarda biraz daha sıktır. Ülke çapında morbidite, mortalite ve maliyete ilişkin net bilgiler yoktur.⁵⁻⁹

Farklı ülkelerde son 30 yılda yapılan araştırmalar astım prevalansında artış olduğunu göstermekte iken¹⁰, yakın dönemdeki araştırmalar ise bu artışın durduğunu, kimi yerlerde tersine döndüğünü göstermiştir.¹¹⁻¹³

2.1.3. Sosyal ve ekonomik maliyet

Astım hastalığı toplumu sadece ekonomik anlamda değil sosyal anlamda da etkilemektedir. Tüm dünyada önemli bir okul ve iş gücü kaybı nedenidir. Bu nedenle astımın topluma maliyeti hesaplanırken sadece hastane ve tedavi giderleri değil işgücü kaybı (hasta ve yakınlarının) ile astıma bağlı erken ölümler de göz önüne alınmalıdır¹⁴. Astım kontrolünün hasta ve topluma maliyeti yüksek olmakla beraber astımın tedavi edilmemesinin maliyeti daha da yüksektir.¹⁵

Ülkemizde bu konuda önemli boyutta veri eksikliği vardır. Ankara’da erişkin astımlılarda yapılan prospektif bir araştırmada yıllık toplam maliyet 1467±111,8 USD olarak bulunmuştur.¹⁶ Maliyet hastalığın ağırlığı ilerledikçe artmaktadır.

2.1.4. Risk faktörleri

Astım gelişimini etkileyen faktörler, astım gelişimini etkileyenler ve astım semptomlarını tetikleyenler olarak ikiye ayrılabilir.¹ Bazı faktörler ise her ikisini birden tetikleyebilir. Ancak astım gelişimini ve semptomları tetikleyicilerin ilişkileri oldukça komplekstir.¹

Tablo 1. Astım Risk Faktörleri

Çevresel Faktörler	Kişiyeye Ait Faktörler
a) Alerjenler Ev içi: ev içi akarları, kürklü hayvanlar (kedi, köpek, fare), hamamböceği alerjeni, mantarlar, küf, mayalar Dış ortam: polenler, mantarlar, küf, mayalar b) Enfeksiyonlar: öncelikle viral c) Mesleki duyarlılaştırıcılar d) Sigara dumanı: Aktif içicilik Pasif içicilik e) Dış ortam/ev içi hava kirliliği f) Beslenme	a) Genetik faktörler: örn= -atopi gelişimine yatkınlık yaratan genler -havayolu aşırı duyarlılığının gelişimine yatkınlık yaratan genler b) Cinsiyet c) Obezite

Astımın ortaya çıkmasında etkili risk faktörlerinin başında genetik faktörler gelir.¹⁹ Astım alevlenmesine yol açan faktörler ise genellikle çevresel olanlardır. Genlerin hem kendi aralarında, hem de çevresel faktörler ile etkileşerek bireyin astıma eğilimini artırdıkları düşünülmektedir.²⁰

2.1.4.1. Kişisel Faktörler

2.1.4.1.1. Genetik

Astımın tam olarak anlaşılamamış kalıtsal bir temeli vardır. Güncel veriler astım patogenezinde birden çok genin yer aldığını bildirmektedir.^{21,22} Anne babadan birinin astımlı olması durumunda çocukta astım görülme riski % 20-30'a yükselmekte, anne ve babanın her ikisinin de astımlı olması durumunda bu risk % 60-70'e ulaşmaktadır.

Astımın patogenezinde birçok gen rol oynamakla birlikte^{20,23} astım gelişiminde rol oynayan temel değişiklikler dört temel alanda olmaktadır.²⁴

- a) Alerjene özgü IgE (immünglobulin) antikorlarının üretimi (atopi)
- b) Havayolu aşırı duyarlılığının ortaya çıkması;
- c) Sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri gibi enflamatuar medyatörlerin oluşumu
- d) Th₁ (yardımcı T hücre) veya Th₂ yönündeki yanıtı belirleyen faktörler (astımda hijyen hipotezi ile ilişkili olarak)

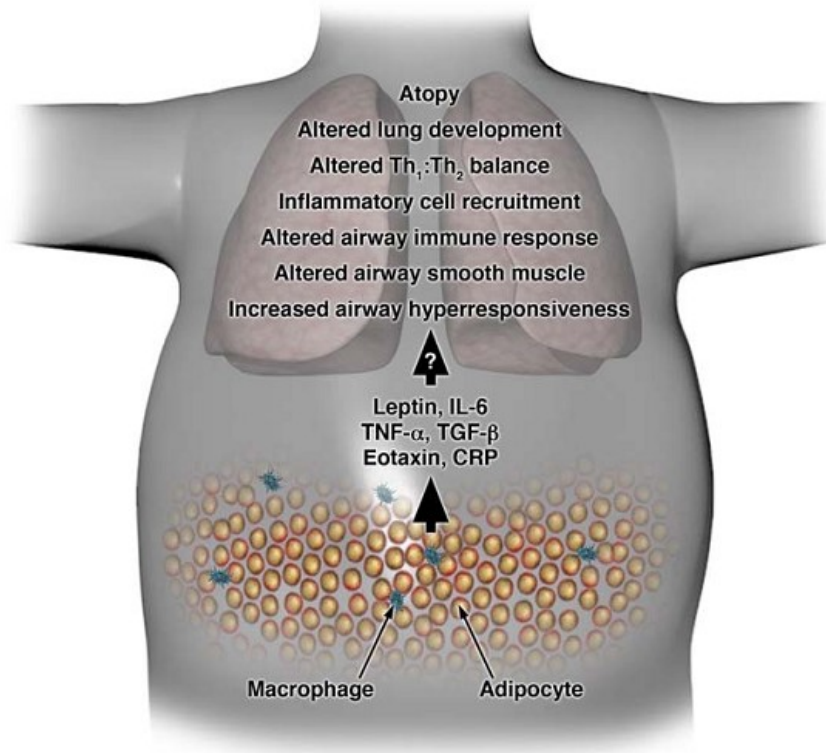
Çeşitli kromozomlar üzerinde astım ile ilişkili bölgeler tayin edilmişse de (örneğin 5. kromozomda hava yolu aşırı cevaplılığını düzenleyen gen ile serum IgE düzeyini belirleyen gen bir arada bulunmaktadır), astım veya atopi ile ilişkili özgül bir gen henüz bulunamamıştır.²⁰ Bundan başka, astımda $\beta 2$ agonistlere²⁵, steroidlere²⁶ ve lökotrien antagonistlerine²⁷ cevabı düzenleyen genler de bildirilmiştir.

Interlökin gen kümesinin üyesi kromozom 2q14'de yerleşen dipeptidil peptidaz X²⁸, ADAM 33²⁹, GPRA³⁰, protocadherin 1³¹, filaggrin³²,ORMDL3³³, β_2 adrenerjik receptör gen³⁴, interlökin-4 reseptör gen³⁵ de astımla ilişkili genler olarak bulunmuş ve araştırılmaya devam edilmektedir.

2.1.4.1.2. Obezite

Astım obez hastalarda(vücut kitle endeksi>30) daha sık görülmekte ve kontrol altına alınması daha zor olmaktadır.³⁶⁻⁴⁰ Astımlı obez hastaların, obez olmayan astımlılara göre akciğer fonksiyonlarının daha kötü olduğu ve komorbidite sıklığının artmış olduğu bulunmuştur.⁴¹ Sistemik glukokortikoid kullanımı ve sedanter hayat tarzı ciddi astımlı hastalarda obeziteye sebep olabileceği gibi, daha sıklıkla obezite astım gelişimini kolaylaştırmaktadır.¹

Obezitenin astım gelişimini nasıl kolaylaştırdığı bilinmemektedir ancak birçok etkenin birleşiminden oluştuğu düşünülmektedir. Obezitenin genetik, gelişimsel, hormonal, nörojenik etkilerinin yanında pro-enflamatuar bir durum oluşturduğu ve akciğer mekanikleri üzerine etkileri ile astım gelişimine sebep olabileceği düşünülmektedir.⁴²⁻⁴⁴ Obez hastaların ekspiratuvar rezerv hacimlerinin düştüğü, olasılıkla hava yolu düz kas plastisitesini ve hava yolu fonksiyonlarını değiştiren bir solunum paterni geliştiği bilinmektedir.⁴⁵ Ayrıca, adipositlerden çeşitli pro-enflamatuar sitokinlerin (leptin, adiponectin, plasminojen aktivatör inhibitör) ve IL-6 (interlökin), tümör nekrozis faktör (TNF)- α , eotaxin, leptin gibi medyatörlerin salınması obez kişilerde sistemik enflamatuar durumu açıklamaktadır ancak bu durumun hava yolu fonksiyonlarını nasıl etkilediği bilinmemektedir.^{40,46} Astım ile obezite arasındaki ilişki şekil 1'de özetlenmiştir.⁴²



Şekil 1. Astım obezite ilişkisi⁴²

2.1.4.1.3. Cinsiyet

Erkek cinsiyet çocukluk dönemi astımı için önemli bir risk faktörüdür. On dört yaşından önceki dönemde astım prevalansı erkek çocuklarında kız çocuklarının yaklaşık 2 misli olarak bulunmuştur.⁴⁷ Yaş ilerledikçe bu fark kapanmakta, yetişkin döneme gelindiğinde astım kadınlarda daha sık görülür hale gelmektedir.¹ Bu farklılığın sebebi açık değildir, ancak akciğerlerin boyutları, doğumda erkek çocuklarda kız çocuklarıkinden daha küçükken erişkinlik çağına daha büyük olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.⁴⁸

2.1.4.2. Çevresel Faktörler

Astım gelişme riskini etkileyen faktörler ile astım semptomlarına neden olan faktörler belirli ölçüde örtüşür; örneğin, mesleksel duyarlaştırıcılar her iki kategoriye de

girer. Astım gelişmesine neden olmayan ancak astım semptomlarını ortaya çıkaran bazı önemli nedenler de vardır.¹

2.1.4.2.1. Alerjenler

Ev içi ve dış ortam alerjenlerin astım alevlenmelerine yol açtıkları iyi bilinmesine rağmen astım gelişimindeki rolleri tam aydınlatılamamıştır.¹ Bazı çalışmalarda, ev tozu akar alerjenleri astım gelişimi için bir risk faktörü olarak bulunmuşken,^{49,50} diğer çalışmalar bunu doğrulamamıştır.⁵¹ Hamam böceğinin alerjik duyarlanma için önemli bir neden olduğu gösterilmiştir.⁵²⁻⁵⁴ Bununla beraber, kırsal kesimde yetişen çocuklarda, astım prevalansı genel olarak düşük bulunmuş ve bunun sebebinin de çevresel endotoksinler olarak düşünülmüştür.⁵⁵

2.1.4.2.2. Enfeksiyonlar

Bebeklik çağında bazı virüsler astımla ilgili fenotipin başlangıcı ile ilişkilendirilmiştir.¹ İnfant döneminde, respiratuvar sinsityal virüs (RSV) ve parainfluenza virüsü bronşiyolite yol açabilmekte ve ortaya çıkan semptomlar çocukluk astımındaki semptomları taklit edebilmektedir.^{56,57} Bazı uzun dönemli prospektif çalışmalarda, hastane başvurularında RSV saptanan çocukların uzun dönemde yaklaşık % 40'ında hışıltının devam edeceğini veya ileri çocukluk dönemlerinde astım olacaklarını göstermiştir.⁵⁶ Diğer yandan bazı çalışmalar, kızamık, hatta RSV enfeksiyonları gibi erken çocukluk döneminde geçirilen bazı enfeksiyonların astım gelişimine karşı koruyucu olabileceklerini ileri sürmüştür.⁵⁹ Yine parazitik enfeksiyonların astımdan koruyucu etkileri genel anlamda gösterilememiştir ancak kancalı solucan enfeksiyonunun koruyucu etkisi olabileceği düşünülmüştür.⁶⁰

BCG aşılmasının da astım ve diğer alerjik hastalıklarda koruyucu etkisi olabileceği öne sürülmüş ancak yapılan derlemelerde ise BCG ile alerjik hastalıklar arasında herhangi bir ilişki gösterilemezken, BCG'nin astım için koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir.⁶¹

Astımdaki “hijyen hipotezi” de erken çocukluk döneminde enfeksiyonlara maruziyetin, çocuğun immün sistemini alerjik olmayan yola çevireceğini ve astım ile

diğer alerjik hastalık riskini azaltabileceğini ileri sürmektedir.¹ Bu hipotezin doğruluğu araştırılmaya devam edilmekle birlikte, bu yaklaşım ailenin kalabalıklığı, doğum sırası, kreşlere devam etmenin astım riskini nasıl azalttığını açıklamaya yardım edebilir. Örneğin, büyük kardeşleri ile yetişen veya kreşe devam eden çocuklarda enfeksiyon riski artarken, bu durum ileriki yıllarda alerjik hastalık ve astım gelişme riskine karşı koruyucu olabilmektedir.⁶²⁻⁶⁴ Ancak hijyen ile ilişkili çeşitli faktörlerin araştırıldığı epidemiyolojik çalışmalarda çelişkili sonuçlar da dikkati çekmektedir. Bunun en önemli nedenlerinden birinin, çalışmaların tasarım ve niteliğindeki farklılıklar olduğu vurgulanmaktadır.

Öte yandan, atopi ve viral enfeksiyonlar arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır.⁶⁵ Atopik durum, alt solunum yollarının viral enfeksiyonlara olan cevabını etkilemekte, daha sonra viral enfeksiyonlar alerjik duyarlanmanın oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Bu etkileşim bireyler eş zamanlı olarak alerjenlere ve viral enfeksiyonlara maruz kaldıklarında ortaya çıkmaktadır.

2.1.4.2.3. Meslek astımına neden olan faktörler

İş ortamlarında maruz kalınan maddeler nedeniyle ortaya çıkan astım olarak tanımlanan mesleksel astım, üç yüzden fazla madde ile ilişkilendirilmektedir.⁶⁶⁻⁷⁰ Astım endüstrileşmiş ülkelerdeki en yaygın mesleksel solunum sistemi hastalığı olup^{71,72}, mesleksel duyarlılaştırıcıların çalışma yaşındaki erişkin astımının yaklaşık 10'da birinden sorumlu oldukları tahmin edilmektedir.⁷³ Mesleksel astım oluşumunda, çoğunlukla immünolojik mekanizmalar (IgE aracılıklı ve hücresel) sorumlu olup, hastalığın ortaya çıkmasında maruziyetin başlangıcından itibaren aylar veya yıllar süren bir zamana ihtiyaç duyulmaktadır.⁷⁴

2.1.4.2.4. Sigara

Sigara kullanımı ve/veya dumanına maruziyet, astımlılarda akciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın şiddetlenmesine,⁴⁰ astım ağırlığında artışa yol açmaktadır. Bundan başka, tütün dumanı inhaler^{75,76} ve sistemik steroid⁷⁷ tedaviye cevabın azalması ve astım kontrolünün zorlaşmasına⁷⁸ neden olmaktadır.

Gerek prenatal⁴⁰, gerekse de postnatal olarak tütün dumanına maruziyet, erken çocukluk döneminde astım benzeri semptomlar dâhil, bir dizi zarara yol açmaktadır. Prenatal ve postnatal maternal sigara içiminin bağımsız değerlendirilmesi çok zor olmakla beraber⁷⁹ doğumdan hemen sonra akciğer fonksiyonları ölçülerek yapılan çalışmalarda maternal sigara içiminin akciğer gelişimini etkilediği gösterilmiştir⁴⁸. Bunun yanında sigara içen annelerin çocuklarının ilk bir yılda hışıltılı hastalık geçirme riski 4 kat artmıştır.⁸⁰

Pasif sigara maruziyetinin alt solunum yolu enfeksiyonu riskini hem ilk bir yılda⁸¹ hem de çocukluk çağında⁸² arttırdığı bilinmektedir.

2.1.4.2.5. Dış ve İç Ortam Hava Kirliliği:

Dış ortam hava kirliliği ile astım arasındaki nedensel ilişki halen tartışmalıdır⁸³. Hava kirliliğinin olduğu ortamda büyüyen çocuklarda akciğer gelişimi kısıtlı olmakla beraber, bunun astıma yol açıp açmadığı bilinmemektedir.⁸⁴ Sık astım alevlenmeleri ise hava kirliliğindeki artışla ilişkili bulunmuştur.⁸⁵⁻⁸⁷

2.1.4.2.6. Diyet

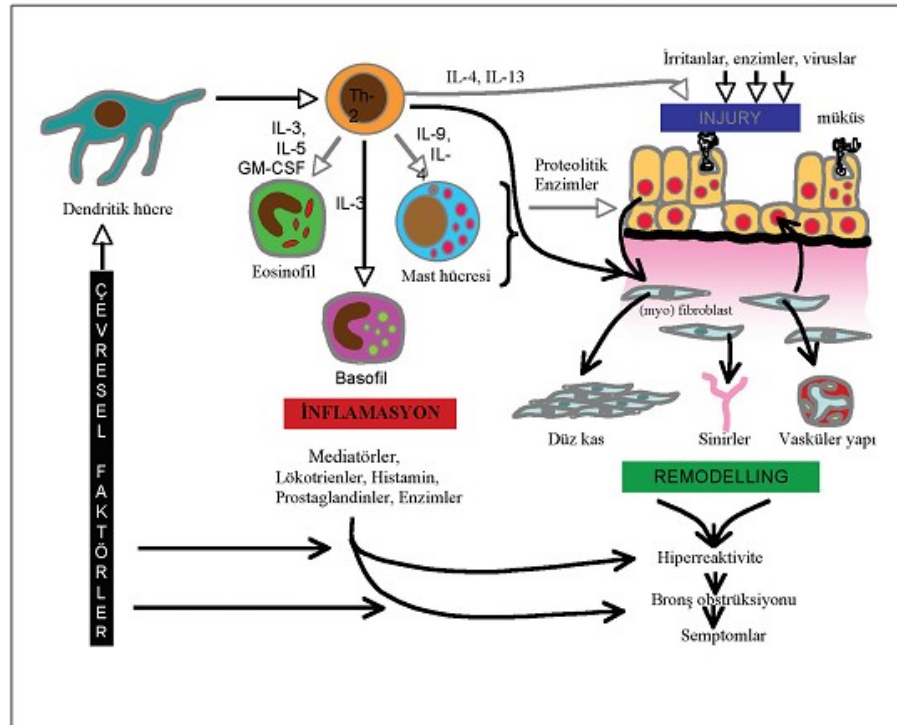
Astım gelişiminde diyetin, özellikle anne sütünün rolü yoğun araştırma konusu olmuştur. Genel olarak çalışmalar inek sütünden veya soya proteininden elde edilen hazır mamalar ile beslenen çocuklarda, anneleri tarafından emzirilen çocuklara göre daha yüksek oranlarda hışıltı ortaya çıktığını bulmuşlardır.⁸⁸ Artmış oranlarda hazır gıda ile beslenme, düşük antioksidan (meyve, sebze) alımı, artmış n-6 poliansatüre yağ asidi (margarin ve bitkisel yağlarda bulunan) alımı, yetersiz oranlarda n-3 poliansatüre yağ asidi alımının (yağlı balıkta bulunan) son zamanlarda görülen astım ve atopik hastalıktaki artışa katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir.⁸⁹

2.1.5. Patogenez

Astım hava yollarının enflamatuvar bir hastalığı olup karakteristik patofizyolojik değişikliklerle sonuçlanan birçok enflamatuvar hücre ve medyatörleri içerir.⁹⁰⁻⁹²

Semptomlar epizodik olsa da astımdaki hava yolu enflamasyonu sürekli ve astım şiddeti ile enflamasyonun yoğunluğu arasındaki ilişki de net olarak gösterilememiştir.⁹³ Enflamasyon bütün hava yollarını etkiler ama fizyolojik etkileri orta boy bronşlarda en belirgindir.

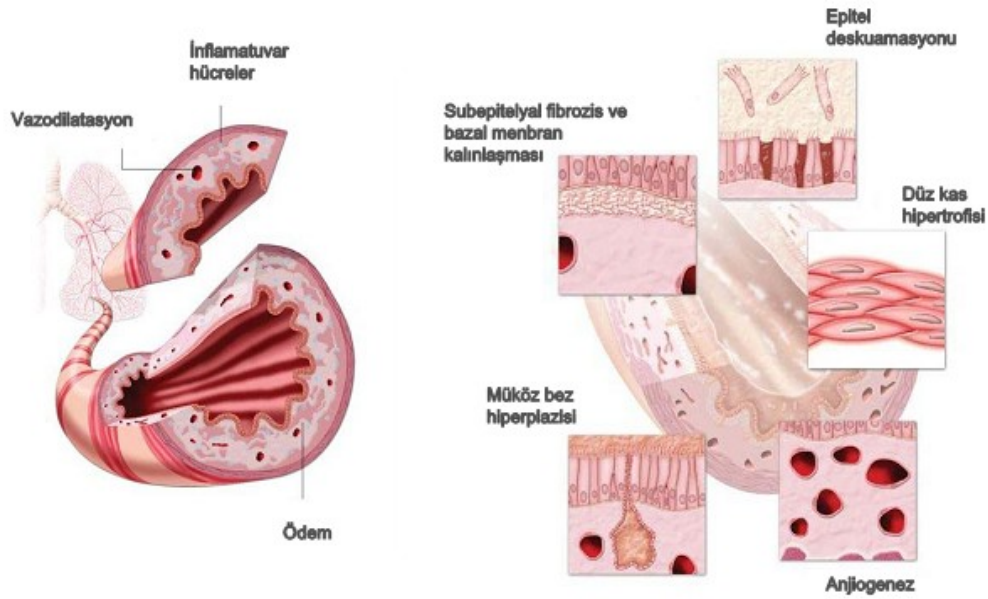
Mast hücreleri, eozinofiller, T lenfositler, dendritik hücreler, makrofaj ve nötrofiller enflamasyonda rol alan enflamatuvar hücreler olup ayrıca epitel, düz kas, endotel hücreleri; fibroblastlar, miyofibroblastlar ve hava yolları sinirleri de enflamasyonda rol alan hava yolu yapısal hücreleridir.⁹⁴⁻¹⁰² Astımla ilişkili çok sayıda medyatörün olduğu ve bunların hava yollarındaki karmaşık enflamasyonu yönettikleri artık bilinmektedir. Astım patogenezinde rol alan anahtar medyatörler kemokinler, sisteinil lökotrienler; IL1 β , TNF- α , GM-CSF, IL4, IL5 ve IL13'ü içeren sitokinler; histamin, nitrik oksit ve prostaglandin D2'dir¹⁰³⁻¹⁰⁸ (Şekil-2).



Şekil 2. Astım patogenezi^{111,112}

Astım hastalarının hava yollarında enflamatuvar cevaba ek olarak, hava yolu yeniden yapılanması (remodelling) olarak adlandırılan karakteristik yapısal değişiklikler de olmaktadır.^{109,110} Bu değişikliklerin bir kısmı astımın ağırlığı ile ilişkilidir ve hava yollarında relatif olarak geri dönüşümsüz darlıkla sonuçlanabilir. Bazal membran altında kollajen lifleri ve proteoglikanların birikimine bağlı olarak astımlılarda subepitelyal fibrozis oluşur. Aynı zamanda hava yolu düz kasında artış, kan damarlarında proliferasyon ve mukus sekresyonunda artış olur.^{111,112}

Astım patogenezinin temelini oluşturan hava yolu enflamasyonudur. Astımın klinik bulguları çok değişkendir ancak hava yolu enflamasyonu tipiktir. Astımlı hastalarda semptomlar ataklar halinde olsa da enflamasyon sürekli dir.^{113,114} Enflamasyon hastaların çoğunda üst solunum yolu ve burun dâhil olmak üzere tüm hava yollarında vardır; ancak fizyolojik etkilerinin en belirgin olduğu yer orta büyüklükteki bronşlardır.¹ Astımda hava yollarında görülen değişiklikler şekil 3’de verilmiştir.



Şekil 3. Astımda hava yollarında görülen değişiklikler¹¹⁵

2.1.6. Fizyopatoloji

Hava yolu daralması, semptom ve fizyolojik değişikliklere yol açan asıl olaydır. Hava yollarındaki düz kas kontraksiyonu, ödem, yeniden yapılanmaya bağlı duvar kalınlaşması, mukus sekresyonu artışı ve bunun oluşturduğu tıkaçlar hava yolu daralmasını ortaya çıkarmaktadır.^{112,116,117}

Astım tanımının bileşenlerinden biri olan hava yolu aşırı duyarlılığı astımlı hastanın hava yollarının normalde zararsız olan bir uyarana karşı daralmayla cevap vermesidir. Bu daralma da değişken hava akımı kısıtlanmasına ve aralıklı semptomlara neden olur. Hava yollarındaki bu aşırı duyarlılık hem enflamasyon hem de hava yollarının onarımı ile ilişkili olup, tedavi ile kısmen geri dönebilmektedir.¹

Hava yolu aşırı duyarlılığının mekanizması, birkaç hipotez ileri sürülmüş olmasına rağmen henüz tam olarak bilinmemektedir.^{112,116,117} Bunlar;

1. Hava yolu düz kas hücrelerinin artmış hacim ve/veya kontraktilitesinin sonucu olarak ortaya çıkan hava yolu düz kasının aşırı kontraksiyonu¹¹⁸

2. Bronkokonstriktör maddeler inhale edildiğinde hava yolu duvarındaki enflamatuvar değişiklikler sonucunda ortaya çıkan hava yolu kontraksiyonunun karşılanamaması ve hava yollarında aşırı daralmaya ve normal hava yollarında bulunan maksimum kontraksiyon platosundaki kayıp¹¹⁹

3. Ödem ve yapısal değişikliklerle ortaya çıkan hava yolu duvarı kalınlaşması, geometrik nedenlerle ortaya çıkan hava yolu düz kası kontraksiyonuna bağlı gelişen hava yolu daralmasını daha da arttırması¹¹⁸

4. Enflamasyon nedeniyle duyarlı hale gelebilen duyuşal sinirler duyuşal uyaranlara cevap olarak aşırı bronkokonstriksiyona yol açması¹

2.1.7. Tanı ve sınıflama

2.1.7.1. Klinik Tanı

2.1.7.1.1. Semptomlar

Astım tanısında anamnez çok önemlidir. Tanısal testlerin pozitif olması tanıyı destekler ancak negatif olması tanıyı dışlamaz. Tanı, nöbetler halinde gelen nefes darlığı, hışıltı, öksürük ve göğüste baskı hissi gibi semptomların varlığı ile konur.¹²⁰ Semptomların gün içinde veya mevsimsel değişkenlik göstermesi, sis, duman, çeşitli kokular veya egzersiz gibi nedenlerle tetiklenmesi, geceleri artış olması ve uygun astım tedavilerine yanıt vermesi astım tanısını destekler. Ailede astım öyküsünün bulunması ve atopik hastalıkların varlığı tanıyı koymaya yardımcı olan diğer özelliklerdir. Bazı duyarlı bireylerde, polen, küf mantarları gibi mevsimsel artış gösteren etkenlerle astım alevlenebilir.

2.7.1.1.2. Fizik Muayene

Hasta semptomatik değilse solunum sistemi muayenesi normal bulunabilir fakat fizik muayenenin normal olması astım tanısını dışlamaz. En sık rastlanan muayene bulgusu hava yolu tıkanıklığını gösteren hışıltı ve ronküslerdir. Solunum sesleri normal bulunan bazı astımlı hastalarda oskültasyon sırasında zorlu ekspirasyon yaptırılırsa ronküs işitilebilir. Astım ataklarındaki hava hapsi ve hava akım kısıtlanması solunum işini belirgin düzeyde artırır. Ciddi astım ataklarında ileri derecede azalmış ventilasyon ve hava akımı nedeniyle ronküs ve hışıltı duyulmayabilir. Bu durumdaki hastalarda atağın ciddiyetini gösteren siyanoz, uykuya meyil, konuşma güçlüğü, taşikardi, yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve interkostal çekilmeler gibi diğer fizik inceleme bulguları gözlenir.^{1,115,120}

Astımlı hastaların büyük çoğunluğunda rinit görülebildiğinden, fizik inceleme sırasında rinit, geniz akıntısı ve nazal obstrüksiyon bulguları açısından üst solunum yolu muayenesinin de yapılması önerilir.¹¹⁵

2.7.1.1.3. Bazı Astım Fenotiplerinin Tanısı

2.7.1.1.3.1. Öksürükle Seyreden Astım

Bu hastalarda kronik öksürük ana semptomdur.¹²¹ Hastaların tanısında özellikle solunum fonksiyonlarındaki değişkenliğin veya hava yolu duyarlılığının gösterilmesi ve balgamda eozinofil araştırılması önemlidir.¹²² Öksürükle seyreden astımın, öksürük ve balgam eozinofilisinin görüldüğü ama spirometrik inceleme ve hava yolu duyarlılığının normal olarak bulunduğu eozinofilik bronşitten ayırımının yapılması gerekir.¹²³ Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer durumlar, anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörlerine bağlı öksürük, gastro-özofageal reflü (GÖR), postnazal akıntı sendromu, kronik sinüzit ve vokal kord disfonksiyonudur.¹²⁴

2.7.1.1.3.2. Egzersize Bağlı Bronkokonstriksiyon

Fiziksel aktivite birçok astım hastası için astım belirtilerinin önemli bir sebebi olmakla beraber bazı hastalar için ise tek sebeptir. Egzersizle indüklenen bronkokonstriksiyon sıklıkla egzersiz tamamlandıktan 5-10 dakika sonra ortaya çıkar ancak nadiren egzersiz esnasında da bronkokonstriksiyon gelişebilir. Genelde tipik astım belirtileri nadiren ise öksürük görülür ve semptomlar 30-45 dakikada kendiliğinden düzelir. Koşu gibi egzersizler daha sıklıkla semptomlara sebep olur.¹²⁵

β_2 agonistlerle egzersiz sonrası gelişen semptomlarda hızlı düzelme ve egzersiz öncesi β_2 kullanımı ile semptomların önlenmesi astım tanısını destekler. Sadece egzersiz ile gelişen semptomlarla başvuran çocuklarda ve tanıda şüphe varsa 8 dakikalık egzersiz testi ile kesin tanı konulabilir.¹²⁶

2.7.1.1.3.3. Mesleksel Astım

İş yerinde gelişen astımın tanısı sıklıkla atlanmaktadır. Sinsi başlangıçlı olmasından dolayı kronik bronşit veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olarak yanlış adlandırılarak uygunsuz tedavi edilmektedir. İşe girmeden önce astım semptomu olmayanlarda özellikle sigara içmeyenlerde yeni gelişen burun akıntısı, öksürük, hışıltı dikkate alınmalıdır. Mesleksel astım tanısı konulabilmesi için meslek

öyküsü ve maruziyetlerin sistemik araştırılması gerekir. Bilinen ya da şüphelenilen duyarlılaştırıcı ajanla temas öyküsü, işe başlamadan önce semptomların olmaması ya da işe başladıktan sonra astım semptomlarında belirgin artış olması tanı için gereklidir.¹

Semptomlar ve işyeri arasındaki ilişkinin (işyerinde semptomların artması ve işyeri dışında azalması) saptanması duyarlılaştırıcı madde ile astım arasında bağlantı kurmak için yardımcı olabilir.¹²⁷ Tedavi için önerilen işten ayrılma sosyoekonomik önemli sonuçlar doğurabileceği için tanının kesinleştirilmesi gerekmektedir, bu amaçla spesifik bronkoprovokasyon testleri kullanılabilir.¹²⁸ Tanı için kullanılabilecek bir diğer test de 2 hafta boyunca günde en az 4 kez (hasta işyerinde iken ve işyerinden ayrıldıktan belirli bir süre sonra) zirve ekspirasyon akımı (PEF) ölçümü yapılmasıdır.¹²⁹⁻¹³²

2.7.1.1.3.4. Zor Astım

Bazı hastalarda yüksek inhaler steroid dozları ile astım kontrol altına alınamamaktadır. Dördüncü basamakta yani iki ya da daha fazla kontrol edici ilaçla hala semptomatik olan hastalarda zor astım düşünülmelidir.^{1,133} Zor astım tanısı koymadan önce hasta aşağıda belirtilen durumlar için tekrar değerlendirilmelidir.¹³³

- Hastanın astım tanısı doğrulanmalıdır, astımı taklit eden başka bir hastalık olmadığı konusunda emin olunmalıdır.
- Astımı tetikleyen ve kontrolünü güçleştiren durumların olmadığı (sigara içimi, alerjen maruziyeti, ilaçlar, mesleksi maruziyetler, gastro-özofageal reflü gibi) kontrol edilmelidir.
- Tedaviye uyum, inhaler tekniğin doğruluğu kontrol edilmelidir.

Yukarıda sayılan kontrolü güçleştirici durumların olmadığı netleştirildikten sonra halen dördüncü basamak tedaviye rağmen sık kurtarıcı ilaç gereksinimi ve sistemik steroid ihtiyacı olan olgular zor astım olarak tanımlanabilir. Olguların özelliklerine göre, yüksek doz inhaler steroid, uzun etkili beta agonist tedavilerine ek olarak oral steroid, lökotrien reseptör antagonistleri, anti-IgE tedavisi ve immünmodulator tedavilerin bu hastalarda astım kontrolüne yardımcı olabileceği gösterilmiştir.¹³⁴

2.1.7.2. Astımda tanı ve takip için kullanılan testler

2.1.7.2.1. Solunum fonksiyonlarının ölçümü

Astımın tanısı genellikle bu hastalığın karakteristiği olan semptomların varlığı ile konur. Bunun yanında solunum fonksiyonlarının ölçümü ve özellikle solunum fonksiyon bozukluğunun geri dönüşümlü olduğunun gösterilmesi astım tanısını büyük oranda doğrular.¹ Solunum fonksiyonlarının ölçümü hava yolu kısıtlamasının ağırlığını, geri dönüşümlülüğünü ve değişkenliğini göstererek astım tanısının desteklenmesini sağlamaktadır.¹ Fakat solunum fonksiyon testlerinin normal olması astım tanısını ekarte ettirmez. Hem erişkinlerde hem de çocuklarda solunum fonksiyonları ile semptomlar ve hastalık kontrolünü belirleyen diğer kriterler arasında güçlü bir korelasyon olmamasına rağmen bu ölçümler astım kontrolünün diğer yönleri için tamamlayıcı bilgiler sağlamaktadır.^{135,136}

Hava yolu kısıtlamasını değerlendirmek için çeşitli metotlar vardır ama beş yaş ve üzerindeki hastalarda özellikle bu metotlardan iki tanesi genel olarak kabul edilmektedir. Bunlar spirometri (spirometri ile ölçülen zorlu ekspiryumun birinci saniyesinde verilen hava hacmi (FEV₁) ve zorlu vital kapasite (FVC) değerleri) ve zirve akım hızı (PEF) ölçümleridir.¹

İlk başvuruda hastalık tanısını koymak ve ağırlığını belirlemek, tedavi sırasında ise hastanın en iyi değerlerini belirlemek için uygulanır. Daha sonraki izlemlerinde rutin olarak yapılması önerilmemekle beraber semptomlar ortaya çıktığında tekrarlanabilir.¹¹⁵ Zorlu ekspirasyon manevrası ile FEV₁, FVC, FEV₁/FVC ve PEF ölçülebilir.¹³⁷

Astım tanısı konulabilmesi için genel olarak FEV₁ değerinin bronkodilatör öncesi saptanan değere göre $\geq$ % 12 ve $\geq$ 200ml olması erken geri dönüşümlülük olarak kabul edilmektedir.¹³⁶ Ancak çoğu astım hastasında özellikle tedavi uygulananlarda bu görülmeyebilir, bu nedenle tanı duyarlılığı düşüktür.¹

Bazı hastalarda geri dönüşümlü hava akımı kısıtlanması 2-3 hafta oral kortikosteroid (20-40 mg/gün prednizolon) veya 6-8 hafta uygun doz inhaler steroid tedavisi ile ortaya konulabilir. Tedavi sonrası FEV₁ değerlerinde başlangıca göre % 15 artış görülmesi geç reverzibilite varlığı olarak değerlendirilir tekrarlanabilir.¹¹⁵

Birçok akciğer hastalığı FEV₁ değerinde azalmaya yol açtığından hava akımı kısıtlanmasının değerlendirilmesinde FEV₁/ FVC oranı yararlı olmaktadır. FEV₁/ FVC oranı normal olarak erişkinlerde % 70-80'den, çocuklarda ise % 90'dan büyüktür, bu değerlerin altındaki değerler hava akımı kısıtlanmasına işaret eder.¹¹⁵

2.1.7.2.2. Geri dönüşümlülük ve Değişkenlik

Geri dönüşümlülük ve değişkenlik kavramları, kendiliğinden veya ilaçlara yanıt sonucunda ortaya çıkan ve semptomlardaki değişikliklere paralel oluşan hava akımı kısıtlamasındaki değişiklikleri ifade eder.¹ Geri dönüşümlülük terimi genellikle FEV₁ (veya PEF) değerinde kısa (hızlı) etkili bronkodilatörlerin etkisiyle veya inhaler kortikosteroidler gibi kontrol edici ilacın uygulanmasından günler veya haftalar sonra daha yavaş ortaya çıkan düzelmeyi ifade eder.¹³⁸ Değişkenlik kavramı ile zaman içerisinde semptomlar ve solunum fonksiyonlarındaki iyileşme ve kötüleşmeleri kastedilmektedir.¹ Değişkenlik bir günün içinde olabileceği gibi, günler, aylar veya mevsimler arasında da olabilir. Öyküde bu şekilde bir değişkenliğin varlığı astım tanısının önemli bir özelliği olmakla beraber astım kontrol değerlendirmesinin de bir bölümünü oluşturmaktadır.¹

2.1.7.2.3 Zirve Ekspirasyon Akımı Ölçülmesi

Zirve akım ölçer (PEF metre) ile elde edilen PEF ölçümü astımın tanısının doğrulanması ve takibinde önemlidir.¹ PEF metreler ucuz, taşınabilir ve hastanın evde hava akımı değerlerini günlük takip edebilmesi için ideal araçlardır. Bununla birlikte PEF değeri, ne çocuklarda ne de erişkinlerde diğer solunum fonksiyon testleri ile (FEV₁ gibi) korele değildir.^{139,140} Genellikle PEF değerleri sabah bronkodilatör ilaç kullanılmadan önce yani PEF değerinin en düşük olmasının beklendiği zamanda; akşam ise bronkodilatör kullanıldıktan sonra yani değerler en yüksek durumdayken ölçülür.¹ Günlük PEF değişkenliğini göstermenin bir yolu, o gün içerisindeki en yüksek ve en düşük PEF değerleri arasındaki farkın ortalama günlük PEF değerinin yüzdesi olarak belirtilmesidir ve 1-2 haftalık ortalamasının alınmasıdır.¹⁴¹ Bu farkın % 20'nin üzerinde olması astım lehine kabul edilir.¹¹⁵

Bir diğerk yol ise, bir hafta içerisinde ölçülen en düşük sabah prebronkodilatr PEF değerkinin hastanın en iyi PEF değerkine bölünmesi ile elde edilir (Min% Max).¹⁴¹ % 85'in altında olması hava yolu değışkenliğini gösterebilecek en iyi PEF parametresi olarak kabul edilir, çünkü günde bir kez ölçüm yeterlidir, hesaplanması basittir ve hava yolu duyarlılığı ile daha iyi korelasyon gösterir.¹

PEF takibinin astımda;

1. Tanının doğrulanmasında [bir bronkodilatör inhalasyonu sonrasında PEF değerkinin bronkodilatör öncesi değere göre 60 L/dk veya % 20 (günde iki kez yapılan ölçümde % 10'dan fazla) artış göstermesi veya günlük değışkenliğin % 20'den fazla olması astımı düşündürür]^{142,143}

2. Özellikle belirti algılaması iyi olmayan hastalarda astım kontrolünü sağlanması (semptomların ve PEF değerklerinin izlenmesi ile hastanın atakların tedavisine erken başlamasını sağlayan astım takip planının astım sonuçlarını iyileştirdiği ortaya konmuştur)^{144,145}

3. Astımın mesleksel veya çevresel nedenlerinin ortaya konmasında (PEF değerkleri hem günde bir veya birkaç kez semptomlara neden olan egzersiz gibi aktiviteler sırasında veya şüphe edilen risk faktörlerine maruz kalındığında hem de maruziyetin olmadığı dönemlerde ölçülmelidir) kullanılabilir.¹

2.1.7.2.4. Hava Yolu Aşırı Duyarlılığının llmesi

Astımla uyumlu semptomları olmakla birlikte akciğer fonksiyonları normal bulunan kişilerde hava yollarının metakoline, histamine, mannitole ya da egzersize duyarlılığı astım tanısının konulmasını sağlayabilir.^{146,147} Hava yolu aşırı duyarlılığı ölçümü, hava yollarının astım semptomlarına sebep olan faktörlere duyarlılığını gösterir; test sonuçları ise genellikle FEV₁'de % 20 düşüşe sebep olan doz olan provakatif konsantrasyon olarak belirtilir.¹ Bu test duyarlılığı yüksek, ancak özgüllüğü düşük bir testtir; bu sebeple negatif test sonucu inhale glukokortikoid tedavi almayan hastalarda tanıyı ekarte ettirebilirken, pozitif sonuç ise astım tanısı koydurmaya yetmez.^{148,149} Rinit , kistik fibrosis, bronşektazi ve kronik obstrüktif akciğer hastalığında da hava yolu aşırı duyarlılığı tanımlanmıştır.¹⁵⁰⁻¹⁵²

2.1.7.2.5. Hava Yolu Enflamasyonunun İnvazif Olmayan Göstergeleri

Astıma bağlı hava yolu enflamasyonu, kendiliğinden ya da hipertonic sodyum klorür ile indüklenerek elde edilen balgamda eozinofilik ya da nötrofilik enflamasyon belirtileri aranarak değerlendirilir.¹⁵³ Ayrıca ekspirasyon havasında bulunan nitrik oksit ve karbon monoksit düzeylerinin astımdaki hava yolu enflamasyonunun invazif olmayan göstergeleri olarak kullanılması önerilmiştir.^{154,155}

Exhale nitrik oksit, inhale kortikosteroid kullanmayan astımlılarda astım olmayanlara oranla yükselmiştir, ancak bu bulgular astıma özgül değildir.¹ Exhale nitrik oksit ve balgam eozinofilisi de astım tanısında yardımcıları olarak prospektif olarak değerlendirilmemiştir, daha çok en uygun tedavi belirlenmesinde değerlendirilmektedirler.¹⁵⁶⁻¹⁵⁸

2.1.7.2.5.1. Alerjinin değerlendirilmesi

Astım ile başta alerjik rinit olmak üzere diğer alerjik hastalıklar arasında güçlü bir ilişki vardır. Bu nedenle astımlı kişilerde gerektiğinde ayrıntılı alerjik değerlendirme yapılması tanı ve tedavi yönünden yararlı olabilir.¹ Öncelikle anamnez ile gerekirse deri prick testi ya da spesifik IgE ölçümü ile yapılan bu değerlendirmede semptomlara yol açan risk faktörlerinin bazıları saptanabilir.¹ Alerjen ile spesifik bronş provokasyon testi, mesleksel astım tanısı ve akademik araştırmalar yönünden uygulanmakla birlikte yaşamı tehdit eden astım atağını tetikleyebileceğinden rutin olarak kullanılmamaktadır.¹⁵⁹

Anamnezinde alerji düşünülen hastada ilk tercih edilecek yöntem deri prick testidir. Basit, hızlı uygulanabilen, düşük maliyetli ve yüksek duyarlılıklı bir testtir. Ancak yanlış uygulamalarla yanlış pozitif ya da yanlış negatif sonuçlara sebep olabilir.¹

Spesifik IgE ölçümü, pahalı ve duyarlılığı düşük bir yöntemdir. Spesifik IgE'nin kullanılmasındaki esas sorun, pozitif test sonucunun 'hastalık alerjiktir' ya da 'astıma sebep olan bu alerjendir' dedirtebilme gücünün düşük olması ve semptomu olmayan hastalarda da antikor yüksekliğinin saptanabilmesidir.¹ Serum total IgE ölçümünün ise atopi tanısında hiçbir değeri yoktur.¹

2.1.7.2.5.2. Diğer testler

Hastaların ilk muayenesinde diğer hastalıkları ekarte etmek, ataklarda ise pnömoni ve pnömotoraks yönünden değerlendirmek amacıyla arka-ön akciğer grafisi çekilebilir. Genellikle normal olup, ataklarda hiperinflasyon bulguları vardır. Hastanın düzenli kontrollerinde rutin grafi çekimi gerekmez.¹¹⁵

Kanda eozinofili astım tanısı için özgül değildir ve izlem için rutin kullanılması önerilmez.¹¹⁵

2.1.7.3. Astım Ayırıcı Tanısı

5 yaşın üzerindeki çocuklar ve erişkinlerde astım ayırıcı tanısında;¹

- hiperventilasyon sendromu ve panik atakları
- Üst hava yolu obstrüksiyonu ve yabancı cisim aspirasyonu¹⁶⁰
- Vokal kord disfonksiyonu¹⁶¹
- Diğer obstruktif akciğer hastalıkları özellikle KOAH
- Obstruktif olmayan akciğer hastalıkları (örn. diffüz parankimal akciğer hastalığı)
- Solunum sisteminden kaynaklanmayan nedenler(örn. sol ventrikül yetersizliği) bulunmaktadır.¹

2.1.8. Astım sınıflaması

Astımda etiyolojik ajana göre sınıflama denemeleri olmasına rağmen her hastada çevresel bir sebep bulunamamaktadır. Yine de hastanın ilk değerlendirilişinde mesleksi/çevresel maruziyet sorgulanması ve korunma tedavisi açısından önemlidir.¹

Çalışmaların çoğu indükte balgam kullanılarak enflamatuvar fenotipler üzerine yapılmıştır, inhale glukokortikoid tedaviye klinik yanıt farklılığı açısından eozinofilik ve non-eozinofilik astımlılar karşılaştırılmıştır.^{162,163} Glukokortikosteroidlerin azaltılması sonrası alevlenme riskinin belirleyicisi olarak enflamatuvar belirteçler kullanılması denenmiştir.¹⁶⁴ Tüm bu sınıflama çabalarından en belirgin olanları ise astım kontrolüne ve astım ciddiyetine göre sınıflamadır.

2.1.8.1. Kontrol durumuna göre sınıflama

Astım kontrolü birçok şekilde tanımlanabilir. Genel olarak kontrol terimi hastalığın önlenmesi ve hatta iyileşmesi anlamına gelir. Ancak günümüzde bunlardan hiçbirinin gerçekçi seçenekler olmadığı astımda, bu terim ile hastalığın belirtilerinin kontrol altına alınması kastedilmektedir. Tedavinin amacı daha uzun süreli kontrol sağlanması ve bu kontrolün devam ettirilmesi olmalıdır.⁷⁸

Astım kontrolü değerlendirilirken sadece klinik belirtilerin kontrol altına alınması değil aynı zamanda alevlenme, akciğer fonksiyonlarındaki kötüleşme ve tedavi yan etkileri riski açısından da değerlendirilmesi gerekmektedir. Genellikle astımın iyi kontrol ediliyor olması alevlenme riskini azaltmaktadır.¹⁶⁵

Astım klinik kontrol değerlendirilmesinde kullanılmak üzere geçerliliği kabul edilmiş birçok ölçüt kullanılmaktadır (astım kontrol testi anketi, astım kontrol testi, astım tedavisi değerlendirme anketi gibi).¹⁶⁶⁻¹⁶⁸

2.1.8.2. Şiddete Göre Sınıflama

Önceki Global Initiative for Asthma (GINA) kılavuzlarında inhale glukokortikosteroid tedavi almayan astımlı hastalar için astım belirtilerinin derecesi, hava akımı kısıtlanması ve akciğer fonksiyon değişikliklerine göre 4 sınıfta incelenmesi öneriliyordu. Bu sınıflama tedaviye karar verilirken başlangıç döneminde yararlı olmakla beraber hastalığın şiddetinin aylar ve yıllar içinde değişebileceği, tedaviye tam yanıt verebileceği gibi sebeplerden dolayı artık şiddet kavramının tedavi kararlarının temelini oluşturması önerilmemektedir.^{169,170}

2.1.9. Tedavi ve takip

Astım tedavisi birbiriyle ilişkili beş bileşenden oluşmaktadır.¹

- 1- Hasta/hekim işbirliğinin geliştirilmesi
- 2- Risk faktörlerine maruziyetin tanımlanması ve azaltılması
- 3- Astımın değerlendirilmesi, tedavisi ve izlenmesi
- 4- Astım alevlenmelerinin tedavisi
- 5- Özel durumlar

2.1.9.1. Tedavide Kullanılan İlaçlar

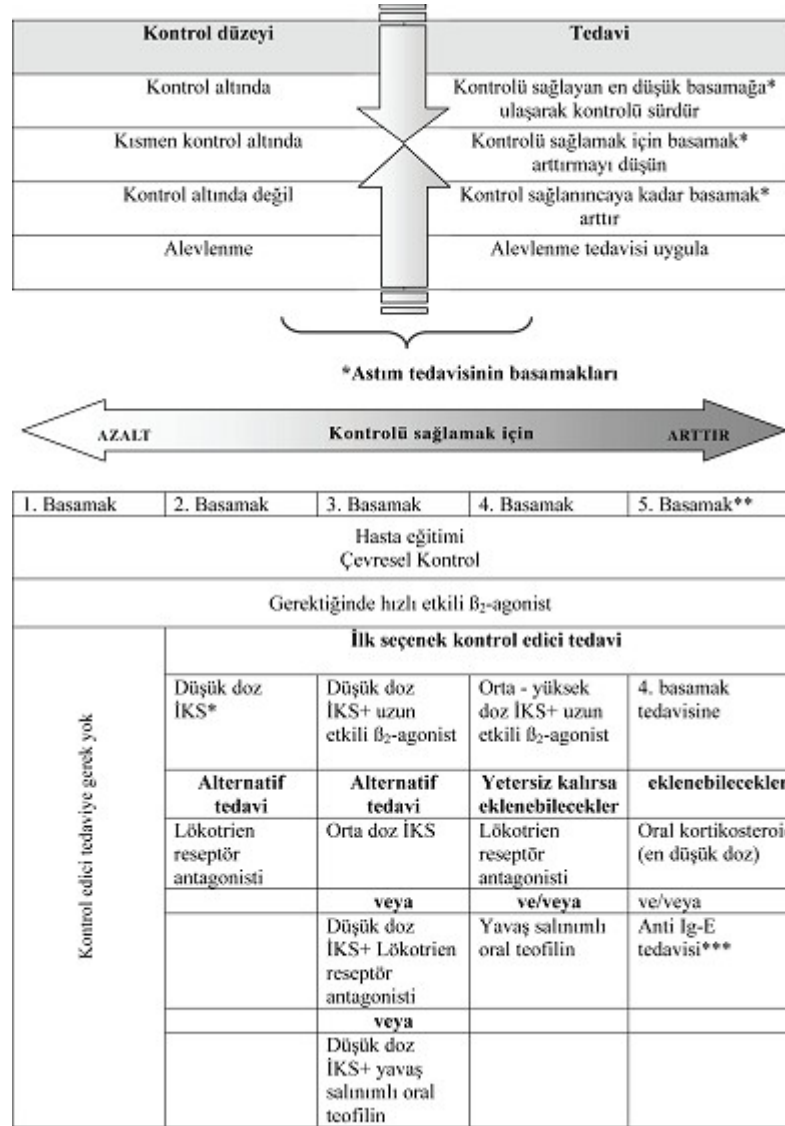
Astım tedavisinin amacı, klinik kontrolün sağlanması ve bunun sürdürülmesidir. Tedavide kullanılan ilaçlar kontrol edici ve rahatlatıcı ilaçlar olarak ikiye ayrılır. Kontrol edici ilaçlar esas olarak antienflamatuar etkileri yoluyla astımın kontrol altında tutulmasını sağlamak üzere her gün ve uzun süreli kullanılan ilaçlardır. Bunlar inhale ve sistemik steroidler, lökotrien antagonistleri, inhale glukokortikoid steroidlerle birlikte kullanılan uzun etkili β_2 agonistler, yavaş salınan teofilin, kromonlar, anti-IgE, sistemik steroid dozunun azaltılmasını sağlayan diğer çok daha az etkili tedavileri (örn. metotreksat, siklosporin, altın, troleandromisin ve alerjene özgü immunoterapiyi) içerir.^{1,171-176}

Rahatlatıcı ilaçlar hızla etki ederek bronkokonstriksiyonu düzelteren, semptomları gideren ve gerektiğinde kullanılan ilaçlardır. Bu grupta hızlı etkili β_2 agonistler, inhale antikolinergik ilaçlar, kısa etkili teofilin ve kısa etkili oral β_2 agonistler bulunmaktadır.¹

Inhale glukokortikoidler (beklametazon dipropiyonat, budesonid, siklesonid, flunisolid, flutikazon, mometazon furoat, triamsinolon asetonid) günümüzde astım tedavisinde kullanılan en etkili anti enflamatuar ilaçlardır.¹

2.1.9.2. Başlangıç Tedavisi

Daha önce hiç tedavi almamış hastada ilk kez başlanacak olan tedavi astımın ağırlığına göre ayarlanır. Daha önce tedavi almamış olgular astım ağırlığı açısından değerlendirilmeli, olgu hafif intermittan ise başlangıç tedavi 1. basamaktan, hafif persistan ise 2. basamaktan, orta persistan ise 3. basamaktan, ağır persistan ise 4. basamaktan tedavi başlanmalıdır.¹¹⁵ Astımda basamak tedavisinde kullanılan ilaçlar Şekil 4’de gösterilmektedir.



Şekil 4. Astım basamak tedavisi¹

Yeni tedavi başlanan astımlılar 4 haftada bir değerlendirilerek tedavinin yeterli astım kontrolü sağlayıp sağlamadığına bakılmalı, kontrol sağlanana kadar tedavi her vizitte basamak yükseltilerek tekrar düzenlenmelidir.¹

2.1.9.3. Kontrolün Değerlendirilmesi

Astım hava yolu enflamasyonu, solunum fonksiyonları ve semptomlar ile tanımlanır. Bu nedenle astımda kontrol hedeflenirken tüm bu değişkenlerin düzelmesi, iyileşmesi beklenmelidir. Semptomların derecesi, solunum fonksiyon test değerlerindeki

düşmeler, semptomları gidermek için gereksinim duyulan günlük bronkodilatör ilaç miktarları ve aktivite kısıtlaması olup olmadığına bakılarak kontrol düzeyi saptanır.¹ Günlük klinik pratikte Astım Kontrol Testi (ACT), Astım Kontrol Ölçeği (ACQ), Astım tedavisi değerlendirme soru formu (ATAQ) gibi sorgu formları ile çok kısa sürede astım kontrol düzeyleri belirlenebilir.^{168,177-180}

2.1.9.4. Kontrol sağlamaya yönelik tedavi:

Hastanın kontrol düzeyi ve halen kullandığı ilaçlar tedavi seçimini belirler. Kontrol altında olmayan bir hastada kontrolü sağlamak amacıyla ilaç dozu ve çeşidi artırılır, ancak tedavi ayarlanmadan önce hasta, ilaçları doğru kullanıp kullanmadığı ve risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir. Halen tedavi almakta olan ancak kontrol altında olmayan hasta tedaviye uyum açısından değerlendirilip tetikleyiciler uzaklaştırıldıktan sonra 4 hafta süreyle izlenir. Eğer kontrol sağlanamıyorsa kontrol sağlanıncaya kadar tedavi basamağı artırılmalıdır. Her tedavi basamağında semptomların hızla giderilmesi için rahatlatıcı olarak hızlı etkili bir bronkodilatör verilmelidir. Ancak bu semptom giderici ilacın günde 2'den fazla kullanım gereksinimi, kontrol edici tedavinin artırılması gerektiğine işaret etmektedir.¹

Kontrol altına alınan ve en az 3 aydır kontrolde olan hastada ise kontrolü sağlayacak en düşük tedavi basamağı ve dozu belirlemek amacıyla tedavi azaltılır. Buna kontrole dayalı basamak tedavisi denir.¹

2.1.9.5. Kontrol sürdürülmesi için izlem

Hangi basamakta olursa olsun bir kez astım kontrol altına alınınca kontrolün sürekliliğini sağlamak için hasta yakından izlenmelidir. İdeal olarak hastaların tedavilerinin düzenlendiği ilk vizitlerinden sonra kontrol sağlanana kadar 4 haftada bir, daha sonrasında her üç ayda bir değerlendirilmeleri gereklidir. Bir alevlenmeden sonra ise iki-dört hafta sonra izlem viziti yapılmalıdır.¹¹⁵

2.1.9.6. Korunma

Farmakolojik tedavi astımda kontrolün sağlanması ve yaşam kalitesinin artırılmasında oldukça etkilidir. Buna rağmen astım gelişmesinin engellenmesi, semptomların kontrol altına alınması ve atakların önlenmesi adına risk faktörleri ile temasın ortadan kaldırılması veya azaltılmasına yönelik önlemler mümkün olduğunca uygulanmalıdır. Çevresel risk faktörleri (tetikleyiciler) ile temasın azaltılması hem astım gelişiminin önlenmesi hem de hastalık gelişmiş kişilerde semptomların kontrol altına alınabilmesi açısından önem taşımaktadır. Astım gelişmesini önlemeye yönelik önlemler primer korunma, hastalık gelişen kişide semptomların ve atak gelişiminin önlenmesine yönelik yöntemler sekonder korunma olarak ifade edilmektedir.¹¹⁵

Astım etyopatogenezi ait bilgilerimiz henüz çok net olmadığından astımın gelişiminin engellenmesine yönelik önlemler oldukça kısıtlıdır. Astım ataklarına “tetikleyiciler” olarak tanımlanan viral enfeksiyonlar, alerjenler, hava kirliliği etkenleri ve ilaçlar gibi çok sayıda faktör neden olmaktadır. Hastanın tetikleyici etkenlerle temasının azaltılması astım kontrolünü artırır ve ilaç gereksiniminde azalmaya neden olur. Meslek ortamında duyarlanmaya yol açan etkenlerin erken dönemde saptanması ve duyarlanmış kişinin bu etkenlerle temasının engellenmesi meslek astımının tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır.¹¹⁵

2.2. Vitamin D

D vitamini, kemik metabolizması ve nöromusküler fonksiyonlar için önemli rolleri olduğu bilinen steroid yapıda bir hormondur. Pek çok vertebralı, D vitamini ihtiyacını yeterli güneş maruziyeti olduğu takdirde deriden fotokimyasal yolla sentezleyerek sağlar. Bu yüzden D vitamini gerçek bir vitamin değil bir prohormondur. D vitamini kalsiyum (Ca) ve fosforun (P) kan düzeylerinin düzenlenmesinde, kemik döngüsünün uygun biçimde devamının sağlanmasında gereklidir.¹⁸¹

Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Grubunun (NHANES) verilerine göre Amerika Birleşik Devletlerinde adolesan ve erişkinlerin ancak dörtte birinde vitamin D düzeyi yeterlidir. Ayrıca çocukların % 61’inde vitamin D yetersizliği mevcuttur.¹⁸² Onüçüncü vitamin D çalışma raporuna göre Kuzey Amerika ve Batı Avrupa’nın

yaklaşık yarısında ve geri kalan dünyanın üçte ikisinde vitamin D eksikliği vardır.¹⁸³ Bu veriler vitamin D eksikliğinin giderek artan önemini ortaya koymaktadır.

D vitamini düzeylerinin kanda tespit edilebilmesini sağlayan teknik gelişmeler sonrası yapılan çalışmalarda, genel kanının aksine erişkin ve sağlıklı sayılan bireylerde de D vitamini eksikliğinin tahmin edilen düzeylerin çok üzerinde olduğu görülmüştür. D vitamini eksikliği halinde oluşabilecek olumsuz sonuçlar göz önüne alındığında, sık görülen bu durumun aslında ciddi bir toplum sağlığı sorunu olduğu ortaya çıkmaktadır.

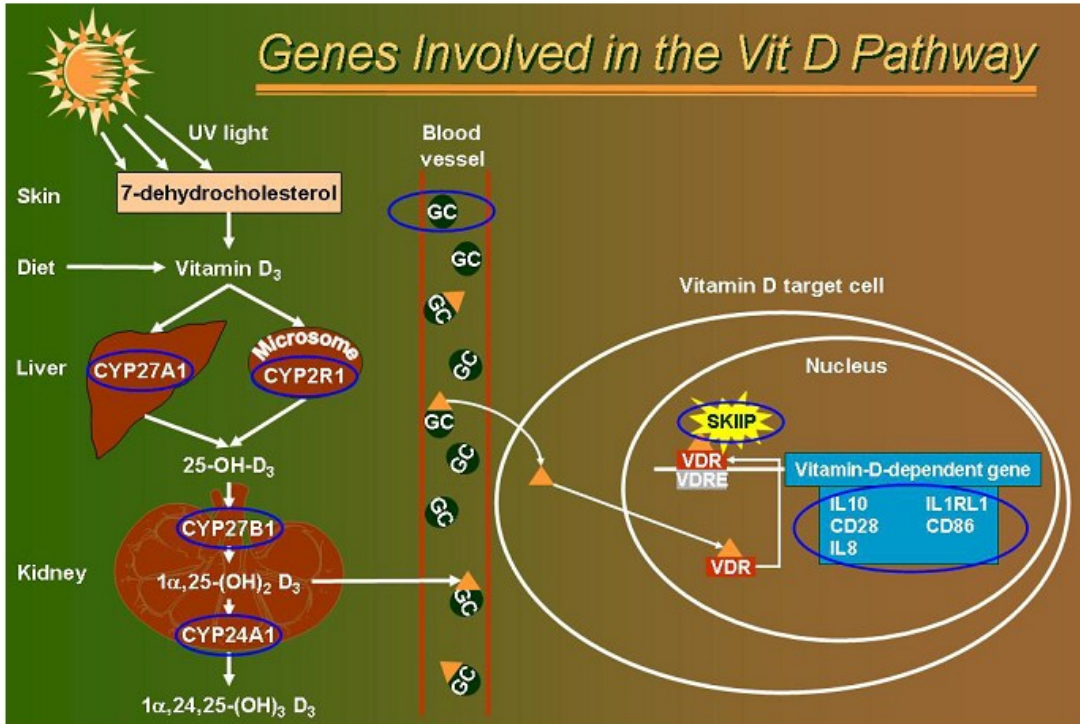
2.2.1. Vitamin D Metabolizması

İnsanlarda vitamin D'nin iki şekli bulunur. Bunlar vitamin D₂ (ergokalsiferol) ve vitamin D₃'dür (kolekalsiferol). Vitamin D₃ deride güneş ışınları ile 7-dehidrokolesterol'den elde edilir. 290-315 dalga boyundaki ultraviyole B güneş ışınları ile 7-dehidrokolesterol önce previtamin D₃'e dönüştürülür. Daha sonra izomerizasyon ile previtamin D₃'den vitamin D₃ oluşur. Vitamin D₃ dışarıdan diyetle özellikle yağlı balıklarla da alınır. Özellikle ringa balığı ve uskumru vitamin D₃ açısından zengindir. Vitamin D₂ ise bitkilerin güneş ışınları ile karşılaşması sonucu oluşur.¹⁸⁴

Güneş ışınları ile oluşan vitamin D₃ gereksiniminin % 90-95'ini karşılar. Deriden sentez edilen ve besinlerle alınan D₃ ve D₂ vitaminleri karaciğerde 25-hidroksi vitamin D₃ [25(OH)D₃] ve 25-hidroksi vitamin D₂'ye [25(OH)D₂] dönüştürülür. 25(OH)D (kalsitriol) hem 25(OH)D₃ ve 25(OH)D₂'yi tanımlamak için kullanılır. Karaciğerde sentez edilen 25(OH)D vitamini D vitamini bağlayan proteine (DBP) bağlanarak böbrek dokusuna taşınır. DBP-25(OH)D vitamin kompleksi renal tübül hücrelerine girer ve burada serbest kalan 25(OH)D vitamini mitokondride sitokrom P450 enzim sistemi birlikteliğinde 1- α -hidroksilaz enzimi ile aktif D vitamini olan 1-25(OH)₂D'ye dönüştürülür. Eğer 1-25(OH)₂D yeterli ise 25(OH)D'nin bir kısmı 24-25(OH)D'ye dönüştürülür. Bu daha az aktiftir ve katabolize edilir. D vitamini bağlayan protein 25(OH)D, 1-25(OH)₂D ve 24-25(OH)D metabolitlerine yüksek afinite ile bağlanır ve aminoasit yapısı olarak albümine benzerdir.^{184,185}

Hücrelere taşınan aktif 1-25(OH)₂D hücre içerisinde iki yolak ile işlevsellik kazanır. Bunlar “genomik” ve “nongenomik” yolak olarak adlandırılır. Genomik yolakta DBP'lerle dokulara taşınan 1-25(OH)₂D hücre içine girerek vitamin D reseptörü

(VDR) ile kompleks yapar. Bu kompleks retinoik asit X-reseptörünü de yanına alarak üçlü kompleks halinde belirli DNA bölgelerine bağlanır. Üçlü kompleks bazı genlerin (osteokalsin, kalsiyum bağlayan protein, 24-hidroksilaz) transkripte olmasına neden olurken bazı genlerin ise (enflamatuvar genler, IL-2, IL-12) transkripsiyonunu azaltır. Non-genomik yolla ise D vitamini plazma membranındaki VDR reseptörlerine bağlanarak sitoplazma içerisinde ikincil mesaj yollarını aktive eder. Bu yolk sonucunda hücre membranındaki kalsiyum kanalları aktifleştirilir. Non-genomik yolk daha çok pankreas beta hücrelerinde, düz kas hücrelerinde, kalp kası hücrelerinde bağırsak hücrelerinde ve monositlerde aktiftir. Bu yolağın psöriazis, tip I diyabet, romatoid artrit, multipl skleroz, Crohn hastalığı, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve bazı sık görülen kanserlerin gelişimi ile ilgili olduğu ileri sürülmektedir.^{184,185} Vitamin D yolağı şekil 7’de gösterilmektedir.^{184,185}



Şekil 5. Vitamin D yolağı¹⁸⁶

2.2.2. Vitamin D Eksikliği Nedenleri

Her ne kadar kalıtsal veya sekonder vitamin D metabolizma bozukluklarına bağlı vitamin D eksikliği görülse de D vitaminin yetersiz sentezi ve besinlerle yetersiz alımı ülkemizde en sık görülen nedendir.¹⁸⁷ Tablo 2’de vitamin D eksikliği nedenleri görülmektedir.

Tablo 2. Vitamin D Eksikliği Nedenleri¹⁸⁷

1. D Vitamininin yetersiz sentezi ya da yetersiz alımı Yetersiz güneş ışını Alınan yiyeceklerin D vitamini içeriklerinin düşük olması Gebelikte kötü beslenme Koyu cilt rengi
2. Yağda eriyen vitaminlerin düşük emilimi Kolestatik karaciğer hastalıkları Pankreatik yetmezlik Biliyer obstrüksiyon Çölyak hastalığı Kısa bağırsak sendromu
3. D Vitaminini metabolizması bozuklukları Sitokrom P-450 enziminin indüksiyonu (fenitoin, fenobarbital, rifampin) Bozuk 25(OH)D vitamini yapımı Diffüz karaciğer hastalığı Düşük 1,25(OH) ₂ D vitamini sentezi İlerlemiş renal hastalıklar Hereditör renal alfa-1 hidroksilaz eksikliği (D vitaminine bağımlı raşitizm tip 1) 1,25(OH) ₂ D vitaminine son organ direnci (D vitaminine bağımlı raşitizm tip 2)

2.2.3. Ciltte Vitamin D Sentezini Etkileyen Durumlar

Deriye penetre olan solar ultraviyole B (UVB) fotonlarının sayısını etkileyen faktörler veya derideki 7-dehidrokolesterolün miktarındaki değişiklikler vitamin D’nin ciltteki üretimini etkiler.¹⁸⁸

Pigmentasyon= Melanin güneş ışıkları açısından etkin bir filtredir, 290 nm ve üzerindeki dalga boyuna sahip güneş ışınları absorbe ederek epidermal provitamin D₃ ile UVB fotonları için yarışır. UVB fotonlarını etkin olarak emer, prokolekalsiferolün fotosentezini azaltır Ciltteki melanin pigmentasyonu ne kadar olursa olsun cilt en fazla kendi provitamin D₃ içeriğinin % 10-20’si kadar previtamin D₃ sentezleyebilir, güneş ışığına uzun süre maruziyette bile previtamin D₃ biyolojik olarak inaktif olan iki ürüne,

lumisterol ve taşisterole dönüşür. Zenciler gibi koyu renk cilde sahip, melanin pigmentasyonu fazla olan insanlarda güneş koruyucu faktör 15 (SPF) ile benzer olarak cildin D vitamini sentezleme yeteneğinde % 99 azalma olduğu tespit edilmiştir.^{181,188,189}

Yaş: Yaş arttıka ciltteki vitamin D prekürsörü olan 7-dehidrokolesterolün konsantrasyonu azalır. Bu da cildin D vitamini sentezleme kapasitesini azaltır.^{181,188,189}

Güneş koruyucular: SPF içeren güneş koruyucular cilt kanseri, cilt yanıkları gibi güneşin istenmeyen etkilerini önlemekle birlikte ciltteki D vitamini sentezini de etkilemektedir. SPF 8 içeren güneş koruyucular vitamin D'nin ciltteki sentezini % 95 oranında azaltırken SPF 15 içerenler % 99 azaltır.^{181,188,189}

Mevsimler ve enlem: Günün bazı saatleri, mevsim ve enlem farklılıkları ciltteki vitamin D sentezini etkiler. Bunun nedeni; güneş kışın dünyaya daha yakın olsa da, güneş ışınlarının daha oblik açıyla düşmesi ve ozon tabakasından daha fazla absorbe edilmesidir. Oblik açıyla daha az fotonlar dünyaya ulaşır. Günün bazı saatleri, mevsim ve enlem güneşin oblik açıyı etkileyen faktörlerdir. 37° üzeri enlemde, kasım-şubat ayları arasında dünyaya ulaşan UVB fotonları sayısında belirgin düşme vardır. 37° altında ve ekvatora yakın bölgelerde yıl boyunca ciltte daha fazla vitamin D sentezi vardır. Aynı şekilde sabah erken saatlerde ve öğleden sonra oblik açı nedeniyle yazın bile vitamin D üretimi azdır. Saat 10.00-15.00 arası ciltte vitamin D sentezi için yeterli UVB fotonlarının ulaştığı saatlerdir.¹⁸⁸

Giyim: Kapalı giyim tarzı UVB ışınlarının cilde ulaşmasını engelleyerek ciltteki vitamin D sentezini azaltır.^{187,188}

Obezite: Vitamin D yağda çözünebilir ve vücutta depolanır. Fazla sentezlenen vitamin D vücutta yağ dokusunda depolanır ve kışın kullanılır. Obez bireylerde abdominal yağ dokusunda 4-400 ng/g vitamin D₂ ve D₃ saptanmıştır. Bu nedenle obez bireylerde vitamin D eksikliği riski daha fazladır.¹⁸⁸

Hava kirliliği: Hava kirliliği de emilebilen UVB fotonu miktarını azalttığı için ciltteki D vitamini sentezini azaltarak D vitamini eksikliğine yol açabilir.¹⁸⁹

2.2.4. Vitamin D Durumunun Değerlendirilmesi

Kan 25(OH)D düzeyi doku vitamin durumunu gösteren en iyi göstergedir. Bu nedenle D vitamini eksikliklerini değerlendirmede kullanılan temel parametredir.

25(OH)D₃ vitamin D'nin dolaşımdaki majör formudur ve yarı ömrü yaklaşık 2-3 haftadır. Plazma 1,25(OH)₂D düzeyi eksiklik durumlarında normal hatta yüksek olabilir, bu nedenle vitamin D durumunu değerlendirmede kullanılmaz. Ancak vitamin D eksikliği, yetersizliği, yeterli düzeyi ve toksik düzeyi belirleyecek sınır değerleri belirlemek güçtür.¹⁹⁰⁻¹⁹²

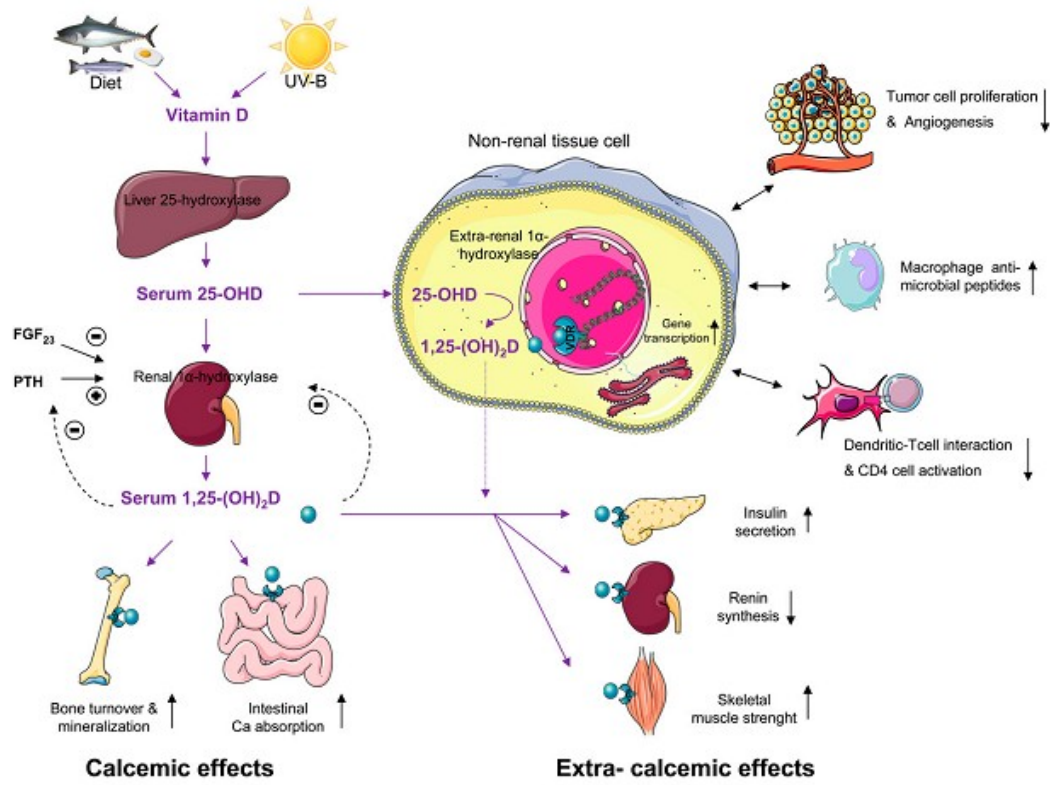
Son yıllarda yayınlanan çalışmalarda vitamin D eksikliği serum 25(OH)D₃ düzeyi 20 ng/ml ve altında olması; vitamin D yetersizliği ise serum düzeyinin 21-29 ng/ml arasında olması şeklinde tanımlanmaktadır. Parathormonu (PTH) aktive etmeyecek en düşük 25(OH)D₃ düzeyi 30 ng/ml'dir (75 nmol/l). Vitamin D için yeterli düzey >30 ng/ml (75 nmol/l) olarak kabul edilmektedir.¹⁹³⁻¹⁹⁵. Tablo 3'de serum 25(OH)D₃ düzeylerine göre vitamin D durumu gösterilmektedir.¹⁹⁶

Tablo 3. Serum 25(OH)D₃ Düzeyinin Değerlendirilmesi^{190, 191, 192}

Vitamin D durumu	Serum 25(OH)D ₃ düzeyi (ng/ml)
Ağır vitamin D eksikliği	< 10
Vitamin D eksikliği	≤ 20
Vitamin D yetersizliği	21-29
Vitamin D yeterli	≥ 30
İntoksikasyon	> 150

2.2.5. Vitamin D işlevleri

Şekil 6'da vitamin D'nin fonksiyonları kısaca özetlenmektedir.



Şekil 6. Vitamin D fonksiyonları¹⁹⁷

2.2.5.1. Vitamin D'nin Kemik Metabolizmasındaki Etkileri

Kemik metabolizması üzerine D vitaminin üç temel etkisi vardır:

1. D vitamini bağırsak kalsiyum emilimini artırır. Bağırsak epitelyum hücrelerinde VDR'ye bağlanan D vitamini kalsiyum bağlayan proteinin sentezini artırarak kalsiyumun aktif transportunu artırır. Aktif transport yanında kalsiyum bağırsaklarda hücre kenarlarında difüzyon yoluyla emilir. Aktif transportun eşik değeri varken difüzyon sisteminin eşik değeri yoktur ve diyetle alınan kalsiyum miktarına bağlıdır. D vitamini varlığında diyetteki kalsiyumun % 30-40'ı emilirken D vitamini yetersizliğinde kalsiyumun % 10-15'i emilir. D vitamini bağırsaklardan fosfor emilimini de artırır.^{184,185}

2. D vitamini kemik dokusu üzerine etki ederek kalsiyum mobilizasyonunu artırır. Bunun için PTH ile birlikte hareket eder. Aktif D vitamini kemik dokusunda osteoblastlardaki VDR'ye bağlanarak osteoblastlarda NF-κb (RANKL) proteinin sentezini artırır. Daha sonra osteoblastlar üzerindeki nükleer faktör-kappa beta ligandin

reseptör aktivatörü (RANKL) proteini preosteoklastlardaki RANKL reseptörüne bağlanarak preosteoklastların olgun osteoklastlara dönüşmesini sağlar. Olgun osteoklastlar çeşitli hidrolitik enzimler salgılayarak kemik matriksinden kalsiyum mobilizasyonunu ve bunun yanında diğer minerallerin de dolaşıma salınmasını sağlarlar.^{184,185}

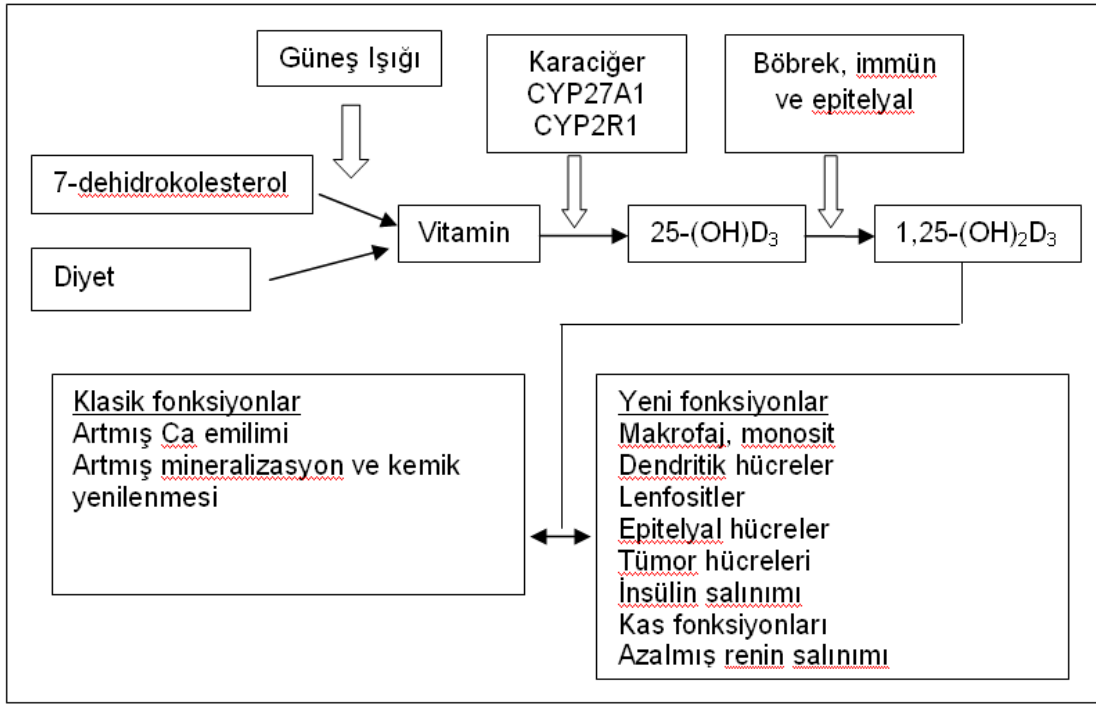
3. D vitamini böbreklerden de kalsiyum Emilimini artırır. Distal tübül hücrelerinden filtre edilen kalsiyumun % 1'i emilir. D vitamini PTH ile birlikte distal tübül hücrelerine etki ederek etkisini gösterir. Kalsiyum düşüklüğünde ilk aşamada D vitamini bağırsaklarda kalsiyum ve fosfor Emilimini artırır, eğer bu yeterli olmaz ise PTH kemik kalsiyumunu mobilize etmek için D vitamini sentezini artırır. PTH ve hipofosfatemi böbreklerde 1,25(OH)₂D sentezini arttıran önemli faktörlerdir. PTH renal proksimal ve distal tübül hücrelerinde kalsiyum Emilimini artırırken fosfor atılımını artırır. Hipofosfatemi PTH'dan bağımsız olarak böbreklerde 1,25(OH)₂D sentezini artırır.^{184,185}

2.2.5.2. Vitamin D'nin Kemik Metabolizması Dışındaki Etkileri

Vücutta çoğu doku ve hücrelerin 1,25(OH)₂D bulundurmasının anlaşılmasıyla, vitamin D'nin pek çok biyolojik fonksiyonları araştırılmaya başlanmıştır. Bağırsaklar, böbrekler ve kemik dokusu vitamin D metabolizmasının yer aldığı esas organlardır. Bununla birlikte hemen her hücrede (beyin, kalp, mide, pankreas, deri, meme, gonadlar, T ve B lenfositleri, monositler vs.) VDR vardır. D vitamini hem kalsiyum metabolizması hem de iskelet dışı etkilerini VDR aracılığı ile yapar. Ayrıca 25(OH)D'nin böbrek dışı dokularda 1- α hidroksilaz enzimi ile 1,25(OH)₂D'ye dönüşebildiği gösterilmiştir. Tüm bu veriler D vitamininin parakrin ve otokrin düzenleyici özellikleri olduğunu göstermektedir.¹⁸⁴ Ayrıca direkt ya da indirekt olarak 1,25(OH)₂D, hücre proliferasyonunun, diferansiyasyonunun ve apoptozisinin regülasyonunda görev alan genleri kontrol eder. Aynı zamanda adaptif immün sistemin güçlü bir immün düzenleyicisidir. Enfeksiyonlara karşı doğal immün cevabın uyarılmasında rol oynar.¹⁹⁸

Vitamin D'nin kanser, kardiyovasküler hastalıklar, psöriasis, multipl skleroz, tip I diyabet ve metabolik sendrom gelişimi üzerine etkileri yanında diğer bazı otoimmün

hastalıkların gelişimi ile de ilgisi olabileceği ileri sürülmektedir. İmmün işlev bozukluğunun ön planda olduğu bu hastalıklar romatoid artrit, enflamatuvar bağırsak hastalığı, sistemik lupus eritematozis, osteoartrit ve periodontal hastalıklardır.^{184,188,190} Vitamin D'nin klasik ve yeni fonksiyonları şekil 7'da, ilişkilendirildiği hastalıklar ise tablo 5'de gösterilmektedir.



Şekil 7. Vitamin D fonksiyonları¹⁹⁹

Tablo 5. Vitamin D'nin Kemik Dışı Etkileri

İmmünolojik Etkileri
Enfeksiyon hastalıkları üzerindeki etkisi
Oto-immün hastalıklar üzerindeki etkisi
Kanser üzerindeki etkisi
Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) üzerindeki etkisi
Kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki etkisi
KOAH üzerindeki etkisi
Astım üzerindeki etkisi

2.2.5.2.1. Vitamin D'nin İmmünolojik Etkileri

Vitamin D'nin immün regülasyondaki önemi giderek artmaktadır. 25(OH)D'nin 1 α -hidroksilasyonu beyin, meme, kolon, prostat ve enflamasyon bölgesindeki immün sistem hücreleri gibi böbrek dışı bölgelerde de gerçekleşir. Lokal olarak sentezlenen 25(OH)D, parakrin etkiyle immün cevabı düzenler. 25(OH), monositler, makrofajlar, dendritik hücreler ve aktive T ve B hücreleri gibi immün sistem hücreleri dâhil çoğu hücre tipinde yer alan nükleer VDR'lere bağlanır.²⁰⁰

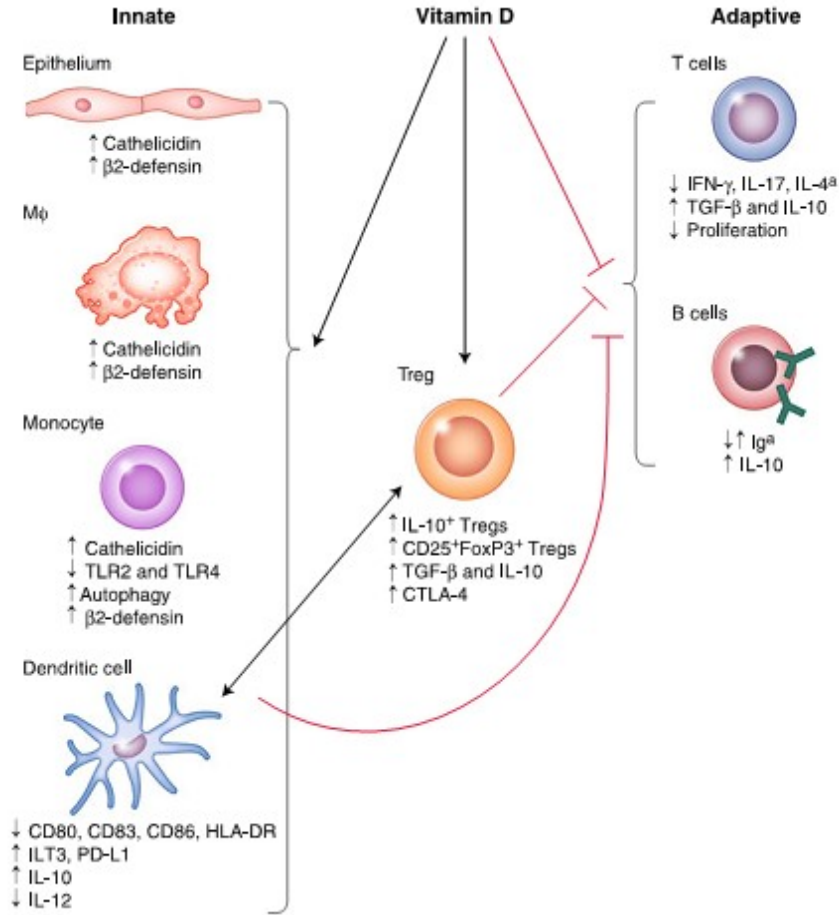
Vitamin D'nin doğal immüniteye etkisi hem antimikrobiyal fonksiyonları destekleyerek hem de enflamatuvar aktiviteyi baskılayarak olur. İnsan monositlerinin kalsitriol ile tedavisi, toll-like reseptörlerden (TLR) TLR2 ve TLR4'ün ekspresyonunu inhibe eder. TLR erken enflamatuvar immün cevabın başlamasında önemlidir. Kalsitriol ile monositlerdeki TLR ekspresyonunun azalması proenflamatuvar sitokinlerden tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) üretimini azaltır. Doğal immün hücrelerin enflamatuvar fonksiyonlarının inhibe edilmesinin yanı sıra vitamin D kazanılmış efektör immün cevabı da azaltır ve antimikrobiyal peptit (AMP) sentezini uyarır. İnsanlarda mevcut tek katelisin ailesinden AMP olan "İnsan katelisin antimikrobiyal peptid-18" (hCAP-18), nötrofillerde, alveolar makrofajlarda, epitelyal hücrelerde ve keratinositlerde gösterilmiştir. hCAP-18 geni VDR bağlama bölgesi içerir. Kalsitriol insan monosit, nötrofil, keratinosit ve ayrıca solunum epitelinde hCAP-18 ekspresyonunu artırır. Vitamin D'nin AMP üretimini artırması vitamin D eksikliği ve enfeksiyonlar arası ilişkiyi açıklamaktadır.²⁰¹

Doğal immüniteye etkisinin yanı sıra vitamin D direk olarak efektör T lenfosit fonksiyonlarını düzenler. *İn vitro* çalışmalarda, kalsitriolün T hücre proliferasyonunu, IL-2 yapımını ve Th₁ sitokinlerden interferon- γ (IFN- γ) yapımını inhibe ettiği gösterilmiştir. Vitamin D'nin Th₂ sitokinler olan IL-4, IL-5 ve IL-13 yapımına etkisi daha az bilinmektedir. Kalsitriolün IFN- γ üreten CD4+T hücrelerini azaltmasının yanı sıra IL-4, IL-5 ve IL-10 üretimini arttırdığını ve Th₂ cevabı geliştirdiğini gösteren çalışmaların yanı sıra IFN- γ üreten hücreleri azalttığı gibi IL-4 üreten hücreleri de etkilemediği veya azalttığı yani Th₂ cevabı arttırmadığını gösteren çalışmalar da vardır. *İn vitro* çalışmalarda kalsitriolün konsantrasyonunun Th₂ cevaba etkisini belirlemede

önemli olabileceği, çok az veya çok fazla vitamin D'nin alerjik immün cevabı başlatabileceği ileri sürülmüştür.²⁰⁰

Kalsitriol varlığında dentritik hücrelerde (DC), antijen sunan moleküllerin CD1a ve majör histocompatibility kompleks (MHC) class II, ve ko-stimülör moleküller (CD40, CD80 ve CD86) yüzey ekspresyonu azalır ve tam olgunlaşamaz. Pro-enflamatuvar sitokin IL-12 üretimleri azalır, anti-enflamatuvar sitokin IL-10 yapımları artar. Kalsitriol-verilmiş DC T hücre proliferasyonunu uyarmaz. Kalsitriol-verilmiş DC sonrasında CD4+CD25- T hücreleri ile kültüre edilirse, supresif aktivitesi olan CD4+FoxP3+Treg (regülatör T hücre) hücreler indüklenir. Bu nedenle kalsitriol-verilmiş DC tolerojenik olarak tanımlanır.²⁰²

Şekil 8'de vitamin D'nin immün fonksiyonları özetlenmiştir.



Şekil 8. Vitamin D'nin immünolojik fonksiyonları²⁰³

2.2.5.2.1.1. Vitamin D'nin Etketör T Lenfosit Fonksiyonlarına Etkisi

Doğal immüneye etkisinin yanı sıra vitamin D direk olarak etketör T lenfosit fonksiyonlarını düzenler. İn vitro çalışmalarda, kalsitriolün T hücre proliferasyonunu, IL-2 yapımını ve TH₁ sitokinlerden interferon-γ (IFN-γ) yapımını inhibe ettiğı gösterilmiştir. Vitamin D'nin Th₂ sitokinler olan IL-4, IL-5 ve IL-13 yapımına etkisi daha az bilinmektedir. Kalsitriolün IFN-γ üreten CD4+T hücrelerini azaltmasının yanı sıra IL-4, IL-5 ve IL-10 üretimini arttırdığını ve Th₂ cevabı geliştirdiğini gösteren çalışmaların yanı sıra IFN-γ üreten hücreleri azalttığı gibi IL-4 üreten hücreleri de etkilemediğı veya azalttığı yani Th₂ cevabı arttırmadığını gösteren çalışmalar da vardır. *İn vitro* çalışmalarda kalsitriolün konsantrasyonunun Th₂ cevaba etkisini belirlemede önemli olabileceğı, çok az veya çok fazla vitamin D'nin alerjik immün cevabı başlatabileceğı ileri sürülmüştür.²⁰⁰

Bir diğder derlemede vitamin D'nin IFN- γ, IL-2 ve IL-5 üretimini azalttığı, Th₂ hücrelerde ise IL-4 salınımını arttırdığı savunulmuştur. D vitamininin Th₁ hücreleri direkt inhibe ettiğı ve IL-12 üzerinde inhibitör etki göstererek dengeyi Th₂ yönünde bozduğı belirtilmiştir. Th₁ hücrelerden sitokin salınımını azalttığı ve Th₂ hücre IL-4 salınımını arttırdığı ve bu etkileriyle vitamin D'nin enflamasyon ve doku hasarı üzerine etkileri açıklanmıştır.²⁰¹

2.2.5.2.1.2. Vitamin D'nin T Regülatör Hücre Fonksiyonlarına Etkisi

Kalsitriol varlığında dentritik hücrelerde (DC), antijen sunan moleküllerin (CD1a ve MHC class II, ve ko-stimülatör moleküller CD40, CD80 ve CD86) yüzey ekspresyonu azalır ve tam olgunlaşamaz. Pro-enflamatuvar sitokin IL-12 üretimleri azalır, anti-enflamatuvar sitokin IL-10 yapımları artar. Kalsitriol-verilmiş DC T hücre proliferasyonunu uyaramaz. Kalsitriol-verilmiş DC sonrasında CD4+CD25- T hücreleri ile kültüre edilse supresif aktivitesi olan CD4+FoxP3+Treg hücreler indüklenir. Bu nedenle kalsitriol-verilmiş DC tolerojenik olarak tanımlanır (43). Kalsitriol aynı zamanda CD4+T hücrelerine direkt etki ederek IL-10 sekrete eden CD4+ Treg hücre popülasyonunu artırır.²⁰⁰

2.2.5.2.2. Vitamin D'nin Enfeksiyon Hastalıkları Üzerine Etkileri

Vitamin D yetersizliği ve eksikliği pek çok hastalıkla ilişkili bulunmuştur. Erişkinlerde “normal” vitamin D konsantrasyonlarının altındaki değerler tüberküloz, influenza, otoimmün hastalıklar, kanser (prostat, kolon ve meme), ve myokardiyal enfarktüs ile kuvvetle ilişkili bulunmuştur. İnfant ve çocuklardaki çalışmalarda da vitamin D eksikliğinin tip I diyabet ayrıca alerjik ve atopik hastalıklara da etkisi araştırılmaktadır. Ancak, çocukluk yaş grubundaki sonuçlar henüz net değildir.²⁰⁵

Çocuklarda, enfeksiyonlar tüm dünyada en sık morbitide ve mortalite nedenidir. Pek çok epidemiyolojik çalışmada, yetersiz vitamin D düzeyi ile çocuklarda solunum yolu enfeksiyonları ve/veya hastanede yatma arasında ilişki gösterilmiştir. Najada ve ark. da solunum yolu hastalığı nedeniyle hastanede yatan infantlarda nütrisyonel rikets insidansını yüksek bulmuştur.²⁰⁵ Wayse ve ark. da Hindistan’da bir özel hastaneye başvuran nonraşitik çocuklarda akut alt solunum yolu enfeksiyonlarını (ASYE) araştırmış, subklinik vitamin D eksikliğinin ve hayatın ilk 4 ayında sadece anne sütü ile beslenmemenin ağır ASYE için risk faktörü olduğunu bulmuşlardır.²⁰⁶ Karatekin ve ark. yenidoğanlarda akut ASYE ve nonraşitik vitamin D eksikliğini araştırmış ve akut ASYE olan yenidoğanların serum 25(OH)D düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu bulmuşlardır.²⁰⁷

Vitamin D ve solunum yolu enfeksiyonları arası ilişkiyi gösteren pek çok epidemiyolojik çalışmalar vardır. Ancak astmatik bireylerde veriler azdır. NHANES verilerine göre serum 25(OH)D düzeyleri <25 nmol/L olanlarda üst solunum yolu enfeksiyonu sıklığı astımlılarda astımı olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur.²⁰⁸

Vitamin D yetersizliği ve enfeksiyöz hastalıklara yatkınlık arasındaki ilişkinin en tipik örneği tüberkülozdur (TB). Son 20 yılda yayınlanmış çalışmalarda serum 25(OH)D düzeylerinde düşüklük ile TB enfeksiyonuna yatkınlık ve hastalığın ağırlığı arasında kuvvetli ilişki gösterilmiştir. Yakın zamanda, Londra’da yaşayan Hint popülasyonunda yapılan bir çalışmada aktif TB olanlarda vitamin D eksikliği, kontrol grubu olarak seçilen enfekte olmayan ev içi temashılardan daha sık bulunmuştur.²⁰⁹ Son yıllarda VDR, DBP genetik polimorfizmi ile TB’a yatkınlık araştırılmaktadır.²¹⁰ Yapılan bir çalışmada, TB hastalarına 6 haftalık standart TB tedavisine ek olarak vitamin D veya plasebo verilmiş, vitamin D tedavisi alan grupta, balgam ve radyolojik düzelme (%)

100) plasebo grubuna göre (% 76,7) daha yüksek oranda tespit edilmiştir.²¹¹ Virülene *M. tuberculosis* enfekte insan makrofajlarında yapılan bir çalışmada, 1,25(OH)₂D eklenmesi ile yaşayan basil sayısında azalma tespit edilmiştir.²¹²

İmmün sistem, Toll-like reseptörler (TLRs) ile *M. Tuberculosis* gibi birçok patojeni, patojen–ilişkili moleküler paternlerle (PAMPs) tespit edebilmektedir. *M. Tuberculosis* tarafından sunulan PAMPs’lar makrofajların TLR2/1 dimerleri ile ilişkiye girer ve bu da hem CYP27b1 hem de VDR up-regulasyonu ile sonuçlanır.^{213,214} IL 15’in 25(OH)D’nin 1,25(OH)₂D dönüşümünü, VDR aktivasyonunu ve katelisinind indüksiyonunu sağlayan CYP27b1 indüksiyonundan sorumlu olduğu gösterilmiştir.²¹⁵ Katelisinind geni LL-37 (katelisinind) anti-mikrobiyal geni kodlamaktadır. Bu da insanlarda vitamin D cevap elementi içermektedir. Böylece vitamin D bağlanması LL-37 ilişkili *M.Tuberculosis* öldürülmesini sağlamaktadır.²¹⁶ Katelisinind geninin solunum epitelyum hücrelerinde eksprese edildiği ve vitamin D kaynaklı katelisinindin bronşiyal epitelyum hücreleri gibi birçok hücre serisinde bulunduğu gösterilmiştir.²¹⁷

Viral enfeksiyonların insidansı, özellikle çocukluk yaş grubunda, subkutan vitamin D sentezinin doğal olarak yetersiz olduğu kış aylarında tipik olarak artmaktadır. Erişkinlerin aksine yetersiz vitamin D depoları olan çocuklarda enfeksiyonlar daha sıklıkla viral kaynaklıdır. Geçmişte yapılmış pek çok çalışmada yeterli vitamin D düzeyinin üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarından koruyucu rolü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalardaki anahtar nokta, enfeksiyonlara yatkınlığın nütrisyonel riketsin belirgin bulguları ortaya çıkmadan başlamasıdır. Özellikle hastaneye yatışı gerektiren enfeksiyon riski, nütrisyonel riketsin bulgularının ortaya çıktığı ağır vitamin D eksikliğini değil vitamin D yetersizliği durumunu yansıtır. Çoğu toplumda yetersiz vitamin D konsantrasyonu klinik olarak çocukları daha ağır etkilemekte ve sıklıkla rikets ve osteomalazi bulguları ortaya çıkmadan olmaktadır.²⁰⁵

VDR gen polimorfizmi ile ilgili çalışmalar, vitamin D ve diğer enfeksiyöz hastalıklar arası ilişkiyi desteklemektedir. Janssen ve ark. RSV bronşiyolitine genetik yatkınlık ile VDR ve doğal immün fonksiyonlarla ilgili genlerde bazı tek nukleotid polimorfizimleri (SNPs) arasında önemli ilişkiyi göstermiştir.²¹⁸ Roth ve ark. hastaneye yatan Kanadalı çocuklarda vitamin D konsantrasyonları ve akut ASYE arası ilişkiyi araştırmış, vitamin D durumunun akut ASYE için hastaneye yatma riskiyle ilişkili olmadığını saptamışlardır.²¹⁹ Ancak Roth ve ark. bu çalışma popülasyonunda TaqI ve

FokI restriksiyon endonükleazları kullanarak iki SNPs göstermişlerdir. VDR'nin ff genotipine sahip çocuklarda akut ASYE özellikle RSV bronşiyoliti gelişme riskinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. VDR'nin ff genotipi daha az aktif VDR kodlamakta ve immün hücrelerin antimikrobiyal aktivitesi ve immünmodulator etkisi için vitamin D kullanımı azalmaktadır. Bronşiyolitinin önemli bir sorun oluşturduğu dünyada, vitamin D desteği gibi basit bir tedaviyle hastalığın insidansında azalma sağlanabileceği ileri sürülmüştür.²²⁰

2.2.5.2.3. Vitamin D'nin Oto-immün Hastalıklar Üzerine Etkileri

1,25(OH)₂D nükleer reseptöre ulaşır, aktive olması sonrasında, monositlerin makrofajlara dönüşümünde azalma olur ve bu da makrofajların T lenfositlerine antijen sunumunu azaltır. Aynı zamanda hem B lenfositlerinden immünglobulin sentezi hem de antijen sunan dentritik hücrelerinin maturasyonu baskılanır. Böylece gecikmiş sensitivite reaksiyonları 1,25(OH)₂D tarafından inhibe edilir. Vitamin D reseptörünün aktivasyonu, aktive olmuş lenfositlerin üzerinde anti-proliferatif etkiye neden olur ve doğal öldürücü lenfositlerin oluşumunu ve fonksiyonlarını baskılar.^{221,222} Vitamin D eksikliğinde ise enflamatuvar sürecin reaktivasyonu olduğundan, oto-immün hastalıklar için risk artmış olur. 1,25(OH)₂D ile Th₁ ilişkili enflamatuvar cevabın baskılanması, D vitaminin, Th₁ ilişkili oto-immün hastalıkları önlemedeki ana mekanizmayı oluşturmaktadır.²²³ Vitamin D eksikliği ile ilişkili oto-immün hastalıklar multipl skleroz (MS), romatoid artrit, kron hastalığı ve tip1 diyabeti içerir. Buna ek olarak, vitamin D reseptör geninde oluşan polimorfizmler ise Hashimoto hastalığı, Graves hastalığı ve Addison hastalığı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.^{224,225}

2.2.5.2.4. Vitamin D'nin Kanser Üzerine Etkileri

Ekvatorlardan uzaklaştıkça, kanser riskinde ve insidansında artış gözlemlenmiştir.²²⁶ Ayrıca yaz aylarında tanı alan kanserlerin, sağ kalımlarının daha da iyi olduğu gösterilmiştir.²²⁷ Kanser gelişme riskinin artmasının ve daha yüksek enlemlerde daha kötü prognoza sahip olmasının en olası açıklaması vitamin D eksikliğidir.^{228,229} 1,25(OH)₂D'nin kansere karşı koruyucu etkisini, hem anti-proliferatif etkiyle hem de

hücrelerin differansiyasyonunu düzenleyerek gösterdiği düşünülmektedir. Vitamin D aynı zamanda tümörün yayılımını kolaylaştıran telomeraz ekspresyonunu, apoptozisi ve anjiyogenezi inhibe etmektedir.²³⁰⁻²³² Ayrıca vitamin D, DNA'yı tamir eden genlerle, genomun bütünlüğünü sağlayan genlerin ekspresyonunu uyarmaktadır.²³³ Kolon, meme, over ve prostat kanserleri vitamin D eksikliği ile ilişkili bulunmuştur. Vitamin D alımının artmasıyla hem meme hem de kolon kanseri riskinde % 50, prostat kanseri riskinde % 49 ve over kanseri riskinde ise % 36 azalma tespit edilmiştir.²³¹

2.2.5.2.5. Vitamin D'nin tip 2 diyabetes mellitus (T₂DM) üzerine etkileri

Framingham Offspring çalışmasında, 25(OH)D düzeyi en düşük çeyrekte olan hastalarla karşılaştırıldığında, 25(OH)D düzeyi en yüksek çeyrekte olan hastalarda, T₂DM insidansında % 40 azalma tespit edilmiştir. Ayrıca en yüksek seviyede vitamin D değerleri olan hastaların açlık glukoz seviyeleri anlamlı derecede düşük saptanırken, daha az oranda insülin rezistansı saptanmıştır.²³⁴

Büyüme çağındaki obez Afriko-Amerikan gençler üzerinde yapılan bir çalışmada, 25(OH)D düzeyi 15 ng/mL'nin altında olanlarda, oral glukoz testinde insülin seviyesinin artarak insülin duyarlılığının azaldığı gösterilmiştir.²³⁵

Yapılan prospektif çalışmalarda, vitamin D tedavisi ile T₂DM insidansının azaldığı gösterilmiştir. Örneğin, Nurse's Health çalışmasında, günlük en az 800 IU vitamin D alanların, günlük 200 IU alanlara oranla T₂DM insidansının % 33 azaldığı saptanmıştır.²³⁶ Finlandiya'da erkekler üzerinde yapılan başka bir çalışmada, 25(OH)D düzeyi en yüksek çeyrekte bulunan kişilerde, T₂DM insidansında anlamlı derecede azalma tespit edilmiş. Bu ilişkinin, multivaryant analizlerle obezite için düzenlemeler yapıldıktan sonra da devam ettiği saptanmıştır.²³⁷ İngilterede yapılan bir çalışmada, on yıl sonra 25(OH)D düzeyi ile insülin rezistansı ve T₂DM gelişimi arasında negatif bir ilişki saptanmıştır.²³⁸ NHANES çalışmasında ise, 25(OH)D düzeyi ile HbA1c düzeyi arasında ters bir ilişki saptanmıştır.²³⁹

T₂DM'nin kronik mikrovasküler komplikasyonlarının, vitamin D eksikliği ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. NHANES çalışmasında, vitamin D yetersizliği olanlarda % 79, vitamin D eksikliği olanlarda ise % 85 oranında diyabetik nefropatinin arttığı gösterilmiştir. Bu ilişki ırk, cinsiyet, hipertansiyon, kolesterol seviyesi, sigara,

renin-anjiyotensin sistemini bloke eden ilaçları kullananlara göre düzenlemeler yapıldıktan sonra da devam etmiştir.²⁴⁰ Diyabetik nefropatisi olanlarda 1,25(OH)₂D düzeyi ile diyabetik retinopati arasında ters bir ilişki saptanmış olsa da, diyabetik retinopati ile vitamin D düzeyi arasında bağımsız bir ilişki saptanmamıştır. Yine vitamin D tedavisi ile diyabetik nöropati ağrısının azaldığı saptanmış olsa da, diyabetik nöropati ile vitamin D eksikliği arasında direk bir ilişki saptanmamıştır.²⁴¹

2.2.5.2.6. Vitamin D'nin Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkileri

Vitamin D eksikliği, insülin rezistansı, hipertansiyon, vasküler kalsifikasyon, enflamasyon ve sol ventriküler hipertrofi gibi kardiyak risklerle ilişkili bulunmuştur. Aynı zamanda vitamin D eksikliği konjestif kalp yetersizliğinin insidansında ve kalp yetersizliği mortalitesindeki artışla ilişki bulunmuştur.²⁴²

Vitamin D eksikliği sonucu oluşan primer veya sekonder hiperparatiroidizm (PTH), insülin rezistansı, enflamasyon, artmış karotid intima-media kalınlığı ve kardiyak olaylarla ilişkili bulunmuştur.²⁴³ NHANES çalışmasında, vitamin D düzeyi <18 ng/mL olması, kardiyak olaylarda % 40 artış ile ilişkilendirilmiştir. Vitamin D düzeyi <15ng/mL olan kişilerde, >5ng/mL olan kişilerle karşılaştırıldığında, kardiyovasküler hastalıklarda % 53 artış saptanmıştır. Vitamin D düzeyi <10ng/mL olan kişilerde ise bu oran % 80'ne yükselmiştir.²⁴⁴

Hipertansiyon ile vitamin D eksikliğinin beraber görüldüğü durumlarda, vitamin D eksikliğinin düzeltilmesiyle kan basıncı düzeylerinde düzelmeler saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada, vitamin D düzeylerinin artmasıyla, sistolik kan basıncında ortalama 6 mm Hg düşüş saptanmıştır.²⁴⁵ İskoçya'da kış mevsiminin sonunda yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, vitamin D eksikliği olan hastalardan oluşan bir gruba 100,000 IU tek doz vitamin D, diğer gruba ise plasebo verilmiştir. İki grup karşılaştırıldığında, tek doz vitamin D tedavisi alan grupta, sistolik kan basıncında ortalama 14 mm Hg düşüş saptanmıştır.²⁴⁶

Vitamin D eksikliğinin aynı zamanda kalp yetersizliği ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir. Koroner anjiyografi yapılan 3299 hasta, prospektif olarak yedi yıl süreyle takip edilmiştir. Bakılan ilk vitamin D düzeylerinin düşüklüğü, hem kalp yetersizliği ile hem de ani kardiyak ölüm riskiyle ilişkili saptanmıştır. NHANES

çalışmasında, vitamin D düzeyi normal olan kişilere göre, vitamin D yetersizliği saptananlarda kalp yetersizliğinden ölümlerde 2 kat, vitamin D eksikliği olanlarda ise 3,4 kat risk artışı saptanmıştır.²⁴⁷

2.2.5.2.7. Vitamin D ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA)

KOA ile vitamin D arasındaki ilişki henüz tam olarak açıklanamamıştır. Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalar özellikle D vitaminin aktif formu olan 1,25(OH)₂D'nin akciğer fonksiyonlarında azalma, enflamasyonda artış ve immünitede azalma ile ilişki olduğunu göstermektedir.²⁴⁸⁻²⁵⁰

Amerika Birleşik Devletlerinde 14,091 kişi üzerinde yapılan NHANES III çalışmasının verilerinin Black ve ark. tarafından incelendiği bir çalışmada, yaş cinsiyet, ırk, vücut kitle indeksi (VKİ) ve sigara öyküsü gibi faktörlere göre düzenlemeler yapıldıktan sonra, serum vitamin D düzeyi ile FEV₁ ve FVC arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Ancak çalışmanın sonucunda vitamin D düzeyi ile KOA varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yalnızca günde 20'den fazla sigara içen grupta FEV₁ değeri ile vitamin D düzeyi arasında daha kuvvetli bir ilişki saptanmıştır. Bu çalışmanın verilerine bakıldığında, vitamin D düzeyi erkeklerde, kadınlara oranla daha yüksek bulunmuştur. VKİ ile ters orantılı saptanmış ve yaş arttıkça vitamin D düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir. Yine günde yirmi sigaradan fazla sigara içenlerde, hiç içmeyenlere oranla vitamin D düzeyi daha düşük bulunmuştur.²⁵¹

Shaheen ve ark. tarafından Hertfordshire kohort çalışmasının verilerinin kullanılarak yapıldığı bir çalışmada, 2937 katılımcının 521'inde (% 18) spirometrik olarak KOA tespit edilmiştir. Yapılan analizlerde, vitamin D düzeyini etkileyen faktörlerle ilgili düzenlemeler yapıldıktan sonra serum 25(OH)D konsantrasyonu ile FEV₁ ve FVC arasında ilişki saptanmamıştır. FEV₁/FVC oranı ile zayıfta olsa negatif bir ilişki saptanmış olup, daha yüksek vitamin D düzeyleri olan bireylerde hava akımı kısıtlaması olma olasılığının arttığı gösterilmiştir. Ancak bu ilişki D vitamini kullananlarda saptanmamış olup yalnızca D vitamini kullanmayanlarda saptanmıştır. Buna karşın, D vitamini alımının daha iyi akciğer fonksiyonları ve daha düşük KOA prevalansı ile ilişkili olduğu saptanmıştır.²⁵²

Janssens ve ark. tarafından 262 KOAH hastası ile halen sigara içen veya bırakmış 152 sağlıklı yetişkinden oluşan kontrol grubunda yapılan kesitsel bir çalışmada, kontrol grubunun % 31’de vitamin D eksikliği saptanırken, GOLD spirometrik sınıflamasına göre Evre1 hastaların % 39’unda, evre 2 hastaların % 47’sinde, evre 3 hastaların % 60’ında ve Evre 4 hastaların ise % 77’sinde vitamin D eksikliği saptanmıştır. Ortalama vitamin D düzeyi, hastalar ($19,9 \pm 8,2$ ng/mL) ile kontrol grubu ($24,6 \pm 8,7$ ng/mL) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p < 0,0001$). Ortalama vitamin D düzeyleri ise GOLD sınıflamasına göre evre 1 olan hastalarla ($22,4$ ng/mL) ile kontrol grubu arasında benzer olarak saptanırken, GOLD evresi arttıkça ortalama vitamin D düzeyleri de anlamlı derecede azalmıştır (GOLD 2, 3 ve 4 sırasıyla $20,35$, $18,8$ ve $16,0$ ng/mL; $p < 0,0001$). Ayrıca vitamin D eksikliği ile FEV1 değeri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (Pearson $r = 0,28$, $p < 0,0001$).²⁵³

Kunisaki ve ark. tarafından Lung Health Study III (LHN III) kohortu kullanılarak 196 hasta üzerinde yapılan longitudinal bir çalışmada, FEV₁ kayıp hızı yüksek olan hastalarla, düşük olan hastaların vitamin D düzeyleri karşılaştırılmıştır. FEV₁ kayıp hızı yüksek olan hastaların vitamin D düzeyi ($25,0$ ng/mL) ile FEV₁ kayıp hızı yavaş olan hastaların vitamin D düzeyi ($25,9$ ng/mL) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0,54$).²⁵⁴

KOAH akut alevlenmelerin tedavisinde uygun antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Diğer bir yaklaşım ise doğal immün sistemin up-regülasyonudur.²⁵⁵ Dang ve ark. epitelyal hücreler ve beyaz kan hücreleri gibi farklı hücre tiplerinde, VDR içeren promotor bölgeleri olan katelisidin (LL-37) gibi antimikrobiyal polipeptidleri kodlayan genlerin olduğunu göstermişlerdir.²⁵⁶ Monositlerde, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -VDR kompleksinin TLR-2 yoluyla lokal olarak artması LL-37 üretimini arttırmaktadır. Bu da *M.Tuberculosis*’in intraselüler eradikasyonunu güçlendirmektedir.²¹² LL-37 aynı zamanda *Pseudomonas Aeruginosa* ve *Staphylococcus Aureus*, çeşitli virüsler ve *Clamidy*a gibi çeşitli antibiyotiğe dirençli suşların öldürülmesinde etkilidir.²⁵⁷ LL-37 insan hava yolları yüzey epitelinde, submukozal glandlarda ve makrofaj ve nötrofillerin sekretuar granüllerinde yaygın olarak eksprese edilmektedirler.²⁵⁸ Vitamin D eksikliği durumunda, LL-37 üretimi azalması sonucunda kronik respiratuvar enfeksiyonlara ve hava yolu kolonizasyonuna neden olabilmektedir.²⁵⁹ Bu nedenle, KOAH hastalarında vitamin D konsantrasyonunun arttırılması ile bakteriyel yük ve eşlik eden

alevlenmelerin azaltılabileceği düşünülmektedir. Ancak bu alanda çok fazla çalışma bulunmamaktadır.

Vitamin D yalnızca farklı hücrelerin proliferasyonunun, farklılaşmasının ve apoptozisinin düzenlenmesinde yer almakla kalmayıp direkt veya indirekt olarak transforming growth factor-beta, matriks metalloproteinaz (MMP) ve plazminojen aktivatör sistemleri kontrol ederek özellikle akciğer ve deri dokusu gibi belirli kemik dışı dokularda ekstraselüler matriks dengesini düzenlemektedir.^{26,261} MMP-9'un KOAH'lı hastaların balgamında arttığı tespit edilmiştir ve KOAH gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir.²⁶² Aynı zamanda vitamin D'nin, keratinositlerde TNF alfa kaynaklı MMP-9 up-regülasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Vitamin D eksikliğinin ise MMP-9 kaynaklı akciğer parankim harabiyetine neden olduğu düşünülmektedir.²⁶³

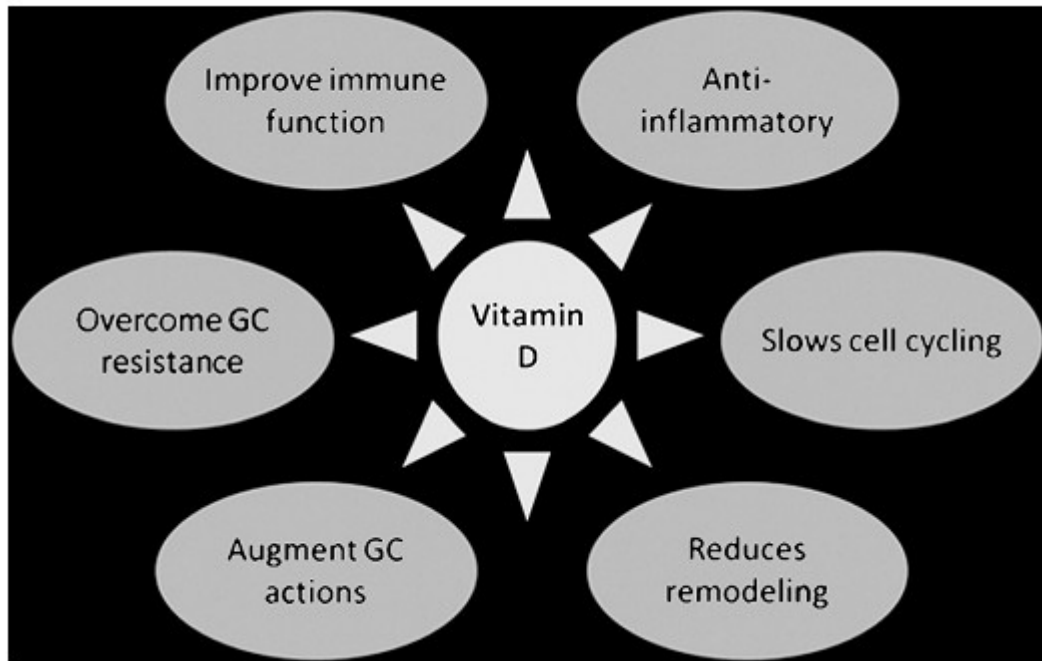
Damera ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, vitamin D'nin insan havayolu düz kas hücrelerinin büyümesini, retinoblastoma proteinin ve checkpoint kinaz 1'in fosforilasyonunu inhibe ederek azalttığını göstermişlerdir.²¹⁹ Bu verilerden yola çıkarak, astım ve KOAH gibi kronik havayolu hastalığı olan kişilerde vitamin D tedavisi ile havayolu düz kas hücrelerinin kitlesinin büyümesinin engellenebileceği düşünülmektedir.²⁶⁴

2.2.5.2.8. Vitamin D ve Alerji

Pek çok geniş çaplı doğum kohort çalışmalarda infantil dönemde vitamin D takviyesi ile ileri dönemde alerji ve astım gelişimi arasındaki ilişki araştırılmıştır.²⁶⁵ Bunlardan bir tanesi olan Finlandiya doğum kohort çalışmasında hayatın ilk yılında vitamin D takviyesi alanlar uzun dönem izlenmiş ve 31 yaşında alerji ve astım prevelansında artış gözlenmiştir.²⁶⁶ Ancak diğer bazı çalışmalarda gebeliği sırasında daha yüksek vitamin D alan annelerin çocuklarında üç yaşa geldiklerinde tekrarlayan hışıltı oranı daha az bulunmuştur.^{267,268} Bu sonuçlar vitamin D'nin verilme zamanının alerjik hastalık gelişimde önemli olabileceğini göstermektedir. Bunun yanında vitamin D'nin değişen dozları alerjik hastalık patogeneziindeki etkisini değiştirebilmektedir. Vitamin D erken yaşta hırıltılı solunumu tetikleyen enfeksiyonlara yatkınlıkta ve cevapta etkili olmaktadır.¹⁸²

2.3. Vitamin D ve Astım

Vitamin D'nin astım gibi birçok kronik hastalıkta rol oynadığına dair yeni veriler bulunmaktadır.²¹³ Son yıllarda hava yolu hastalıkları ve özellikle de astımlı ilişkisini gösteren yayınlar bulunmaktadır. Vitamin D'nin astım patogenezindeki rolü şekil 9'da kısaca özetlenmiştir.



Şekil 9. Vitamin D'nin astım patogenezindeki rolü²⁶⁹

NHANES III çalışmasında serum vitamin D düzeyleri ile solunum yolu enfeksiyonları arasında ilişki gösterilmiştir. Bu ilişkinin astımlı ve KOAH'lı hastalarda daha belirgin olduğu da gösterilmiştir.²⁵¹ Bir diğer popülasyon bazlı çalışmada 25-hidroksi vitamin D serum düzeyi ile birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi arasında kuvvetli bir ilişki bulunmuştur.²⁷⁰

Vitamin D ile astım gelişimi arasındaki ilişki halen araştırılmaktadır. Bazı araştırmacılar vitamin D takviyesinin astım sebebi olduğuna dair veriler elde etmektedir.²⁷¹ Bu görüşü destekleyen Hypponen'in yaptığı çalışmada süt çocukluğu döneminde yüksek doz (2000 IU/gün) D vitamini kullananlarda 31 yaşında atopi, alerjik

rinit ve astım görülme sıklığının arttığı gösterilmiş ancak bunun yüksek doz kullanım ile ilgili (doz-ilişkili etki) olabileceği belirtilmiştir.²⁶⁶ Bir diğer çalışmada ise gebelikte serum vitamin D düzeyleri yüksek olan annelerin çocuklarında 9. ay ve 9. yılda astım riskinde artış olduğu saptanmıştır.²⁷² Ancak bu çalışmada 9 yıllık takipte hastaların yalnızca % 40'ı çalışmayı tamamlamıştır.

Bu çalışmaların aksine vitamin D ile astım arasında negatif korelasyon gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.²⁷³ İskoçya'da yapılan doğum kohort çalışmasında annelerinde vitamin D alımı daha düşük olan bebeklerde beş yaşında tekrarlayan hışiltı riskinde artış bulunmuştur. Ancak spirometri, ekshale edilen nitrik oksit konsantrasyonu arasında ilişki saptanmamış; bronkodilatör ilaca yanıtta ise sınırdan bir azalma görülmüştür.²⁶⁸ Boston'da yapılan benzer ikinci epidemiyolojik çalışmada da annenin gebelik boyunca aldığı vitamin D miktarının artışı, üç yaşında tekrarlayan hışiltı atak riskinde azalma ile ilişkili bulunmuştur.²⁶⁷ Bir diğer çalışmada besin ve takviyelerle alınan vitamin D alımı ile çocuklarda beş yaşındaki astım ve alerjik rinit gelişim riski arasında negatif bir ilişki saptanmıştır.²⁷⁴ Bu çalışmalarda yeme sıklığı anketi kullanılmaması ve serum vitamin D ile çalışma yapılmaması çalışmaların değerini kısıtlamaktadır.²⁷³

2.3.1. Vitamin D ve Astım Alevlenme

Çocuklarda ve yetişkinlerde sıklıkla astım alevlenme nedeni olan solunum yolu enfeksiyonlarının düşük vitamin D ile ilişkili olduğu bilinmektedir.²⁰⁸ Alevlenmelerde en sık suçlanan etkenler ise rhinovirüs ve coronavirüslerdir.^{275,276} Virüslerin enfeksiyöz etkileri dışında da etkileri olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır.²⁷³ Maymun çalışmalarının yanı sıra insanlarda da rhinovirüs enfeksiyonunun hava yolu enflamasyonunu tetiklediği, astım alevlenme ciddiyetini arttırdığı ve astımlılarda normal bireylere göre daha ciddi enfeksiyona sebep olduğu bilinmektedir.²⁷⁷ Bebeklik ve çocukluk çağında hışiltıya sebep olan rhinovirüs enfeksiyonu geçirenlerde daha ileri çocuklukta astım gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.²⁷⁸ Çocukluk çağı viral enfeksiyonları ile astım arasındaki ilişki respiratuvar sinsityal virüs (RSV) enfeksiyonları için de belirlenmiştir.²⁷⁹

Yakın zamanlı bir çalışmada vitamin D serum düzeylerinin total IgE ve eozinofil sayısı ile ters ilişkili olduğu tespit edilmiştir, ayrıca vitamin D düzeyleri yüksek olan hastaların son bir yılda daha nadir hastane yatışı olduğu da gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada vitamin D düzeyi yüksekliği ile anti-enflamatuvar tedavi ihtiyacında azalma arasında ilişki gösterilmiştir.²⁸⁰

2.3.2. Vitamin D ve Astım Kontrolü

Astımda hava yolu enflamasyonun temel olay olduğu ve inhale glukokortikoidlerin de temel tedavi olduğu bilinmektedir ancak bazı astımlı hastalarda yüksek doz oral glukokortikoid tedaviye rağmen klinik cevabın kötü olduğu görülmekte ve bu hastalar steroid-rezistan hastalar olarak sınıflandırılmaktadırlar.²⁷³ Bu grup hastalarda inhale β_2 agonist ile FEV₁ değerinde % 15 ve üzeri artış görülürken; 14 günlük 15 mg/gün prednizolon tedavisi ile FEV₁ değişimi % 15'in altında olmaktadır.²⁶ Steroid rezistansı ayrıca kronik hava yolu remodelingi ile de ilişkili bulunmuştur.²⁸¹ Glukokortikoid rezistansı mekanizması karmaşık olmakla birlikte, öne sürülen mekanizmalardan biri regülatör T hücrelerinin (Tregs) azalmasıdır.²⁷³ Bu hücreler, hava yolu enflamasyonu ve hava yolu aşırı duyarlılığına sebep olan immün yanıtın aktivasyonunu engeller. Hücresel düzeyde, dendritik hücreler Th₂ hücrelerini alerjen sunarak aktive ederler, Tregs, Th₂ hücreleri direkt olarak ya da dendritik hücreler aracılığıyla inhibe etmek için IL-10 ve TGF- β salgırlarlar.²⁸² Vitamin D'nin Tregs sayısının üretimini arttırdığına dair veriler bulunmaktadır.^{283,284} Bu hücrelerin özellikle steroid rezistan astımda rol oynadıkları düşünülmektedir. Steroid rezistan hastaların CD4+ hücreleri deksametazon ile uyarıldığında IL-10 salgılamamaktadır.²⁸⁵ Vitamin D'nin tek başına ve deksametazon varlığında Tregs hücrelerinden IL-10 üretimini arttırdığı gösterilmiştir.^{286,287} Vitamin D'nin, glukokortikoidler ile IL-10 salınımı bozulmuş olan steroid rezistan hastalarda Tregs hücrelerden IL-10 salınımını indüklediği gösterilmiştir.²⁸⁸ Ancak yakın zamanda yapılan *in vivo* çalışmalarda, *in vitro* çalışmaların aksi sonuçlar elde edilerek, glukokortikoid maruziyetinde periferik kan mononükleer hücrelerinden IL-10 salınımının artmadığı gösterilmiştir.²⁸⁹ Vitamin D'nin insan hava yolu düz kas hücrelerinin kemokin ekspresyonunu değiştirdiği ve ek olarak steroid rezistans geninin ekspresyonunu inhibe ettiği öne sürülmüştür.²⁹⁰

Steroid rezistansı için öne sürülen bir diğer mekanizma da glukokortikoid reseptörleri ve enflamatuvar gen ekspresyonunu düzenleme kabiliyetini ile ilişkilendirilmiştir. Aktive glukokortikoid reseptörleri, anti-enflamatuvar gen ekspresyonunu aktive etmek için glukokortikoid-reseptör-elementleri ile etkileşir. Ayrıca, sitokin transkripsiyon faktör üzerinde etki göstererek enflamatuvar gen ekspresyonunu inhibe eder. Glukokortikoid reseptör fosforilasyonu mitogen-activated protein kinase (MAPK) ile uyarılır ve bu uyarılma glukokortikoid reseptörlerinin fonksiyon kaybına neden olur.^{291,292} Glukokortikoidler ise MAPK'nin inaktivatörü olan MAPK-1 fosfataz (MPK-1) ekspresyonunu arttırarak anti enflamatuvar hücrel yanıt oluştururlar.²⁹³ Yakın zamanda, artmış vitamin D serum konsantrasyonları ile in vitro glukokortikoid-induced MPK-1 ekspresyonu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır, bu tüm astımlı hastalarda önemli olmakla beraber özellikle steroid tedavi almamış olan hastalarda daha dikkat çekici olmuştur. Bu çalışma ile vitamin D takviyesi ile astım hastalarındaki glukokortikoid cevabının arttırılabileceği öne sürülmüştür.²⁸⁹ Astım çalışmalarından yola çıkılarak Kunisaki ve ark. tarafından 60 KOAH hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, vitamin D düzeyi ile inhale kortikosteroidlere cevap arasındaki ilişki araştırılmış ancak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.²⁹⁴

p38 MAPK aktivasyonu, NF-κB fosforilasyonuna neden olarak glukokortikoid reseptörünün (GR) etkileşimini azaltmaktadır. Bunu GR'nin direk fosforilasyonu yoluyla, Histon H3 fosforilasyonu yaparak NF-κB ilişkili olayların inhibisyonuna azaltarak ya da MKP-1 etkisini azaltarak yaptıkları gösterilmiştir. Ayrıca Kan mononükleer hücre kaynaklı IL-2,4 kaynaklı steroid duyarsızlığı, p38 MAPK inhibisyonu ile inhibe düzeltildiği gösterilmiştir.²⁹⁵ Buna ek olarak IL-13, TNF-α ve IL-1α glukokortikoid reseptöründeki (GR) Ser211 substratına bağlanmasıyla p38 MAPK aktivasyonu neden olup, glukokortikoidlerin etkisini azaltmaktadır.²⁹⁶ p38 MAPK aktivasyonu aynı zamanda NF-κB p65'in fosforilasyonunu CXCL8 ve CCL2 gibi NF-κB bağımlı genlerden olan H3 gibi histonların fosforilasyonu ve fosfoasetilasyonunu arttırmaktadır.^{297,298} p38 Barnes ve ark. tarafından inhale steroid kullanmayan KOAH hastalarında yapılan bir çalışmada, hastalara 4 hafta MAPK inhibitörü (dilmapiomod) verilmiş olup, balgam nötrofil düzeyinde ve serum fibrinojen düzeyinde azalma tespit edilmiştir. Ancak serum CRP, IL-8, IL-1 beta veya IL-6 düzeylerinde değişiklik saptanmamıştır. Aynı zamanda FVC düzeyinde düzelme saptanırken, FEV₁'de

değişiklik saptanmamıştır.²⁹⁹ p38 MAPK inhibitörleri ile kronik hava yolu hastalıkları tedavisinde umut verici gelişmeler olsa da şu an için daha fazla randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.4. D vitamini İhtiyacı ve D Vitamini Eksikliği/Yetersizliği Tedavisi

D vitamini eksikliği gelişmemesi için doğumdan itibaren günde ilk bir yıl 400 IU, 50 yaşlara kadar 200-400 IU ve 50 yaşından sonra 400-600 IU D vitamini alınması ve günde 5-15 dakika güneş ışınları ile karşılaşma önerilmektedir.¹⁸⁴ Son yıllarda yapılan çalışmalarda genel sağlık ve iyilik hali için serum 25(OH)D düzeyinin 30 ng/ml olması gerektiği belirtilmektedir. Bu nedenle serum 25(OH)D düzeyini 30 ng/ml'ye yükseltmek için çocuklarda ve erişkinlerde günde 800-1000 IU vitamin D alımı önerilmektedir.^{209,300}

8 hafta boyunca 50.000 IU D₂ haftada bir alınması, sonrasında her 2-4 haftada bir 50.000 IU D₂ alınması tedaviyi oluşturmaktadır.³⁰¹⁻³⁰³ KBY olan hastalarda ise, 25(OH)D yıllık ölçülmeli ve düzeyi 30 ng/ml üstünde sürdürülmelidir. KBY 4. ve 5. düzeyde olanlar, GFR 30 ml/dk'dan az olan, diyalize giren kişilerde yeterli düzeyde 1,25(OH)₂D yapılamadığından PTH düzeylerini düşürüp renal kemik hastalığı riskini azaltmak için 1,25 (OH)₂D ve beraberinde kalsiyum tedavisi verilmelidir.^{304,305}

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'na 1 Temmuz 2011- 1 Ekim 2011 tarihleri arasında başvuran, Göğüs Hastalıkları uzmanı tarafından uygun anamnez, fizik muayene ve solunum fonksiyon testi ile astım tanısı konulan 112 hasta ve benzer yaş, cinsiyet özelliklerine sahip 94 sağlıklı yetişkin kontrol grubu olarak alınmıştır. Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Kurulu'nca onaylanan (Proje no: TF2011LTP28) çalışmadaki tüm katılımcılara onam formu imzalatıldıktan sonra hastaların demografik bilgileri, sigara içme öyküleri, öz ve soy geçmiş bilgileri, astım semptomlarının süre ve özellikleri, eşlik eden atopik hastalık semptomları, astım tedavisi için almakta oldukları ilaçlar, son 3 aydaki astım kontrol düzeyi ve şiddeti, son 1 yılda geçirdiği atak sayısı, doktor tarafından konulmuş ek hastalık bilgilerini de içeren ayrıntılı anket uygulandı ve fizik muayene yapıldı. Her hastaya doktor tarafından astım kontrol testi yapıldı ve aldıkları puan kaydedildi. Tüm katılımcılara akciğer grafisi çekildi ve solunum fonksiyon testi (spirometri) ile cilt testi yapıldı. Buna ek olarak 2 cc periferik venöz kan örneği alınarak 25(OH)₂vitaminD₃, tam kan sayımı (eozinofil yüzdesi), total IgE ve vitamin D düzeyini etkileyebilecek serum parametrelerinden albümin-parathormon-kalsitonin-fosfor-kalsiyum değerlerini de içeren biyokimyasal değerlendirme yapıldı. Astım kontrol testi puanları ve semptomlarına göre hastaların kontrol durumu belirlendi.

3.1. Hasta Popülasyonu

Çalışmaya yeni tanı konulmuş ve/veya astım nedeniyle takip edilen stabil ve alevlenme dönemindeki 112 hasta alınmıştır. Astım alevlenme tanısı ise; Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi'ne göre, astımlı bir hastada ilerleyen nefes darlığı, öksürük, hışıltı veya göğüste baskı hissi yakınmalarının ortaya çıkışı ve bunlara PEF, FEV₁ azalması gibi solunum fonksiyon testi (SFT) bozukluklarının eşlik etmesi olarak tanımlanmıştır. Benzer demografik özellikleri olan 94 sağlıklı yetişkin ise kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Astıma ek olarak belirgin kronik hava yolu hastalığı (KOAİ, bronşektazi, interstisyel akciğer hastalığı) ve/veya kronik sistemik hastalığı olanlar (kronik karaciğer ve böbrek hastalığı) ve vitamin desteği alanlar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. İncelemeler

1) Antropometrik ölçümler ve fizik muayene

Anket formu uygulandıktan sonra boy, ağırlık ölçümleri ve fizik muayeneleri ilgili göğüs hastalıkları asistanı tarafından Çukurova Üniversitesi Göğüs Hastalıkları polikliniğinde yapıldı.

a) **Boy-ağırlık ölçümleri:** Ölçümler oda giysileri içinde, aç karnına ve ayakta gerçekleştirildi. Ağırlık ölçümü hafif sportif kıyafetler ile tartı üzerine çıkılarak, boy ölçümü ise çıplak ayakla, ayakta dik dururken derin inspirasyon sırasında başa temas eden zemine paralel ince çubuk ile ayak tabanı ve başın en üst noktası arası mesafe 0,5 cm hassasiyetinde ölçüldü.

b) **Vücut kitle indeksi (VKİ):** Ağırlığın (kg) boyun karesine (m^2) oranı olarak hesaplandı.

Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflandırması kullanılarak

$<18.5 \text{ kg/m}^2$ ise zayıf

$18.5-25 \text{ kg/m}^2$ arasında ise: normal kilolu

$25-30 \text{ kg/m}^2$ arasında ise: hafif şişman/ fazla kilolu

$30-35 \text{ kg/m}^2$ arasında ise: orta derecede şişman (I. Derece)

$35-40 \text{ kg/m}^2$ arasında ise: ağır derecede şişman (II. Derece)

$>40 \text{ kg/m}^2$ arasında ise: çok ağır derecede şişman (III. Derece) olarak değerlendirildi.

$\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ise hasta obez kabul edildi.³⁰⁶

2) Solunum fonksiyon testleri

Tüm katılımcılara American Thoracic Society (ATS) kriterlerine uygun olarak Jeager, Germany marka spirometre cihazı ile ÇÜTF Göğüs Hastalıkları ABD polikliniğinde solunum fonksiyon testi yapıldı. GINA 2011 kriterlerine göre FEV_1/FVC değerinin ≤ 75 olan hastalarda hava akımı kısıtlanması var olduğu kabul edildi ve

bronkodilatasyon testi uygulandı. Bronkodilatasyon testinde ise hava haznesi ile 4 puf salbutamol (400 µgr) inhalasyonunu takiben 15 dakika sonra FEV₁/ FVC (%), FEV₁ (% , L), FVC (% , L) değerleri ölçüldü.¹

3) Cilt testi

Cilt testi Çukurova Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı solunum fonksiyon testi teknisyeni tarafınca yapıldı. Starallergens, France deri prick testi kitleri kullanıldı. Kullanılan kitin katalog önerilerine göre son 24 saatte H₂ reseptör blokörü, son 2 haftada trisiklik antidepresan, antiemetik ve uzun süreli sistemik steroid tedavi, son 1 haftada deri üzerine topikal steroid, etkili dozda immünoterapi kullanan hastalara yanlış negatif sonuç olabileceği nedeniyle test uygun süre tedavi kesildikten sonra yapıldı.

Testler kolun dirsekten itibaren iç veya dış kısmına tatbik edildi.

- 1- Ekstratlarda kullanılan çözücü ile negatif kontrol(temoin negatif)
- 2- Pozitif kontrol(teomin pozitif): Histamin hidroklorit 10 mg/ ml

Bir damla gliserinli test solüsyonu daha önce belirlenmiş bölgeye damlatılarak üzerine stallerpoint (ucu prizmatik, disposable polymethacrylate, deri ve deri altı dokusuna zarar vermeyen, yeterli doz test solüsyonunun deri altına gitmesini sağlayan prick testlerinin daha kolay ve emniyetli uygulanmasını sağlayan iğne) batırıldı. Başparmak ve işaret parmağı arasında tutulan stallerpoint iğne hafifçe döndürüldü ve sonra çekildi. Hastaya enjeksiyon yapılan bölgenin üzeri kapatılmadan ve kaşınmadan beklenerek, cilt tepkisi 20 dakika sonra okundu.

Pozitif cilt reaksiyonu: çevresinde kırmızı bir hale (eritem) olan açık sarımsı bir kabartı olarak kabul edildi.

Değerlendirme cetvel ile yapıldı. Pozitif kontrol üzerindeki kabartı çapı 4mm veya üzerinde ve negatif kontrol üzerindeki kabartı çapı ise 3mm veya altında ise test geçerli kabul edildi.

Alerji testinin pozitifliği ise yine katalog bilgisine göre kabartı çapı negatif kontrolden büyük, kabartı çapı 5 mm'den büyük veya pozitif kontrolde elde edilen neticenin 4 mm'den az olmamak koşuluyla % 70'i veya daha geniş olması olarak kabul edildi.

Alerji testinde grasses mix (ot karışımı), betulacea (ağaç polenleri), soliaceae (kavak-söğüt), cut (kedi), dog (köpek), D. Pterynossinus (ev tozu), D. Farinea (ev akarları), aspergillus (küf mantarı) solüsyonları negatif ve pozitif kontroller ile karşılaştırılarak değerlendirildi.

4) Periferik kan örnekleri

Hastalardan alınan venöz kan örnekleri EDTA'lı tüplere 2 cc konularak hemogram ve eritrosit sedimentasyon hızı ölçümü yapıldı. Kapalı sistem tüp yöntemi ile (Abbott Cell Dyne 3700) elde edilen tam kan sayımında belirlenen eozinofil yüzdesi, beyaz küre sayısı ile çarpılarak mm³ deki eozinofil sayısı hesaplandı (otomatik sayılan eozinofil sayısı) . Eozinofil sayısının 400 hücre/mm³ üzerinde olması da periferik kan eozinofilisi olarak değerlendirildi.

Parathormon DxI 800 cihazında kemilüminesans yöntemi ile albümin ve fosfor Beckman coulter DxC 800 cihazında, turbidometri yöntemi ile kalsiyum Beckman coulter DxC 800 cihazında iyon seçici elektrot dolaylı potansiyometri yöntemi ile kalsitonin immulite 2000 cihazında, solid-faz, enzim-labeled iki yönlü kemilüminesans immünometrik assay yöntemi ile çalışıldı.

Total Ig E kemilüminesans immünometrik assay yöntemi ile Beckman coulter DXI cihazında aynı gün merkez laboratuvarında ölçüldü. Serum seviyesi 180 (internasyonal ünite) IU/ml üzeri IgE değerleri yüksek değer olarak kabul edildi.

Vitamin D ölçümü: Katılımcılardan alınan venöz kan örnekleri EDTA'lı tüplere 2 cc konularak 25(OH)D₃ düzeyi çalışılması için 5000 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra ayrılan plasma örnekleri -20 derecede saklandı. Örnekler topluca Çukurova Üniversitesi Merkez Laboratuvarı teknisyenince Shimadzu Beckman Coulter cihazında yüksek basınçlı sıvı kromatografi (HPLC) yöntemi ile çalışıldı. Serum 25(OH)D₃ düzeyi ≤ 10 ng/ml ise ağır vitamin D eksikliği, ≤ 20 ng/ml ise vitamin D eksikliği, 21-29 ng/ml ise vitamin D yetersizliği, ≥ 30 ng/ml ise vitamin D yeterli düzey olarak kabul edildi.¹⁹⁶ Vitamin D düzeyi >150 ng/ml ise vitamin D intoksikasyonu kabul edildi.

5) Astım kontrol testi

Astım kontrol testi; Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi'nde bulunan puanlamaya göre astım tanısı konulan hastalara ilgili göğüs hastalıkları asistanı tarafından okunarak dolduruldu.¹⁷⁷ Veriler kaydedildi.

6) Astım kontrol durumunun belirlenmesi

Tablo 6'da bulunan astım kontrol durumu tablosuna göre belirlendi.¹

Tablo 6. Astım Kontrol Durumu Tablosu¹

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

7) Astım şiddetinin belirlenmesi

Eski GINA kılavuzlarına göre hastalara ilgili Göğüs Hastalıkları asistanınca astım ciddiyeti semptom ve bulgular ile belirlendi (Tablo 7).

Tablo 7. Astım Şiddeti Tablosu

Tedavi öncesinde astımın klinik özellikleri yardımıyla şiddetine göre sınıflaması
İntermittan
Haftada birden az semptomlar Kısa ataklar Gece semptomları ayda ikiden az *FEV ₁ veya PEF $\geq$ beklenenin % 80'i *PEF veya FEV ₁ değişkenliği <% 20
Hafif persistan
Semptomlar haftada birden fazla, günde birden az Ataklar aktivite ve gece semptomlarını etkileyebilir Gece semptomları ayda ikiden fazla *FEV ₁ veya PEF $\geq$ beklenenin % 80'i *PEF veya FEV ₁ değişkenliği <% 20-% 30
Orta persistan
Semptomlar günlük Ataklar aktivite ve uykuyu etkileyebilir Gece semptomları haftada birden fazla Günlük hızlı etkili inhaler beta agonist kullanımı *FEV ₁ veya PEF beklenenin % 60-% 80'i *PEF veya FEV ₁ değişkenliği >% 30
Ağır persistan
Günlük semptomlar Sık alevlenme Sık gece semptomları Fiziksel aktivitelerde kısıtlanma *FEV ₁ veya PEF $\leq$ beklenenin % 60'ı *PEF veya FEV ₁ değişkenliği >% 30

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 16.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak verildi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare testi kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım gösterip, göstermedikleri Kolmogorov Smirnov testi ile belirlendi. Sayısal ölçümlerin iki grup arasında (hasta-kontrol, vitamin D eksikliği var/yok gibi) karşılaştırmada varsayımların sağlanması durumunda bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Sayısal ölçümlerin ikiden fazla grup arasında (eğitim düzeyi, meslek gibi) karşılaştırılmasında

varsayımların sağlanması durumunda tek yönlü varyans analizi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bu karşılaştırmalarda anlamlı bulunan durumlar için ikili alt grup karşılaştırmaları uygun Post Hoc testleri (Scheffe, Bonferroni, Tamhane gibi) veya Bonferroni düzeltmesi yapılmış Mann Whitney U testi ile yapıldı. Sayısal lmler arasındaki korelasyon varsayımların sağlanıp, sağlanmamasına göre Pearson veya Spearman korelasyon katsayıları ile incelendi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi $p<0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda incelenen hasta ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özellikleri Tablo 8’de sunulmuştur. Astımlı hasta grubunun yaş ortalaması $43,7 \pm 14,2$ yıl iken kontrol grubunun yaş ortalaması $45,1 \pm 10,4$ yıl idi ($p=0,41$). Astımlı grubun 86’sı (% 76,8) kadın, 26’sı (% 23,2) erkek iken kontrol grubunun 62’si (% 66) kadın, 32’si (% 34) erkek idi ($p=0,08$).

Cilt testi pozitifliği beklendiği üzere astımlı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulundu. [Astımlı grubun 46’sında (% 41,1) pozitif iken kontrol grubunun 26’sında (% 27,7) pozitif idi] ($p=0,045$).

Tablo 8. Astımlı hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Astımlı hasta grubu n=112 n(%)	Kontrol grubu n=94 n(%)	p
Cinsiyet			
Kadın	86(76,8)	62(66)	0,08
Erkek	26(23,2)	32(34)	
Yaş* (yıl)	$43,7 \pm 14,2$	$45,1 \pm 10,4$	0,41
Eğitim durumu			
Okuryazar değil	11(9,8)	1(1,1)	0,008
İlkokul	32(28,6)	17(18,1)	
Ortaokul	15(13,4)	11(11,7)	
Lise	27(24,1)	37(39,4)	
Yüksekokul	27(24,1)	28(29,8)	
Oturduğu yer			
Köy	3(2,7)	3(3,2)	0,54
Kasaba	1(0,9)	0(-)	
İlçe	26(23,2)	16(17)	
İl	82(73,2)	75(79,8)	
Aylık gelir			
<800 TL	39(34,8)	21(22,3)	0,08
800-1500 TL	41(36,6)	35(37,2)	
1500-5000 TL	29(25,9)	30(31,9)	
>5000 TL	3(2,7)	8(8,5)	
Aylık gelir			
<800 TL	39(34,8)	21(22,3)	0,05
>800 TL	73(65,2)	73(77,7)	
Sigara içme durumu			
Hiç içmemiş	75(67)	54(57,4)	0,056
Bırakmış	23(20,5)	16(17)	
Halen içiyor	14(12,5)	24(25,5)	
Sigara içimi (paketx yıl)*	$5,42 \pm 11,28$	$7,36 \pm 11,85$	0,23

(Tablo 8 devamı)

Ek alerjik hastalıklar			
rinit	73(65,2)	20(21,3)	<0,001
Konjonktivit	67(59,8)	15(16)	<0,001
Besin alerjisi	19(17)	12(12,8)	0,43
İlaç alerjisi	32(28,6)	11(11,7)	0,003
Ürtiker	46(41,1)	6(6,4)	<0,001
Komorbiditeler			
Kalp yetmezliği	4(3,58)	-	0,003
Diabetes mellitus	8(7,14)	-	
Epilepsi	2(1,78)	-	
Hipotiroidi	2(1,78)	-	
Üveit	3(2,68)	-	
Romatoid artrit	1(0,9)	-	
Aterosklerotik kalp hastalığı	2(1,78)	-	

*ort±SS

Astımlı hasta ve kontrol grubunun klinik özellikler tablo 9’da gösterilmiştir. Astımlı hasta grubunun vücut kitle indeksinin ($28,95 \pm 6,1 \text{ kg/m}^2$) kontrol grubuna ($27,06 \pm 5,26$) göre anlamlı oranda yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0,02$). Yine astımlı hastalarda obez ($VKİ > 30 \text{ kg/m}^2$) kabul edilenlerin sayısı [48 (% 42,9)] kontrol grubuna [21(% 22,3)] göre anlamlı oranda yüksek izlenmiştir ($p=0,002$).

Tablo 9. Astımlı hasta ve kontrol grubunun klinik ve fizyolojik özellikleri

	Astımlı hasta grubu n=112 n (%)	Kontrol grubu n=94 n (%)	p
Vücut kitle indeksi* (kg/m^2)	$28,95 \pm 6,1$	$27,06 \pm 5,26$	0,02
Vücut kitle indeksi grupları (kg/m^2)			0,06
<18,5	3(2,7)	4(4,3)	
18,5-25	28(25)	33(35,1)	
25-30	33(29,5)	36(38,3)	
30-35	32(28,6)	15(16)	
35-40	11(9,8)	3(3,2)	
>40	5(4,5)	3(3,2)	
Obezite			0,002
≤30	64(57,1)	73(77,7)	
>30	48(42,9)	21(22,3)	
FEV ₁ * (L)	$2,33 \pm 0,78$	$2,81 \pm 0,69$	<0,001
FEV ₁ * (% beklenen değer)	$82,61 \pm 18,5$	$89,13 \pm 13,4$	0,005
FVC* (L)	$3,04 \pm 0,96$	$3,45 \pm 0,83$	0,002
FVC* (% beklenen değer)	$91,48 \pm 16,06$	$91,33 \pm 13$	0,94
FEV ₁ /FVC oranı*	$75,8 \pm 10,67$	$81,96 \pm 4,5$	<0,001
Astım kontrol testi puanı*	$18,1 \pm 5,3$	-	-
Astım kontrol testi puanı (stabil astımlı grup) * ^s	$19,7 \pm 4,5$	-	-
Astım kontrol testi puanı (alevlenme dönemindeki astımlı grup) n:24* ^ε	$12,4 \pm 3,75$	-	-

*ort±SS

^sn=88^εn=24

Çalışmamızda incelenen astımlı hastaların hastalık şiddeti ve kontrol durumuna göre sınıflaması tablo 10’da verilmiştir. Astımlı hastalarımızın 88’i (% 78,5) stabil dönemde iken 24’ü (% 21,5) alevlenme dönemindeydi.

Tablo 10. Astımlı hastaların hastalığın şiddetine ve kontrol durumuna göre sınıflaması

	Astımlı hasta grubu n=88 n(%)
Astım şiddeti	
İntermitan	7(8)
Hafif persistan	32(36,4)
Orta persistan	40(45,5)
Ağır persistan	9(10,2)
Astım kontrol durumu*	
Tam kontrol	33(37,5)
Kısmi kontrol	40(45,5)
Kontrol altında değil	15(17,0)

Astımlı hasta ve kontrol grubunun vitamin D düzeylerine ait veriler tablo 11’de verilmiştir.

Astımlı hasta grubunun serum vitamin D düzeyi ortalaması $25,19 \pm 12,01$ ng/mL iken kontrol grubunun serum vitamin D düzeyi ortalaması $27,09 \pm 12,9$ ng/mL idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,27$).

Çalışma grubumuz vitamin D düzeylerine göre ayrıntılı değerlendirildiğinde, astımlı hasta grubunda 10 (% 8,9) kişide ağır vitamin D eksikliği (serum vitamin D düzeyi ≤ 10 ng/ml) saptanırken, kontrol grubunda 10 (% 10,6) kişide ağır eksiklik saptanmıştır. Astımlı hasta grubunun vitamin D düzeyi histogramı şekil 10’da gösterilmiştir.

Astımlı hastaların 45’inde (% 40,2) vitamin D eksikliği (serum vitamin D düzeyi ≤ 20 ng/ml) saptanırken, kontrol grubunun 29’unda (% 30,9) vitamin D eksikliği görüldü.

Astımlı hastaların 32’sinde (% 28,6) vitamin D yetersizliği (serum vitamin D düzeyi 20-30 ng/ml) saptanırken, kontrol grubunun 28’inde (% 29,8) vitamin D yetersizliği görülmüştür.

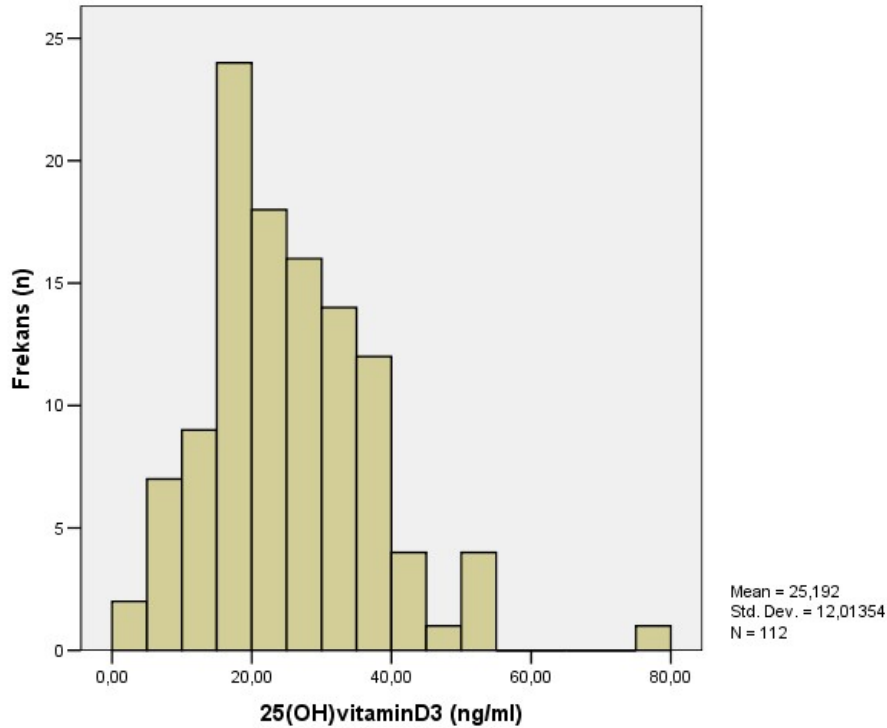
Vitamin D ağır eksikliği, vitamin D eksikliği, vitamin D yetersizliği açısından astımlı hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,680, 0,165, 0,210).

Astımlı hasta grubunun 35'inin (% 31,2) serum vitamin D düzeyi normal (serum vitamin D düzeyi ≥ 30 ng/ml) iken sağlıklı kontrol grubun 37'sinin (% 39,4) vitamin D düzeyi normal idi, iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,217).

Tablo 11. Astımlı hasta ve kontrol gruplarının serum vitamin D düzeyleri

	Astımlı hasta grubu	Kontrol grubu	P
	n=112 n(%)	n=94 n(%)	
Vitamin D düzeyi* (ng/mL)	25,19 $\pm$ 12,01	27,09 $\pm$ 12,9	0,27
Vitamin D düzeyi			
Normal düzey (≥ 30 ng/ml)	35(31,2)	37(39,4)	0,217
Vitamin D yetersizliği (20-30 ng/ml)	32(28,6)	28(29,8)	0,210
Vitamin D eksikliği (≤ 20 ng/ml)	45(40,2)	29(30,9)	0,165
Ağır Vitamin D eksikliği (≤ 10 ng/ml)	10(8,9)	10(10,6)	0,680

*ort $\pm$ SS



Şekil 10. Astımlı hasta grubunda vitamin D düzeyi histogramı

Astımlı hasta ve kontrol grubunun vitamin D eksikliğine göre demografik özellikleri tablo 12’de verilmiştir. Çalışmadaki hasta ve kontrollerin içinde ayrı ayrı vitamin D eksikliğini etkileyen parametreleri belirlemek amacıyla demografik özellikler içinde karşılaştırmalar yapıldığında, astımlı hasta grubunda vitamin D eksikliği, daha çok kadın hastalarda saptanmıştır (**p=0,042**) . Kontrol grubunda ise belirgin cinsiyet farklılığı yoktu (p=0,24).

Astımlı hasta grubunda kadınların serum ortalama vitamin D düzeyi (23,89±11,92 ng/ml) erkeklerin serum ortalama vitamin D düzeyinden (29,52±11,48 ng/ml) anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p=0,03). Kontrol grubunda ise kadınların serum ortalama vitamin D düzeyi (26,17±12,56 ng/ml) ile erkekler (28,88±13,56 ng/ml) arasında anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,34).

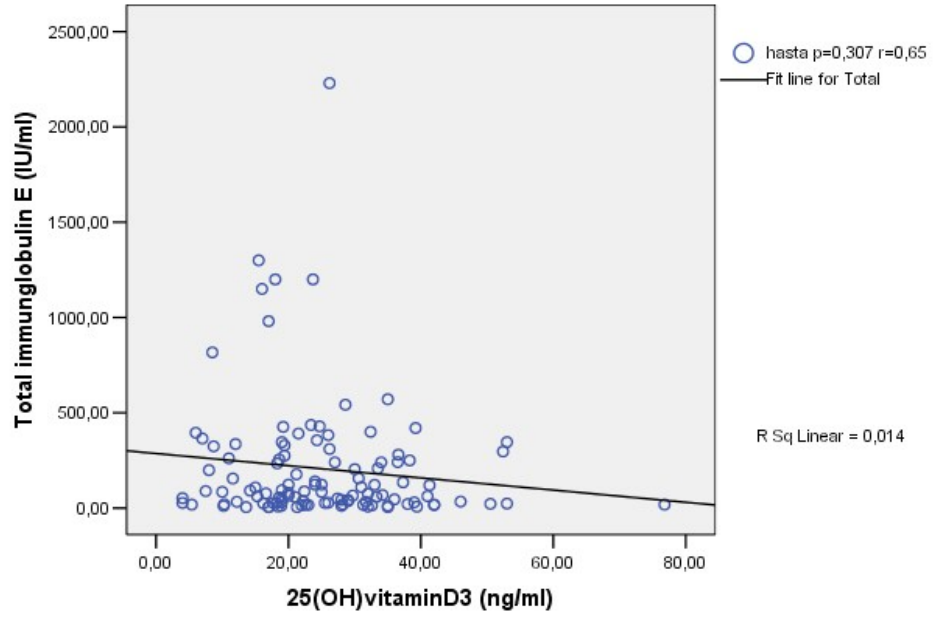
Hasta grubunda vitamin D eksikliği olanlarda sigara içme yoğunluğu 2,53±6,93 paketxyl olarak saptanırken, vitamin D eksikliği olmayanlarda 7,36±13,13 paketxyl olarak saptanmıştır (**p=0,002**) .

Astımlı hasta grubu ve kontrol grubu kendi içerisinde vitamin D eksikliğine göre cilt testi ve yaş ortalaması açısından değerlendirildiğinde ise anlamlı fark bulunmamıştır.

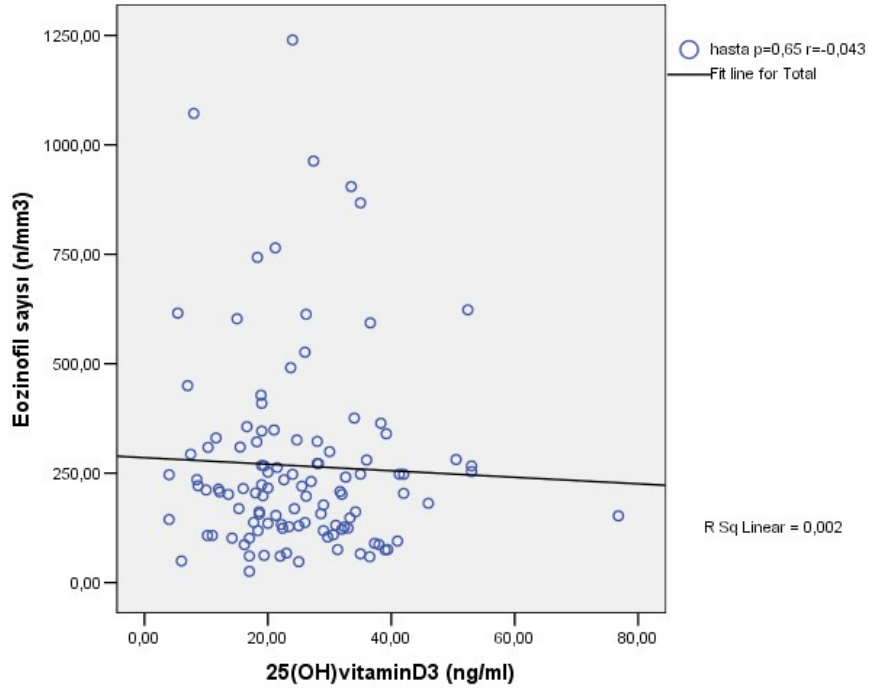
Tablo 12. Astımlı hasta ve kontrol grubunun vitamin D eksikliğine göre demografik özellikleri

	Astımlı hasta grubu (n=112)			Sağlıklı kontrol grubu (n=94)		
	Vitamin D Eksikliği (≤20 ng/mL)			Vitamin D Eksikliği (≤20 ng/mL)		
	Var n=45 n(%)	Yok n=67 n(%)	P	Var n=29 n(%)	Yok n=65 n(%)	P
Cinsiyet						
Erkek	6(23,1)	20(76,9)	0,042	7(21,9)	25(78,1)	0,24
Kadın	39(45,3)	47(54,7)		22(35,5)	40(64,5)	
Yaş (yıl)	45,89±15,83	42,16±12,81	0,17	44,28±9,04	45,45±10,95	0,61
Sigara*(paketxyl)	2,53±6,93	7,36±13,13	0,02	6,83±10,24	7,59±12,56	0,774
Cilt testi						
(+)	20(43,5)	26(56,5)	0,552	7(26,9)	19(73,1)	0,61
(-)	25(37,9)	41(62,1)		22(32,4)	46(67,6)	

Astımlı hasta grubunda Total IgE düzeyi (IU/ml) ve eozinofil sayısı (n/mm³) ile serum vitamin D düzeyi (ng/ml) arasında korelasyon saptanamamıştır. (Şekil 11, Şekil 12)



Şekil 11. Astımlı hasta grubunda vitamin D düzeyi ile total IgE düzeyi arasındaki ilişki



Şekil 12. Astımlı hasta grubunda vitamin D düzeyi ile eozinofil sayısı arasındaki ilişki

Hasta ve kontrol grubunun kendi içerisinde vitamin D eksikliğini etkileyen solunum fonksiyon testi sonuçlarına göre değerlendirilmesi tablo 13’de verilmiştir.

Astımlı hasta grubunda vitamin D eksikliği olanlarda FEV₁ L değerinin vitamin D eksikliği olmayanlara göre anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunmuştur (**p=0,003**) . Yine astımlı hasta grubunda vitamin D eksikliği olanlarda FVC L değerinin vitamin D eksikliği olmayanlara göre anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunmuştur (**p=0,001**) .

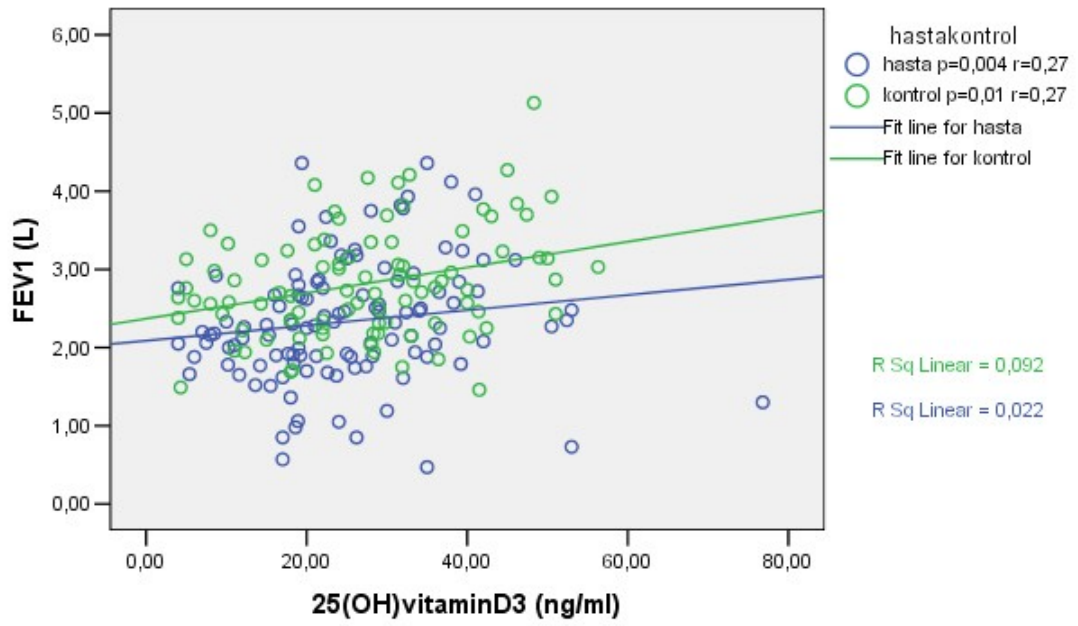
Kontrol grubunda da vitamin D eksikliği olanlarda FVC L ve FEV₁ L değerinin vitamin D eksikliği olmayanlara göre anlamlı oranda daha düşük olduğu görülmüştür (sırasıyla **p=0,005, 0,004**).

Tablo 13. Astımlı hasta grubu ve kontrol grubunun vitamin D eksikliğine göre solunum fonksiyon testi sonuçları

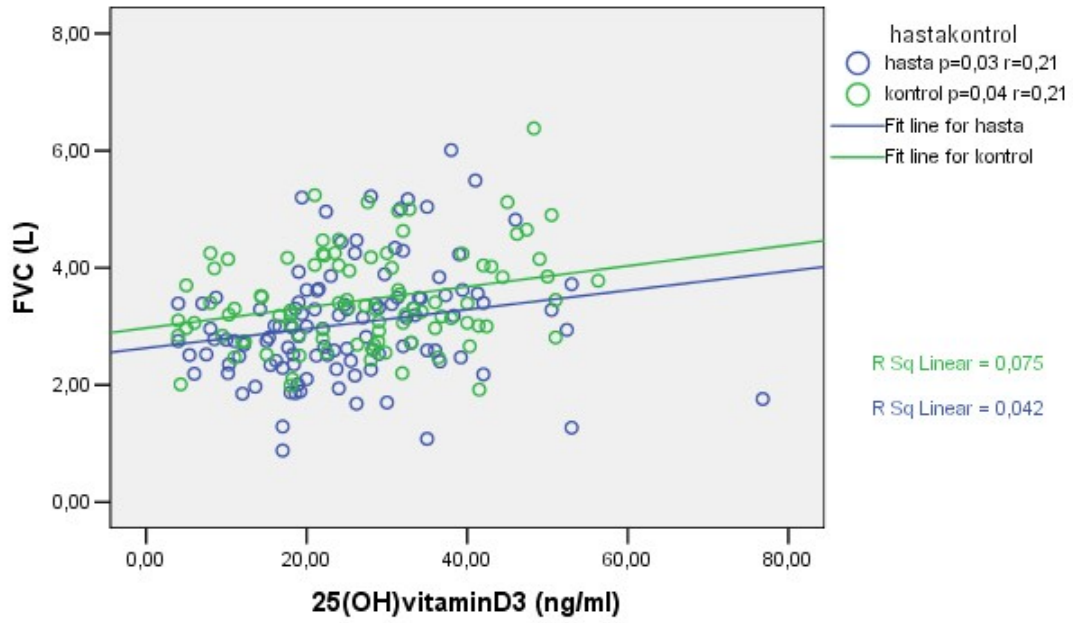
	Astımlı hasta grubu			Sağlıklı kontrol grubu		
	Vitamin D eksikliği (≤20 ng/mL)		P	Vitamin D eksikliği (≤20 ng/mL)		P
	Var	Yok		Var	Yok	
	n=45	n=67		n=29	n=65	
FEV ₁ * (L)	2,09±0,67	2,49±0,82	0,003	2,50±0,49	2,95±0,73	0,04
FEV ₁ * (% beklenen değer)	82,09±18,15	82,97±18,86	0,808	85,58±12,99	90,71±13,37	0,087
FVC* (L)	2,68±0,72	3,28±1,02	0,001	3,08±0,60	3,61±0,87	0,005
FVC* (% beklenen değer)	90,7±14,28	92,0±17,24	0,676	88,89±11,91	92,41±13,40	0,227
FEV ₁ /FVC*	75,57±10,13	75,96±11,08	0,852	81,74±4,51	82,06±4,53	0,753

*ort±SS

Hem astımlı hasta grubunda hem de kontrol grubunda vitamin D düzeyi ile FEV₁ ve FVC (L) değerleri pozitif korele bulunmuş ve şekil 13 ve şekil 14’de gösterilmiştir.



Şekil 13. Astımlı hasta ve kontrol grubunda vitamin D düzeyleri ile FEV₁ arasındaki ilişki



Şekil 14. Astımlı hasta ve kontrol grubunda vitamin D düzeyleri ile FVC arasındaki ilişki

Astımlı hasta grubunun vitamin D eksikliğine göre astım şiddeti ve astım kontrol durumları tablo 14’de gösterilmiştir. Vitamin D eksikliğinin astımın şiddet sınıflamasında anlamlı bir değişikliğe yol açmadığı izlenmiştir ($p=0,322$).

Stabil astımlı hasta grubunda vitamin D eksikliğinin astım kontrol düzeyini de anlamlı şekilde etkilemediği izlenmiştir (p=0,807).

Vitamin D eksikliği olan stabil astımlı hasta grubunun astım kontrol test puanı ortalamasının vitamin D düzeyi normal olan grubun astım kontrol testi puanından anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,762).

Tablo 14. Astımlı hasta grubunun vitamin D eksikliğine göre astım şiddeti ve astım kontrol durumları

	Vitamin D eksikliği (≤ 20 ng/mL)		P
	Var	Yok	
	n=45 n(%)	n=67 n(%)	
Astım şiddeti			
İntermitan	5(11,1)	2(3)	0,322
Hafif persistan	14(31,1)	21(31,3)	
Orta persistan	19(42,2)	35(52,2)	
Ağır persistan	7(15,6)	9(13,4)	
Stabil astımlı hasta grubu (n=88)	n=36	n=52	
Astım kontrol durumu ^s			
Tam kontrol	14(38,9)	19(36,5)	0,807
Kısmi kontrol	15(41,7)	25(48,1)	
Kontrol altında değil	7(19,4)	8(15,4)	
Astım kontrol testi puanı* ^s	19,5 $\pm$ 4,75	19,8 $\pm$ 4,4	0,762

*ort $\pm$ SS

^sn=88

Stabil astımlı, alevlenme dönemindeki astımlı hasta grubu ve kontrol grubunun serum vitamin D düzeyi ve vitamin D eksikliği açısından durumları tablo 15’de verilmiştir.

Stabil astımlı hasta grubunun serum ortalama vitamin D düzeyi 25,68 $\pm$ 12,37 ng/ml, astım alevlenmesi olan grubun serum vitamin D düzeyi ortalaması 23,37 $\pm$ 10,61, kontrol grubunun serum vitamin D düzeyi ortalaması ise 27,09 $\pm$ 12,9 bulunmuştur.

Ortalama serum vitamin D düzeyleri açısından üç grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,398).

Stabil astımlı hasta grubunun 36'sında (% 40,9), alevlenme dönemindeki astımlı hasta grubunun 9'unda (% 37,5) ve sağlıklı kontrol grubunun 29'unda (% 30,9) vitamin D eksikliği (serum vitamin D düzeyi ≤ 20 ng/ml) saptanmıştır. Üç grup arasında vitamin D eksikliği açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,363).

Tablo 15. Stabil astımlı, alevlenme dönemindeki astımlı hasta grubu ve kontrol grubunun serum vitamin D düzeyi ve vitamin D eksikliği açısından durumları

	Astımlı hasta grubu (n=112)		Kontrol grubu (n=94) (%)	P
	Stabil dönemdekiler (n=88) (%)	Alevlenme dönemindekiler (n=24) (%)		
Vitamin D düzeyi* (ng/ml)	25,68 $\pm$ 12,37 ^s	23,37 $\pm$ 10,61 ^e	27,09 $\pm$ 12,9 ^y	0,398
Vitamin D eksikliği (≤ 20 ng/mL)				
Var (n=74)	36(40,9) ^{ss}	9(37,5) ^{ee}	29(30,9) ^{yy}	
Yok (n=132)	52(59,1)	15(62,5)	65(69,1)	0,363

*ort $\pm$ SS

Stabil dönemdekiler alevlenme dönemindekilerle karşılaştırıldığında ^s p=0,405 ^{ss} p=0,763

Stabil dönemdekiler kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ^e p=0,545 ^{ee} p=0,157

Alevlenme dönemindekiler kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ^y p=0,195 ^{yy} p=0,534

Stabil astımlı hasta grubu kendi içerisinde kontrol durumuna göre serum vitamin D düzeyi ve vitamin D eksikliği açısından değerlendirilmiş ve bilgiler tablo 16'da sunulmuştur.

Stabil astımlı hasta grubunda (n=88) tam kontrol altında olan grubun serum vitamin D düzeyi ortalaması 25,7 $\pm$ 9,5 ng/ml, kısmi kontrol altında olan grubun serum vitamin D ortalaması 26,2 $\pm$ 12,5 ve kontrol altında olmayan grubun serum vitamin D düzeyi ortalaması 24,4 $\pm$ 17,6 ng/ml idi, üç grup serum ortalama vitamin D düzeyleri açısından benzer bulunmuştur (p=0,891).

Stabil astımlı hasta grubunda (n=88) tam kontrol altında olan grubun 14'ünde (% 42,4), kısmi kontrol altında olan grubun 15'inde (% 37,5) ve kontrol altında olmayan grubun 7'sinde (% 46,7) vitamin D eksikliği (serum vitamin D düzeyi ≤ 20 ng/ml) saptanırken görülmüştür, serum ortalama vitamin D düzeyine benzer şekilde vitamin D

eksikliği varlığı açısından da üç grup arasında istatistiksel yönden anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,807$).

Tablo 16. Stabil astımlı hasta grubunda tam/ kısmi kontrol altında olan ve kontrol altında olmayan grubun serum vitamin D düzeyi ve vitamin D eksikliği durumları

	Stabil astımlı hasta grubu (n=88)			p
	Tam kontrol altında (n=33) n(%)	Kısmi kontrol altında (n=40) n(%)	Kontrol altında olmayan (n=15) n(%)	
Vitamin D düzeyi* (ng/ml)	25,7±9,5 ^s	26,2±12,5 ^e	24,4±17,6 ^y	0,891
Vitamin D eksikliği (≤20 ng/mL) Var (n=74) Yok (n=132)	14(42,4) ^{ss} 19(57,6)	15(37,5) ^{ee} 25(62,5)	7(46,7) ^{yy} 8(53,3)	0,807

*ort±SS

Tam kontrol altındakiler kısmi kontrol altındakilerle karşılaştırıldığında ^s $p=0,848$ ^{ss} $p=0,669$

Tam kontrol altındakiler kontrol altında olmayanlarla karşılaştırıldığında ^e $p=0,738$ ^{ee} $p=0,784$

Kısmi kontrol altında olanlar kontrol altında olmayanlarla karşılaştırıldığında ^y $p=0,669$ ^{yy} $p=0,537$

Astımlı hasta grubu kendi içerisinde yılda 2'den az ya da çok atak geçirme durumuna göre gruplara bölünerek serum vitamin D düzeyi ve vitamin D eksikliği durumlarına göre incelendiğinde elde edilen bilgiler tablo 17'de verilmiştir. Son 1 yıldaki atak sayısı 2'nin altında olan grubun serum ortalama vitamin D düzeyi 25,05±10,89 ng/ml iken atak sayısı 2 ve üzerinde olan grubun serum ortalama vitamin D düzeyi 25,36±13,38 bulunmuştur, iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,895$).

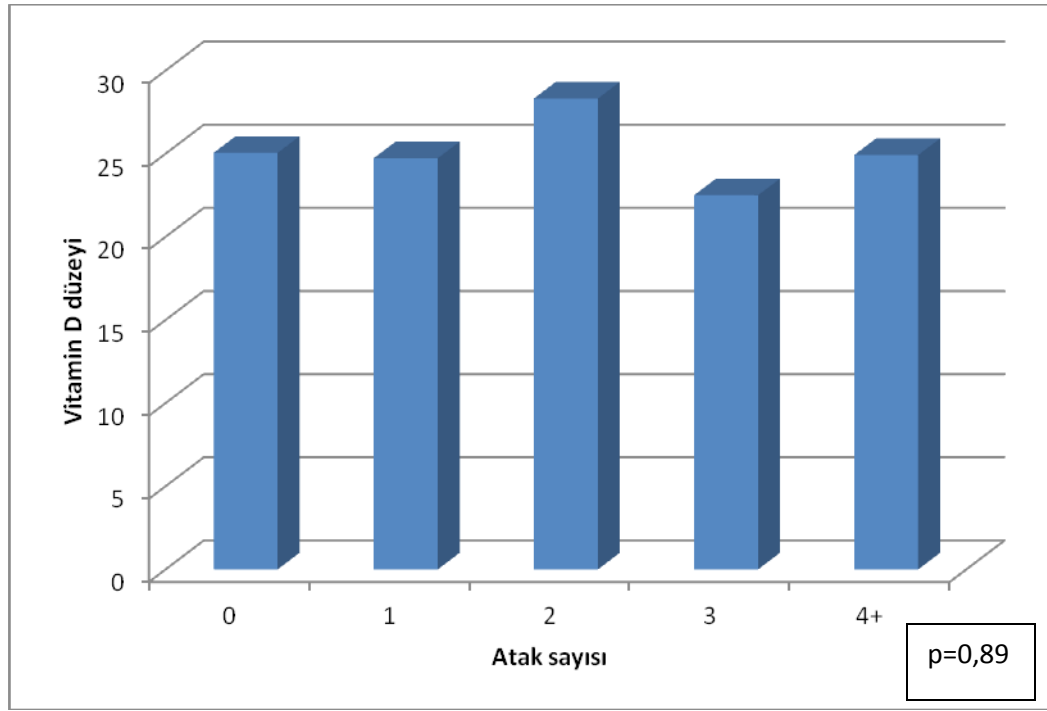
Son 1 yıldaki atak sayısı 2'nin altında olan grubun 26'sında (% 41,9) vitamin D eksikliği (serum vitamin D düzeyi ≤ 20 ng/ml) saptanırken, atak sayısı 2 ve üzerinde olan grubun 36'sında (% 58,1) vitamin D eksikliği saptanmıştır. İki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,702$).

Tablo 17. Stabil astımlı hasta grubunun atak sayısına göre serum vitamin D düzeyi ve vitamin D eksikliği durumları

	Stabil astımlı hasta grubu (n=88)		p
	Son yıldaki atak sayısı<2 (n=56) n(%)	Son yıldaki atak sayısı ≥2 (n=32) n(%)	
Vitamin D düzeyi* (ng/ml)	25,66±11,02	25,72±14,63	0,985
Vitamin D eksikliği (≤20 ng/mL) Var (n=36) Yok (n=52)	23(41,1) 33(58,9)	13(40,6) 19(59,4)	0,574

*ort±SS

Astımlı hasta grubunda atak sayısı ile serum vitamin D düzeyi arasındaki ilişki şekil 15’de gösterilmiştir.



Şekil 15. Astımlı hasta grubunda atak sayısı ile serum vitamin D düzeyi arasındaki ilişki

Stabil astımlı hasta grubunun obezite durumuna göre serum vitamin D düzeyleri ve vitamin D eksikliği (serum vitamin D düzeyi ≤ 20 ng/ml) durumları incelenmiş ve veriler tablo 18’de sunulmuştur. Obez olmayan stabil astımlı hasta grubunun serum ortalama vitamin D düzeyi $27,9 \pm 11,2$ ng/ml iken obez stabil astımlı hasta grubunun serum ortalama vitamin D düzeyi $22,8 \pm 13,3$ ng/ml idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,024$).

Obez olmayan stabil astımlı hasta grubunun 17’sinde (% 34) vitamin D eksikliği (serum vitamin D düzeyi ≤ 20 ng/ml) mevcut iken obez astımlı hasta grubunun 19’unda (% 50) vitamin D eksikliği mevcuttu, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,148$).

Tablo 18. Stabil astımlı hasta grubunun obezite durumuna göre serum vitamin D düzeyleri ve vitamin D eksikliği durumları

	Stabil astımlı hasta grubu (n=88)		p
	Obez olmayan (VKİ<30) (n=50)	Obez (VKİ≥30) (n=38)	
Vitamin D düzeyi* (ng/ml)	27,9±11,2	22,8±13,3	0,024
Vitamin D eksikliği (≤20 ng/mL)			0,189
Var (n=36)	17(34,0)	19(50,0)	
Yok (n=52)	33(66,0)	19(50,0)	

*ort±SS

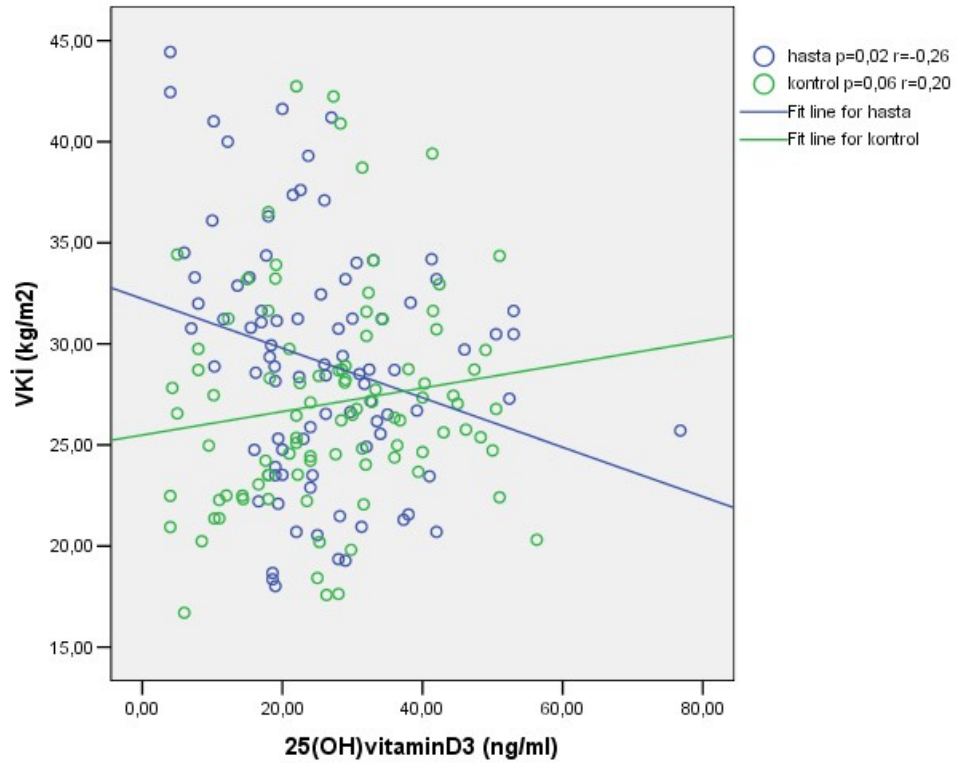
Sağlıklı kontrol grubunun obezite durumuna göre vitamin D düzeyleri ve vitamin D eksikliği (serum vitamin D düzeyi ≤ 20 ng/ml) durumları incelenmiş ve veriler tablo 19’da sunulmuştur. Sağlıklı kontrol grubunda, stabil astımlı hasta grubunun aksine obez olan ve olmayan grup arasında serum ortalama vitamin D düzeyi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,590). Sağlıklı kontrol grubunda da vitamin D eksikliği durumuna göre obez olan ve olmayan grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,488).

Tablo 19. Sağlıklı kontrol grubunun obezite durumuna göre vitamin D düzeyleri ve vitamin D eksikliği durumları

	Sağlıklı kontrol grubu (n=94)		
	Obez olmayan (VKİ<30) (n=73) n(%)	Obez (VKİ≥30) (n=21) n(%)	p
Vitamin D düzeyi* (ng/ml)	26,70±13,27	28,44±11,74	0,590
Vitamin D eksikliği (≤20 ng/mL)			
Var (n=29)	22(30,1)	7(33,3)	0,488
Yok (n=65)	51(69,9)	14(66,7)	

*ort±SS

Stabil astımlı hasta grubunda VKİ ile vitamin D düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon izlenirken ($p=0,02$ $r=-0,26$); kontrol grubunda bu ilişki gösterilememiştir ($p=0,06$ $r=0,20$). Stabil astımlı hasta grubu ve kontrol grubunda VKİ ile vitamin D düzeyi arasındaki ilişki şekil 16’da gösterilmiştir.



Şekil 16. Stabil astımlı hasta ve kontrol grubunda vitamin D düzeyleri ile VKİ arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

Vitamin D'nin bilinen kalsemik etkileri dışında son yıllarda diğer birçok hastalıkla olan ilişkisi araştırılmaya başlanmış ve birçok hastalığın gerek patogeneğinde gerekse tedavisinde kullanılabileceği öne sürülmüştür. Vitamin D ile astım arasındaki ilişkinin çelişkili olması nedeniyle çalışmamızda serum vitamin D düzeyinin ve vitamin D eksikliğinin astım gelişimi ve klinik özellikleri üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmamızda, 88'i stabil dönemde ve 24'ü alevlenme döneminde olan 112 astımlı grup ve benzer demografik özellikleri olan 94 sağlıklı kontrol grup arasında vitamin D serum düzeyi yüksek basınçlı sıvı kromatograf ile 25(OH)D₃ düzeyine bakılarak değerlendirilmiştir. 25(OH)D₃, vitamin D'nin yarı ömrü 2-3 hafta olan majör sirkülatuar formudur. Hem vitamin D alımını hem de endojen yapımı göstermektedir.³⁰⁷ Biyolojik aktif form 1,25(OH)₂D ideal ölçüm için uygun değildir çünkü yarı ömrü 4-6 saat kısa ve sirkülatuar düzeyleri 25(OH)D'den 1000 kat düşüktür.

D vitamini yetersizliği ve eksikliğinin tanımlanmasında 25(OH)D₃'nin normal aralığının belirlenmesi için birçok çalışma yapılmıştır. Malabanan ve ark. tarafından 25(OH)D₃ düzeyleri 11-25 ng/ml olan sağlıklı erişkinlere 8 hafta boyunca 50.000 IU vitamin D verilmesinin ardından 25(OH)D₃ düzeylerinin ortalama % 100 arttığı, PTH düzeylerinin 25(OH)D₃ düzeyi 11-15 ng/ml olanlarda % 55, 16-19 ng/ml olanlarda % 35 arttığı saptanmıştır. Ancak >20 ng/ml olanlarda değişiklik saptanmamıştır.³⁰¹ Benzer birçok çalışmadan yola çıkarak 25(OH)D₃ düzeyi; 20 ng/ml'den düşük ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29 ng/ml arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/ml'den yüksek ise normal D vitamini düzeyi, 150 ng/ml'den yüksek ise D vitamini intoksikasyonu olarak belirlenmiştir.³⁰⁸

Bizim çalışmamızdan elde edilen bulgular değerlendirilirken çalışmamızın bazı kısıtlılıkları dikkate alınmalıdır. Bunlar; çalışmaya alınan hasta sayısının az olması, çalışmanın bir üçüncü basamak sağlık kuruluşunda (üniversite hastanesi) yürütülmüş olması, vitamin D düzeyini etkileyen faktörlerden beslenmenin, güneş etkilerinin ve giyim tarzının tam olarak değerlendirilememesi, yeme sıklığı anketlerinin kullanılmaması, alınan kan örneklerinden VDR genetik varyantlarının incelenmemesi,

hastaların takip edilerek kontrol/mevsimsel değerlendirmelerin yapılmaması, vitamin D eksikliği olanlara vitamin takviyesi sonrası yeniden değerlendirme yapılmaması, serum 25(OH)D₃ düzeyinin yüksek basınçlı sıvı kromatograf ile çalışılması olarak sayılabilir.

Çalışmamızda elde edilen bulgular aşağıda özetlenmiştir.

- Astımlı hasta grubunun serum ortalama vitamin D düzeyi ($25,19 \pm 12,01$ ng/ml) ile kontrol grubu ($27,09 \pm 12,9$ ng/ml) arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,27$).
- Astımlı grubun % 40,2'sinde vitamin D eksikliği saptanırken kontrol grubunun % 30,9'unda saptanmış ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,165$).
- Astımlı hasta grubunda vitamin D eksikliği, daha çok kadın hastalarda saptanmıştır (% 45,3/23,1 , $p=0,042$).
- Astımlı hasta grubunda kadınların serum ortalama vitamin D düzeyi ($23,89 \pm 11,92$ ng/ml) erkeklerin serum ortalama vitamin D düzeyinden ($29,52 \pm 11,48$ ng/ml) anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0,03$).
- Hem astımlı hasta grubu hem de sağlıklı grupta vitamin D düzeyi FEV₁ ve FVC ile pozitif korele bulunmuştur (sırasıyla hasta grubunda $p=0,04$, $0,01$ ve sağlıklı grup için $p=0,003$, $0,004$). Her iki grupta da vitamin D eksikliği olanlarda FEV₁ ve FVC (L) değerinin vitamin D eksikliği olmayanlara göre anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunmuştur (sırasıyla astımlı grup için $p=0,003$, $0,001$ ve sağlıklı grup için $p=0,04$, $0,005$).
- Vitamin D eksikliğinin astımın şiddet sınıflamasında anlamlı bir değişikliğe yol açmadığı izlenmiştir ($p=0,322$).
- Stabil astımlı hasta grubunda vitamin D eksikliğinin astım kontrol düzeyini anlamlı şekilde etkilemediği izlenmiştir ($p=0,807$).
- Vitamin D eksikliği olan stabil astımlı hasta grubunun astım kontrol test puanı ortalamasının vitamin D düzeyi normal olan grubun astım kontrol testi puanından anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0,762$).
- Stabil dönemdeki, alevlenme dönemindeki astımlı hastalar ve kontrol grubu arasında serum ortalama vitamin D düzeyi ve vitamin D eksikliği açısından farklı bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,398$, $0,363$).

- Stabil astımlı hasta grubunda tam/kısmi kontrol altında olan ve kontrol altında olmayan grubun serum vitamin D düzeyi ve vitamin D eksikliği durumları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,819$, $0,807$).
- Son 1 yıldaki atak sayısı 2'nin altında olan grubun serum ortalama vitamin D düzeyi ve vitamin D eksikliği ile atak sayısı 2 ve üzerinde olan grup karşılaştırıldığında arasında fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,895$, $0,702$).
- Astımlı hastalarda serum vitamin D düzeyi ile son bir yıldaki atak sayısı arasında anlamlı korelasyon gösterilememiştir ($p=0,88$).
- Stabil astımlı hasta grubunda serum vitamin D düzeyi ile vücut kitle indeksi arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p=0,01$). Ancak bu ilişki sağlıklı kontrol grubunda gösterilememiştir ($p=0,057$).
- Stabil astımlı hasta grubunda obez olanların serum ortalama vitamin D düzeyi ($22,8\pm13,3$ ng/ml) obez olmayanlara göre ($27,9\pm11,2$ ng/ml) anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,024$).
- Astımlı hasta grubunda serum vitamin D düzeyi ile total IgE düzeyi ve eozinofil sayısı arasında korelasyon gösterilememiştir (sırasıyla $p=0,307$, $0,65$).

Epidemiyolojik çalışmalar vitamin D eksikliği prevelansının kuzey Amerika ve batı Avrupa başta olmak üzere tüm dünyada giderek arttığını göstermektedir.³⁰⁹ Bazı ülkelerde besinlerin vitamin D ile güçlendirilmesi ve vitamin D içeren multivitaminler önerilmesine rağmen vitamin D eksikliği görülmektedir. Bunda yaşam tarzında olan değişiklikler suçlanmaktadır.²⁴⁹

Vitamin D'nin iki kaynağı güneş ışınları ve diyetdir. İnsanlarda temel vitamin D kaynağı ciltten UVB ışınlarıyla sentezlenen vitamin D'dir. Kuzey bölgelerde 37° üzeri enlemde Kasım-Mart aylarında UVB ışınlarının yetersiz olması, cilt kanserinden korunma amaçlı güneş kremlerinin kullanımı ve son yıllarda görülen yaşam tarzı değişiklikleriyle dışarıda daha az zaman geçirilmesi vitamin D eksikliğinde artışa neden olmaktadır.³¹⁰ Ülkemizde vitamin D eksikliğinin en sık nedeni, D vitaminin yetersiz sentezi ve besinlerle yetersiz alımıdır.¹⁸⁷ Deriye penetre olan solar ultraviyole B (UVB) fotonlarının sayısını etkileyen faktörler veya derideki 7-dehidrokolesterolün miktarındaki değişiklikler vitamin D'nin ciltteki üretimini etkilemektedir.¹⁸⁸ Bu sebebler

arasında, pigmentasyon artışı, ileri yaş, güneş koruyucu kullanımı, mevsimler ve enlem, kapalı giyim tarzı, obezite, hava kirliliği sayılabilir.¹⁸⁸

Ülkemizdeki vitamin D eksikliği sıklığına ait kesin veriler bulunmamakla beraber % 40-75 arasında değişen değerler gösterilmiştir. Bir çalışmada da Türk ve Fas'lı kadınlarda D vitamin eksikliği sırayla % 55 ve % 84 oranlarında saptanmıştır.^{311,312} Doğu grubu olan bu ülkelerdeki D vitamini eksikliği batılı ülkelerden % 5-8 daha fazla bulunmuştur. Bu durum, ülkelerin 51° kuzey enleminde olmasından dolayı güneş ışınlarına yalnız Nisan-Eylül ayları arasında maruz kalmalarına bağlanmıştır. Ortalama serum 25(OH)D düzeyi Türk kadınlarda $15,2 \pm 12,1$ nmol/L ($6,08 \pm 4,8$ ng/ml), Fas'lı kadınlarda $20,1 \pm 13,5$ nmol/L ($8 \pm 5,4$ ng/ml), batılı kadınlarda ise $52,7 \pm 21,6$ nmol/L ($21 \pm 8,6$ ng/ml) olarak bulunmuştur.^{311,312}

Dünya çapında yaklaşık 1 milyar insanda, vitamin D düzeylerinde bozukluk olduğu öngörülmektedir. Avrupa ve ABD'de yaşlılarda yapılan çalışmalarda, % 40 ila % 100 arasında değişen vitamin D eksikliği tespit edilmiştir.^{183,313,314} NHANES verilerine göre ise ABD'de % 25-57 oranında vitamin D eksikliği saptanmaktadır. Aynı çalışmanın hastanede yapılan ayağında ise bu oran % 57 olarak bulunmuştur.^{315,316}

Astımda vitamin D eksikliği sıklığını araştıran Freishtat ve ark.'nın kentte yaşayan Afriko-Amerikan gençlerde yaptığı çalışmada, vitamin D yetersizliği ve eksikliği prevalansı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada 85 astımlı hasta ile 21 sağlıklı kontrol hastası karşılaştırılmış ve hasta grubunun % 54'ünde vitamin D eksikliği ve % 86'sında vitamin D yetersizliği saptanmıştır.³¹⁷ Ancak bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak hastalar mevsimsel olarak farklı dönemlerde toplanmıştır.

2001-2006 yılları arasında yaşları 6-14 arasında değişen 616 astımlı Costa-Ricolu çocukla yapılan Brehm ve ark. çalışmasında ise astımlı grubun sadece % 28'inde vitamin D yetersizliği saptanmış, vitamin D eksikliği prevalansı ise sadece % 3,4 bulunmuştur.²⁸⁰ Bu sonuç ülkenin 10. Enlemde bulunmasına ve ortalama günlük vitamin D alımının önerilen değere yakın olmasına bağlanmıştır.

Sutherland ve ark tarafından yapılan çalışmada 54 astımlı erişkin hasta değerlendirilmiş, serum ortalama vitamin D düzeyi $28,1 \pm 7,3$ saptanmıştır. Bu çalışmada serum vitamin D düzeyi, daha iyi akciğer fonksiyonları ile ilişkili bulunmuştur.²⁸⁹

Li ve ark. tarafından Çin’de 435 erişkin astım hastasının değerlendirildiği başka bir çalışmada ise, % 88,9 hastada vitamin D eksikliği saptanmıştır ancak bu çalışmada vitamin D eksikliği için kabul edilen serum vitamin D düzeyi 50 ng/ml ve altıdır.³¹⁸

Bener ve ark. yaptığı çalışmada Katar’da 671 astımlı ve 603 sağlıklı çocuk Ekim 2009-Haziran 2010 tarihleri arasında çalışmaya dahil edilmiş; radioimmunoassay ile belirlenen vitamin D düzeyi ve eksikliği açısından iki grup karşılaştırılmıştır. Astımlı grubun % 68’inde vitamin D eksikliği saptanırken, serum ortalama vitamin D düzeyi $17,2 \pm 11,0$ bulunmuştur. Astımlı grupta vitamin D eksikliği kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha sık ve vitamin D ortalaması anlamlı derecede düşük bulunmuştur.³¹⁹

Bizim çalışmamızda astımlı grubun serum ortalama vitamin D düzeyi ($25,19 \pm 12,01$ ng/ml) ile kontrol grubu ($27,09 \pm 12,9$ ng/ml) arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,27$). Astımlı grubun % 40,2’sinde vitamin D eksikliği saptanırken kontrol grubunun % 30,9’unda saptanmış ve anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,165$). Vitamin D eksikliği sıklığı birçok çalışma ile yakın bulunmuş iken kimi çalışmalara göre daha az vitamin D eksikliği görülmesinin; hastaların güneş ışığına en çok maruz kalınan yaz aylarında çalışmaya katılmış olması, ülkemizin güneyinde yer alan Adana merkezli bir çalışma olması olabileceği düşünülmüştür. Ortalama serum vitamin D düzeyleri de diğer çalışmalara oranla yüksek bulunmuştur; yine enlem ve mevsimin etkisi olduğu düşünülmüştür.

Vitamin D düzeyleri özellikle mevsimsel değişimlerden etkilenmektedir. 24 KOAH hastası üzerinde İngiltere’de yapılan bir çalışmada, vitamin D düzeylerinde ortalama mevsimsel değişim $14,2$ ng/mL olarak tespit edilmiştir.³²⁰ 198 KOAH hastası üzerinde yapılan Lung Health Study III (LHS III) çalışmasında ise, ortalama $13,4$ ng/mL mevsimsel değişim saptanmıştır.²⁵⁴

Buna benzer olarak Freishtat ve ark.’nın çalışmasında da Afriko-Amerikan astımlı hastalarda mevsimler arasında serum vitamin D düzeyleri arasında anlamlı fark olduğu gösterilmiştir. Kış aylarında yaz aylarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde vitamin D düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir.³¹⁷

Bizim çalışmamıza katılan hasta ve kontrol grubu Temmuz-Ekim ayları arasında çalışmaya alınmış böylece mevsimin etkisi ortadan kaldırılmaya çalışılmıştır.

Vitamin D'nin cinsiyet ile ilişkisini araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde 14,091 kişi üzerinde yapılan NHANES III çalışmasının verilerinin Black ve ark. tarafından incelendiğinde serum ortalama vitamin D düzeyi kadınlarda (28,72 ng/ml) erkeklere (31,37 ng/ml) oranla anlamlı düşük bulunmuştur.²⁵¹

Bizim çalışmamızda da hem vitamin D eksikliği hem de serum ortalama vitamin D düzeyi kadınlarda erkeklerden anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Bunun sebebinin dini nedenlerle kadınların kıyafetlerinin daha kapalı olması ve kozmetik amaçla ya da cilt kanılarından korunmak amaçlı kullanılan cilt koruyuculardan kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Zosky ve ark. tarafından vitamin D eksikliğinin akciğer yapı ve fonksiyonlarını etkileyip etkilemediğini göstermek amacıyla yapılan fare çalışmasında, diyet düzenlemesiyle vitamin D eksikliği geliştirilen farelerin yavrularının 2 haftalıkken somatik gelişmeleri (kilo ve boy), akciğer fonksiyonları ve akciğer yapıları incelenmiştir. Vitamin D'nin somatik gelişimi etkilemediği ancak akciğer hacmini azalttığı bulunmuştur. Akciğerlerin somatik büyümesini değiştirmedeği, histolojik olarak akciğer dokusunun hemen hemen korunduğu ancak akciğer hacminde azalma olduğu saptanmıştır.³²¹ Bu çalışma sonucunda vitamin D eksikliğinin öncelikle akciğer hacim değişimlerinden kaynaklanan fonksiyon kayıplarına neden olduğu bulunmuş ve vitamin D ile obstrüktif akciğer hastalıkları arasındaki ilişkiyi açıklayabileceği savunulmuştur.

Yapılan son çalışmalarda vitamin D'nin de akciğer fonksiyonları üzerine olumlu etkisi olabileceği düşünülmüştür. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) Black ve ark. tarafından NHANNES III çalışmasının verilerinin incelendiği bir çalışmada, yaş cinsiyet, ırk, VKİ ve sigara öyküsüne göre standardizasyon yapıldıktan sonra, serum vitamin D düzeyi ile FEV1 ve FVC arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır.²⁵¹

Li ve ark. tarafından Çin'de 435 astım hastasının değerlendirildiği başka bir çalışmada ise, % 88,9 hastada vitamin D eksikliği (<50 ng/ml) saptanmakla beraber yaş, cinsiyet, VKİ, sigara içimi, semptom süresi gibi faktörlere göre standardizasyon yapıldıktan sonra vitamin D düzeyi ile FEV₁ (1,% beklenen) ve FEV₁/FVC (% beklenen) arasında istatistiksel anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır.³¹⁸

Sutherland ve ark tarafından yapılan çalışmada 54 astımlı erişkin hasta değerlendirilmiş, serum vitamin D düzeyi ile daha iyi akciğer fonksiyonları ilişkili bulunmuştur. Yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksine göre ayarlanmış regresyon testi ile

serum vitamin D konsantrasyonundaki her bir ng/ml artış ile $22,7 \pm 9,3$ ml FEV₁ artışı ve bu artışın inhale kortikosteroid kullanmayan grupta daha fazla olduğu bulunmuştur.²⁸⁹

Vitamin D'nin astım gelişimindeki rolü üzerine bilgiler netleşmemiştir. Poon ve ark.'nın yaptığı Fransız ve Kanadalı aileler üzerinde yaptığı çalışmada 223 bağımsız aile incelenmiş toplamda 1139 kişi ve 570 astımlı hastada genotiplendirme çalışması yapılmış ve VDR allelik varyantlarının (6 farklı tek nükleotid polimorfizmi) astım ve atopi ile ilişkisi gösterilmiştir.³²² Raby ve ark. tarafından yürütülen Childhood Asthma Management Programme çalışmasının bilgilerini içeren ailesel çalışma ve Nurses' Health Study'nin parçası olan vaka kontrol kesitsel çalışma verileri de VDR polimorfizmleri ile astım arasında ilişki gösterilmiştir.³²³ Bosse ve ark yaptıkları çalışmada 1,25(OH)₂D'nin astım patogenezinde önemli rolü olan bronş düz kas hücrelerinde VDR üzerinden etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu hücrelerdeki öncesinde astıma yatkınlık ve patogenezinde rol aldığı bilinen birçok genin (düz kas kasılması, düz kas enflamasyonu, glukokortikoid ve prostaglandin) düzenlenmesinde vitamin D'nin etkili olduğu gösterilmiştir. Daha ayrıntılı analizlerle hücresel hareket, büyüme ve proliferasyonu ile ilgili genlerinde vitamin D ile up-regüle edildiği gösterilmiştir. Bu bulgularla, bronş düz kaslarındaki vitamin D tarafından aktive edilmiş genlerin hava yolu remodelingini etkileyerek astım patogenezinde rol oynayabileceği savunulmuştur.³²⁴

Bu çalışmaların umut veren sonuçları ile vitamin D'nin immün sistem ve astım patogenezi üzerin etkileri araştırılmaya başlanmıştır. Astımda ana patofizyolojik olay Th₁/Th₂ dengesinin Th₂ yönünde bozulmasıdır. Th₁ hücreler hücresel immünitede görevli IFN- γ , IL-2 ve TNF- α salgırlarken; Th₂ hücreler ise antikor-aracılıklı immünitede görevli IL-4 ve IL-5 salgılar. Astımda Th₂ aktivitesindeki artışa bağlı IgE üretimi artar ve bu artış hava yolu enflamasyonu ve hava yolu aşırı duyarlılığına sebep olur. 1,25(OH)₂D₃'ün Th hücrelerden IFN- γ , IL-2 ve IL-4 salınımını azaltırken IL-4 salınımını arttırdığı ve dengeyi Th₂ yönünde bozduğu Mahon ve ark. çalışmasında gösterilmiştir.³²⁵

Vitamin D'nin immün sistem etkileri üzerine bilgiler giderek artarken astımın klinik bulguları üzerine etkileri ikinci planda kalmaktadır.²⁷³ The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) sonuçlarında serum vitamin D düzeyi

ile solunum yolu enfeksiyonları arasında ilişki gösterilmiş ve bu ilişkinin astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda daha da belirgin olduğu saptanmıştır.²⁰⁸

Vitamin D'nin astım gelişimi ile temel ilişkisi tartışma konusudur; bazı araştırmacılara göre vitamin D takviyesi astıma neden olabilmektedir. Hypponen ve ark.'nın kuzey Finlandiya'da yaptığı doğum kohort çalışmasında süt çocukluğu döneminde yüksek doz (2000 IU/gün) D vitamini kullananlarda 31 yaşında atopi, alerjik rinit ve astım görülme sıklığının arttığı gösterilmiş ancak bu çalışmada annenin vitamin D alımı ve çocukluk çağı alerji/atopi durumu incelenmemiştir.²⁶⁶ Gale ve ark. yaptığı çalışmada da gebelikte serum vitamin D düzeyleri yüksek olan annelerin çocuklarında 9. ay ve 9. yılda astım riskinde artış olduğu saptanmıştır.²⁷² Ancak bu çalışmada 9 yıllık takipte hastaların yalnızca % 40'ı çalışmayı tamamlamıştır.

Bir diğer görüş ise vitamin D eksikliğinin astım nedeni olduğudur. Yukarıda belirtilen çalışmaların aksine vitamin D ile astım arasında negatif korelasyon gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.²⁷³ Devereux ve ark. İskoçya'da 1212 çocukta yaptığı doğum kohort çalışmasında annelerinde vitamin D alımı daha düşük olan bebeklerde beş yaşında tekrarlayan hışıltı riskinde artış bulunmuştur.²⁶⁸ Camargo ve ark. Boston'da yaptığı 1194 anne-bebek çiftinin değerlendirildiği benzer ikinci epidemiyolojik çalışmada da annenin gebelik boyunca aldığı vitamin D miktarının artışı, üç yaşında tekrarlayan hışıltı atak riskinde azalma ile ilişkili bulunmuştur.²⁶⁷ Bu çalışmalarda yeme sıklığı anketi kullanılmaması ve serum vitamin D ile çalışma yapılmaması çalışmaların değerini kısıtlamaktadır.²⁷³

Vitamin D ile astımın klinik özellikleri arasındaki ilişkiyi araştıran Camargo ve arkadaşlarının çalışmalarında belirttikleri üzere ekolojik veriler vitamin D eksikliği ve astım epidemileri arasında olası ilişkiyi göstermektedir.²⁶⁷ Her iki durumun prevelansı bazı etnik toplumlarda, obez bireylerde ve batılı yaşam tarzına sahip toplumlarda artmıştır. Vitamin D eksikliğinin astıma neden olabileceği gibi, astımlı bireylerin dışarıda daha az zaman geçiriyor olması gibi basit bir yaşam tarzı değişikliğinin de vitamin D eksikliğine neden olabileceği belirtilmiştir.^{182,218,307}

Vitamin D ile astım kontrolü, alevlenmeler ve total IgE-eozinofili-son 1 yıldaki hastane yatışları gibi astım şiddet belirteçleri arasındaki ilişki araştırılmaktadır. Viral solunum yolu enfeksiyonları hem çocuk yaş grubunda hem de erişkinlerde astım alevlenmelerinin sık sebeplerindendir. Ginde ve ark. yaptığı NHANES III verilerini

içeren 18.883 hastalık çalışmada üst solunum yolu enfeksiyonlarının düşük vitamin D düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada astımlı hasta grubunda düşük vitamin D düzeyleri ile solunum yolu enfeksiyonu sıklığında artışın daha belirgin olduğu ve astım şiddetinin arttığı da gösterilmiştir.²⁰⁸

Hypponen ve ark tarafından İngiltere’de 9,377 katılımcıyla yapılan doğum kohort çalışmasında serum vitamin D düzeyi ile total IgE düzeyi arasında non-linear ancak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.³⁰⁸

2001-2006 yılları arasında yaşları 6-14 arasında değişen, % 28’inde vitamin D eksikliği saptanan, 616 astımlı Costa-Ricolu çocukta yapılan Brehm ve ark.’nın çalışmasında vitamin D’nin astım şiddeti belirteçleri olan serum düzeylerinin total IgE ve eozinofil sayısı ile ters ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Vitamin D düzeyleri yüksek olan hastaların son bir yılda daha nadir hastane yatışı olduğu da gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada vitamin D düzeyi yüksekliği ile anti-enflamatuvar tedavi ihtiyacında azalma arasında ilişki gösterilmiştir. Yine bu çalışmada vitamin D ile hava yolu aşırı duyarlılığı ile ters orantılı bulunmuştur.²⁸⁰

Yukarıdaki çalışmayı yürüten grup önceki çalışmanın kesitsel ve retrospektif olması ve tek bir coğrafik bölgeye ait bilgiler içermesi gibi kısıtlanmaları olması nedeniyle yeni bir çalışma planlamıştır. Astım alevlenmelerin astım morbiditesi ve astım-ilişkili maliyetlerin temel sebebi olması nedeniyle Vitamin D’nin astım alevlenmelerini önleyebileceği öngörülerek yapılan 4 yıllık Childhood Asthma Management Program çalışmasında bazal vitamin D düzeyleri ile 4 yıllık hastane yatışı ve acil başvuruları arasındaki ilişkinin ortaya konulması planlanmıştır. 1024 çocukla yürütülen bu çalışmanın verileri de Costa Rica’daki çalışmayı desteklemiştir. Düşük vitamin D düzeylerinin astım-ilişkili acil başvuruları ve hastane yatışlarındaki artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca vitamin D yetersizliği olan grupta ortalama FEV₁ değerinin vitamin D düzeyi normal olanlar göre daha düşük olduğu da bulunmuştur. Ancak Costa Rica çalışmasından farklı olarak alerji belirteçleri (total IgE, eozinofil sayısı ve cilt testi) ile vitamin D arasında ilişki gösterilememiştir.³²⁶ Buna benzer olarak Li ve ark. Tarafından Çin’de 435 astım hastasının değerlendirildiği başka bir çalışmada, 25(OH)D serum düzeyi ile total IgE düzeyi arasında ilişki gösterilememiştir.³¹⁸

Bizim çalışmamızda ise Costa-Rica çalışmasının aksine ve Childhood Asthma Management Program çalışmasının lehine son 1 yıldaki atak sayısı, total IgE düzeyi ve eozinofil sayısı ile vitamin D düzeyleri arasında korelasyon bulunmamıştır.

Çalışmamızda stabil dönemdeki, alevlenme dönemindeki astımlı hastalar ve kontrol grubu arasında serum ortalama vitamin D düzeyi ve vitamin D eksikliği açısından farklı bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,398$, $0,363$). Literatür taramamızda astım alevlenme döneminde bulunan hastalar ile stabil dönem ve/veya kontrol grubunu karşılaştıran çalışma görülmemiştir.

Çalışmamızda vitamin D eksikliğinin astımın şiddet sınıflamasında anlamlı bir değişikliğe yol açmadığı izlenmiştir ($p=0,322$). Stabil astımlı hasta grubunda vitamin D eksikliğinin astım kontrol düzeyini de anlamlı şekilde etkilemediği izlenmiştir ($p=0,807$). Vitamin D eksikliği olan stabil astımlı hasta grubunun astım kontrol test puanı ortalamasının vitamin D düzeyi normal olan grubun astım kontrol testi puanından anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0,762$). Son 1 yıldaki atak sayısı 2'nin altında olan grubun serum ortalama vitamin D düzeyi ve vitamin D eksikliği ile atak sayısı 2 ve üzerinde olan grup karşılaştırıldığında arasında fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,895$, $0,702$). Yine literatürde eski GINA rehberinde bulunan astım şiddeti sınıflaması ve astım kontrol testi kullanılarak değerlendirilen çalışma görülemediği. Bu sonuçla vitamin D ile astımın klinik özellikleri arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir.

Astımda hava yolu enflamasyonun temel olay olduğu ve inhale glukokortikoidlerin de temel tedavi olduğu bilinmektedir ancak bazı astımlı hastalarda yüksek doz oral glukokortikoid tedaviye rağmen klinik cevabın kötü olduğu görülmekte ve bu hastalar steroid-rezistan hastalar olarak sınıflandırılmaktadırlar.²⁸³ Steroid rezistan hastaların CD4+ hücreleri deksametazon ile uyarıldığında IL-10 salgılamamaktadır.²⁸⁵ Xystrakis ve ark. steroid-dirençli IL-10 salınımı bozulmuş olan astım hastalarına *in vitro* vitamin D verilmesi IL-10'da artışla birlikte deksametazona cevapta artış gözlemlemişlerdir. Buna bağlı olarak vitamin D'nin steroid-dirençli astımda glukokortikoidlere cevabı arttırdığını savunmuşlardır.²⁸⁸ Ancak yakın zamanda yapılan *in vivo* çalışmalarda, *in vitro* çalışmaların aksi sonuçlar elde edilerek, glukokortikoid maruziyetinde periferik kan mononükleer hücrelerinden IL-10 salınımının artmadığı da Sutherland ve ark. tarafından gösterilmiştir.²⁸⁹ Vitamin D'nin

insan hava yolu düz kas hücrelerinin kemokin ekspresyonunu değiştirdiği ve ek olarak steroid rezistans geninin ekspresyonunu inhibe ettiği öne sürölmüştür.²⁹⁰

Bizim çalışmamızda ise stabil astımlı hasta grubunda tam/kısmi kontrol altında olan ve kontrol altında olmayan grubun serum vitamin D düzey ve vitamin D eksikliği durumları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,819$, $0,807$). Literatür taramamızda GINA kılavuzunda kullanılması önerilen astım kontrol durumu tablosuna göre değerlendirme yapılan çalışma görölmemiştir.

Daha önceki çalışmalarda vitamin D düzeyi ile vücut kitle indeksi arasındaki ters ilişki astımı olmayan hastalarda gösterilmiştir.^{327,328,329} Bunun sebebi olarak vitamin D'nin yağda çözünerek vücutta depolanması suçlanmıştır. Fazla sentezlenen vitamin D vücutta yağ dokusunda depolanır ve kışın kullanılır. Holick ve ark. yaptığı çalışmada obez bireylerde abdominal yağ dokusunda $4-400$ ng/g vitamin D₂ ve D₃ saptanmış, bu nedenle obez bireylerde vitamin D eksikliği riskinin daha fazla olduğu savunulmuştur.¹⁸⁸ Wortsman ve ark. obez ve obez olmayan grupları güneş ışığı maruziyeti sonrası vitamin D düzeyi değişimi açısından karşılaştırmış, obez grubun eşit miktarda güneş ışığı maruziyeti sonrası obez olmayan gruba göre vitamin D düzeylerindeki artışın ancak % 50'si kadar olduğunu göstermiş ve obez hastaların güneş ışığından vitamin D yararlanımının daha düşük olduğu sonucuna varmışlardır.³³⁰

Sutherland ve ark tarafından yapılan çalışmada 54 astımlı erişkin hasta değerlendirilmiş, VKİ ile serum vitamin D düzeyi arasında güçlü ters korelasyon gösterilmiştir. VKİ'deki her bir ünite artışa karşılık vitamin D düzeyinin $0,71\pm0,17$ ng/ml düştüğü gösterilmiştir. Ancak hastalar inhale kortikosteroid kullananlar ve kullanmayanlar diye ayrıldığında bu ilişki yalnızca inhale kortikosteroid kullanmayan grupta gösterilebilmiştir.²⁸⁹

Bizim çalışmamızda da stabil astımlı hasta grubunda obez olanların serum ortalama vitamin D düzeyi ($22,8\pm13,3$ ng/ml) obez olmayanlara göre ($27,9\pm11,2$ ng/ml) anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,024$). Vitamin D eksikliği açısından obez olan ve olmayan stabil astımlı hastalar arasında fark bulunmamıştır ($p=0,148$). Ayrıca astımlı grupta serum vitamin D düzeyi ile VKİ arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır.

Çalışmamızda astımlı hastalar ile sağlıklı bireyler arasında vitamin D düzeyi ve vitamin D eksikliği açısından fark saptanmamıştır. Bununla birlikte; hem akciğer

fonksiyonları düşük olan astımlı ve sağlıklı kişilerde hem de astımı olan kadınlarda ve obez hastalarda vitamin D düzeyi daha düşük saptanmıştır. Vitamin D'nin astım gelişimindeki etkisini ortaya koymada serum vitamin D düzeyi ölçümünün genetik çalışmalarla desteklendiği ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Serum vitamin D düzeyinin ve vitamin D eksikliğinin astım gelişimi ve klinik özellikleri üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlanan çalışmamızda 88'i stabil dönemde ve 24'ü alevlenme dönemindeki 112 astımlı hasta ile benzer özelliklerde 94 sağlıklı kontrol grubu incelenmiştir.

- Serum vitamin D düzeyi ortalaması tüm astımlı hasta (n=112) grubunda $25,19 \pm 12,01$ ng/ml iken kontrol grubunda $27,09 \pm 12,9$ ng/ml idi ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,27$).
- Vitamin D eksikliği sıklığı astımlı hasta grubunda (% 40,3) ve kontrol grubunda (% 30,9) benzer bulundu ($p=0,165$).
- Stabil astımlı hasta grubu, alevlenme dönemindeki hasta grubu ve kontrol grubu arasında serum ortalama vitamin D düzeyi ve vitamin D eksikliği yönünden anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,398$, $p=0,363$).
- Tüm astımlı hasta grubunda serum vitamin D düzeyi ortalaması kadınlarda ($23,89 \pm 11,92$ ng/ml) erkeklerden ($29,52 \pm 11,48$ ng/ml) anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0,03$), Bu farklılık kontrol grubunda saptanmadı.
- Astımlı hasta grubunda ve sağlıklı kontrol grubunda vitamin D eksikliği olanlarda FEV₁ (L) ve FVC (L) değeri vitamin D eksikliği olmayanların FEV₁ (L) ve FVC (L) değerine göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (sırasıyla astımlı hasta grubunda $p=0,003$, $p=0,01$, kontrol grubunda $p=0,04$, $p=0,005$). Ayrıca her iki grupta da vitamin D düzeyi ile FEV₁ ve FVC (L) değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla astımlı hasta grubunda $p=0,004$, $p=0,01$, kontrol grubunda $p=0,00$, $p=0,04$).
- Stabil astımlı (n=88) hasta grubunda obez olanların serum ortalama vitamin D düzeyi ($22,8 \pm 13,3$ ng/ml) obez olmayanlara göre ($27,9 \pm 11,2$ ng/ml) anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,024$). Yine stabil astımlı hasta grubunda vücut kitle indeksi ile vitamin D düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ($p=0,02$).

Çalışmamızda astımlı hastalar ile sağlıklı bireyler arasında vitamin D düzeyi ve vitamin D eksikliği açısından fark saptanmamıştır. Bununla birlikte; hem akciğer

fonksiyonları düşük olan astımlı ve sağlıklı kişilerde hem de astımı olan kadınlarda ve obez hastalarda vitamin D düzeyi daha düşük saptanmıştır. Vitamin D'nin astım gelişimindeki etkisini ortaya koymada serum vitamin D düzeyi ölçümünün genetik çalışmalarla desteklendiği ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2011 (update). www.ginasthma.org.
2. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of The GINA Dissemination Committee report. *Allergy* **2004**; 59(5):469-478.
3. Beasley R. The Global Burden of Asthma (GINA). Available from <http://www.ginasthma.org> 2004.
4. Yan DC, Ou LS, Tsai TL, Wu WF, Huang JL. Prevalence and severity of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in 13-to 14-year-old children in Taipei, Taiwan. *Ann Allergy Asthma Immunol* **2005**; 95(6):579-585.
5. Demir AU, Karakaya G, Bozkurt B, Sekerel BE, Kalyoncu AF. Asthma and allergic diseases in schoolchildren= Third cross-sectional survey in The same primary school in Ankara, Turkey. *Pediatr Allergy Immunol* **2004**; 15:531-538.
6. Ones U, Akcay A, Tamay Z, Guler N, Zencir M. Rising trend of asthma prevalence among Turkish schoolchildren (ISAAC phases I and III) *Allergy* **2006**; 61:1448-1453.
7. Demir E, Tanac R, Can D. Is There an increase in The prevalence of allergic diseases among school children from The Aegean region of Turkey? *Allergy Asthma Proc* **2005**; 26:410-414.
8. Bayram I, Guneser Kendirli S, Yilmaz M. The prevalence of asthma and allergic diseases in children of school age in Adana in southern Turkey. *Turk J Pediatr* **2004**; 46:221-225.
9. Saraclar Y, Kuyucu S, Tuncer A. Prevalence of asthmatic phenotypes and bronchial hyperresponsiveness in Turkish school children= an International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2 study. *Ann Allergy Asthma Immunol* **2003**; 91(5):477-484. Erratum in= *Ann Allergy Asthma Immunol* **2004**;92:87.
10. von Mutius E. The rising trends in asthma and allergic disease. *Clin Exp Allergy* **1998**; 28 Suppl 5:45-49.
11. SenThilselvan A, Lawson J, Rennie DC, Dosman JA. Stabilization of an increasing trend in physician-diagnosed asthma prevalence in Saskatchewan, 1991 to 1998. *Chest* **2003**; 124(2):438-448.
12. Akinbami LJ, Schoendorf KC. Trends in childhood asthma: prevalence, Health care utilization, and mortality. *Pediatrics* **2002**; 110(2 Pt 1):315-322.

13. **Von Hertzen L, Haahtela T.** Signs of reversing trends in prevalence of asthma. *Allergy* **2005**; 60:283-292.
14. **Marion RJ, Creer TL, Reynolds RV.** Direct and indirect costs associated with The management of childhood asthma. *Ann Allergy* **1985**; 54(1):31-34.
15. **Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Lafferty J, Fraser, Spears M, McSharry CP, Thomson NC.** Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* **2006**; 15;174(2):127-133.
16. **Celik GE, Bavbek S, Pasaoglu G.** Direct medical cost of asthma in Ankara, Turkey. *Respiration* **2004**; 71:587-593.
17. **Beyhun N, Soyer O, Kuyucu S.** A multi-center survey of childhood asthma in Turkey- I: The cost and its determinants. *Pediatr Allergy Immunol* **2008**
18. **Busse WW, Lemanske RF. Jr.** Asthma. *N Engl J Med* **2001** ;344(5):350-62
19. **Ober C.** Perspectives on The past decade of asthma genetics. *J Allergy Clin Immunol* **2005**; 116:274-278.
20. **Holgate ST.** Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* **1999**; 104:1139-1146.
21. **Holloway JW, Beghe B, Holgate ST.** The genetic basis of atopic asthma. *Clin Exp Allergy* **1999**; 29(8):1023-1032.
22. **Wiesch DG, Meyers DA, Bleecker ER.** Genetics of asthma. *J Allergy Clin Immunol* **1999**; 104(5):895-901.
23. **Sackesen C, Karaaslan C, Keskin O.** The effect of polymorphisms at The CD14 promoter and The TLR4 gene on asthma phenotypes in Turkish children with asthma. *Allergy* **2005**; 60:1485-1492.
24. **Strachan DP.** Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* **1989**; 299:1259-1260.
25. **Israel E, Chinchilli VM, Ford JG.** Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet* **2004**; 364:1505-1512.
26. **Ito K, Chung KF, Adcock IM.** Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* **2006**; 117:522-543.

27. **In KH, Asano K, Beier D, Grobhol J, Finn PW, Silverman EK.** Naturally occurring mutations in The human 5-lipoxygenase gene promoter That modify transcription factor binding and reporter gene transcription. *J Clin Invest* **1997**; 99(5):1130.
28. **Allen M, Heinzmann A, Noguchi E.** Positional cloning of a novel gene influencing asthma from chromosome 2q14. *Nat Genet* **2003**; 35:258.
29. **Baldini M, Lohman IC, Halonen M.** A Polymorphism in The 5' flanking region of The CD14 gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum immunoglobulin E. *Am J Respir Cell Mol Biol* **1999**; 20:976.
30. **Laitinen T, Polvi A, Rydman P.** Characterization of a common susceptibility locus for asthma-related traits. *Science* **2004**; 304:300.
31. **Koppelman GH, Meyers DA, Howard TD.** Identification of PCDH1 as a novel susceptibility gene for bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* **2009**; 180:929.
32. **Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A.** Common loss-of-function variants of The epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* **2006**; 38:441.
33. **Moffatt MF, Kabesch M, Liang L.** Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to The risk of childhood asthma. *Nature* **2007**; 448:470.
34. **Drysdale CM, McGraw DW, Stack CB.** Complex promoter and coding region beta 2-adrenergic receptor haplotypes alter receptor expression and predict in vivo responsiveness. *Proc Natl Acad Sci USA* **2000**; 97:10483.
35. **Burchard EG, Silverman EK, Rosenwasser LJ.** Association between a sequence variant in The IL-4 gene promoter and FEV(1) in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* **1999**; 160:919.
36. **Lavoie KL, Bacon SL, Labrecque M, Cartier A, Ditto B.** High BMI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity. *Respir Med* **2006**; 100(4):648-657.
37. **Pakhale S, Doucette S, Vandemheen K, Boulet LP, McIvor R Fitzgerald JM.** A comparison of obese and non-obese people with asthma: exploring an asthma-obesity interaction *Chest* 2010; 137(6):1316-1323.
38. **Schaub B, von ME.** Obesity and asthma, what are The links? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* **2005**; 5(6):185-193.
39. **Weiss ST, Shore S.** Obesity and asthma: directions for research. *Am J Respir Crit Care Med* **2004**; 169(8):963-968.

40. Cohen RT, Raby BA, Van Steen K, Fuhlbrigge AL, Celedon JC, Rosner BA, Strunk RC, Zeiger RS, Weiss ST. Childhood Asthma Management Program Research Group. In utero smoke exposure and impaired response to inhaled corticosteroids in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* **2010**; 126(3):491-497.
41. Shore SA. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* **2008**; 121(5):1087-1093.
42. Beutner DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* **2006**; 174(2):112-119.
43. Juge Aubry CE, Henrichot E, Meier CA. Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **2005**; 19(4):547-566.
44. O'Byrne PM, Lamm CJ, Busse WW, Tan WC, Pedersen S; START Investigators Group. The effects of inhaled budesonide on lung function in smokers and nonsmokers with mild persistent asthma. *Chest* **2009**; 136(6):1514-1520.
45. Shore SA, Fredberg JJ. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* **2005**; 115(5):925-927.
46. Noal RB, Menezes AM, Macedo SE, Dumith SC. Childhood body mass index and risk of asthma in adolescence: a systematic review. *Obes Rev* **2011**; 12(2):93-104.
47. Horwood LJ, Fergusson DM, Shannon FT. Social and familial factors in The development of early childhood asthma. *Pediatrics* **1985**; 75(5):859-868.
48. Martinez FD, Wright AL, Taussing LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in The six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* **1995**; 332(3):133-138.
49. Sears MR, Greene JM, Willan AR. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* **2003**; 349:1414-1422.
50. Akcakaya N, Cokugras H, Camcioglu Y, Ozdemir M. Skin test hypersensitivity for childhood asthma in Istanbul during a period of 16 years. *Allergol Immunopathol* **2005**; 33:15-19.
51. Sporik R, Ingram JM, Price W. Association of asthma with serum IgE and skin test reactivity to allergens among children living at high altitude. Tickling The dragon's breath. *Am J Respir Crit Care Med* **1995**; 151:1388-1392.
52. Mungan D, Celik G, Sin B. Characteristic features of cockroach hypersensitivity in Turkish asthmatic patients. *Allergy* **1998**; 53:870-873.

53. **Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M.** The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med* **1997**; 336:1356-1363.
54. **Uzel A, Capan N, Canbakan S.** Evaluation of The relationship between cockroach sensitivity and house-dust-mite sensitivity in Turkish asthmatic patients. *Respir Med* **2005**; 99:1032-1037.
55. **Braun-Fahrlander C.** Environmental exposure to endotoxin and other microbial products and The decreased risk of childhood atopy: evaluating developments since April 2002. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* **2003**; 3:325-329.
56. **Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B.** Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* **2000**; 161:1501-1507.
57. **Sly PD, Kusel M, Holt PG.** Do early- life viral infections cause asthma? *J Allergy Clin Immunol* **2010**; 125(6):1202-1205.
58. **Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ.** Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* **1999**; 354:541-545.
59. **Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ.** Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* **1996**; 347:1792-1796.
60. **Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, Robertson C; and The ISAAC Phase Three Study Group.** Worldwide trends in The prevalence of asthma symptoms: phase III of The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* **2007**; 62(9):758-766.
61. **Arnoldussen DL, Linehan M, Sheikh A.** BCG vaccination and allergy:a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* **2011**; 127(1):246-253.
62. **Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C.** Early childhood infectious diseases and The development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* **2001**; 322(7283):390-395.
63. **Ball TM, Castro-Rodrigue JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martine FD, Wright AL.** Siblings, day-care attendance, and The risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* **2000**; 343(8):538-543.
64. **de Meer G, Janssen NA, Brunekreef B.** Early childhood environment related to microbial exposure and The occurrence of atopic disease at school age. *Allergy* **2005**; 60(5):619-625.
65. **Zambrano JC, Carper HT, Rakes GP.** Experimental rhinovirus challenges in adults with mild asthma: response to infection in relation to IgE. *J Allergy Clin Immunol* **2003**; 111:1008-1016.

66. Malo JL, Lemiere C, Gautrin D, Labrucque M. Occupational asthma. *Curr Opin Pulm Med* **2004**; 10(1):57-61.
67. Venables KM, Chan-Yeung M. Occupational asthma. *Lancet* **1997**; 349(9063):1465-1469.
68. Chan-Yeung M, Malo JL. Table of The major inducers of occupational asthma. In= Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, eds. *Asthma in workplace*. New York: Marcel Dekker; **1999**: 683-720.
69. Newman LS. Occupational asthma. Diagnosis, management, and prevention. *Clin Chest Med* **1995**; 16(4):621-636.
70. Fabbri LM, Caramori G, Maestrelli P. Etiology of occupational asthma. In= RoTh RA, ed. *Comprehensive toxicology: toxicology of The respiratory system*. Cambridge: Pergamon Press; **1997**: 425-435.
71. Çımrın AH. Meslek Astımı-Türkiye Gerçeği. *Toraks Dergisi* **2000**; 1:87-89.
72. Blanc PD, Toren K. How much adult asthma can be attributed to occupational factors? *Am J Med* **1999**; 107:580-587.
73. Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJ. Evidence based guidelines for The prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med* **2005**; 62:290-299.
74. Sastre J, Vandenplas O, Park HS. PaThogenesis of occupational asthma. *Eur Respir J* **2003**; 22:364-373.
75. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* **2002**; 57(3):226-230.
76. BeuTher DA, SuTherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* **2007**; 175(7):661-666.
77. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs The Therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* **2003**; 168(11):1308-1311.
78. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* **2004**; 170(8):836-844.
79. Kulig M, Luck W, Lau S, Niggemann B, Bergmann R, Klettke U. Effect of pre and postnatal tobacco smoke exposure on specific sensitization to food and inhalant allergens during The first 3 years of life. Multicenter Allergy Study Group, Germany. *Allergy* **1999**; 54(3):220-228.

80. **Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME.** Impaired airway function and wheezing in infancy: The influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *A J Respir Crit Care Med* **1999**; 159(2):403-410.
81. **Nafstad P, Kongerud J, Botten G, Hagenm JA, Jaakkola JJ.** The role of passive smoking in The development of bronchial obstruction during The first 2 years of life. *Epidemiology* **1997**; 8(3):293-297.
82. **American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health.** Environmental tobacco smoke: a hazard to children. *Pediatrics* **1997**; 99(4):639-642.
83. **American Thoracic Society.** What constitutes an adverse Health effect of air pollution? Official statement of The American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* **2000**; 161(2 Pt 1):665-673.
84. **Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F.** The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med* **2004**; 351:1057-1067.
85. **Anto JM, Soriano JB, Sunyer J, Rodrigo MJ, Morell F, Roca J.** Long term outcome of soybean epidemic asthma after an allergen reduction intervention. *Thorax* **1999**; 54(8):670-674.
86. **Chen LL, Tager IB, Peden DB, Christian DL, Ferrando RE, Welch BS.** Effect of ozone exposure on airway responses to inhaled allergen in asthmatic subjects. *Chest* **2004**; 125(6):2328-2335.
87. **Marks GB, Colquhoun JR, Girgis ST, Koski MH, Treloar AB, Hansen P.** Thunderstorm outflows preceding epidemics of asthma during spring and summer. *Thorax* **2001**; 56(6):468.
88. **Friedman NJ, Zeiger RS.** The role of breast-feeding in The development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* **2005**; 115(6):1238-1248.
89. **Devereux G, Seaton A.** Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* **2005**; 115:1109-1117.
90. **Busse WW, Lemanske RF. Jr.** *N Engl J Med* **2001**; 344:350-362.
91. **Karr RM, Davies RJ, Butcher BT, Lehrer SB, Wilson MR, Dharmarajan V.** Occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* **1978**; 61(1):54-65.
92. **Tattersfield AE, Knox AJ, Britton JR, Hall IP.** Asthma. *Lancet* **2002**; 360(9342):1313-1322.
93. **Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM.** Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* **2000**; 161:1720-1745.

94. **Chung KF.** Airway smooth muscle cells: contributing to and regulating airway mucosal inflammation? *Eur Respir J* **2000**; 15:961-968.
95. **Robinson DS.** The role of The mast cell in asthma: induction of airway hyperresponsiveness by interaction with smooth muscle? *J Allergy Clin Immunol* **2004**; 114:58-65.
96. **Kay AB, Phipps S, Robinson DS.** A role for eosinophils in airway remodelling in asthma. *Trends Immunol* **2004**; 25:477-482.
97. **Larche M, Robinson DS, Kay AB.** The role of T lymphocytes in The pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* **2003**; 111:450-456.
98. **Akbari O, Faul JL, Hoyte EG.** CD4+ invariant T-cell-receptor(+) natural killer T cells in bronchial asthma. *N Engl J Med* **2006**; 354:1117-1129.
99. **Çokuğraş H, Akçakaya N, Seçkin, Camcıoğlu Y, Sarımurat N, Aksoy F.** Ultrastructural examination of bronchial biopsy specimens from children with moderate asthma. *Thorax* **2001**; 56:25-29.
100. **Kuipers H, Lambrecht BN.** The interplay of dendritic cells, Th2 cells and regulatory T cells in asthma. *Curr Opin Immunol* **2004**; 16:702-708.
101. **Sin B, Misirligil Z, Demirel YS.** Increased chemotactic responses of neutrophils in intrinsic and mixed asthmatic patients. *Allergol Immunopathol* **1994**; 22:204-208.
102. **Wenzel S.** Mechanisms of severe asthma. *Clin Exp Allergy* **2003**;33:1622-1628.
103. **Miller AL, Lukacs NW.** Chemokine receptors: understanding Their role in asthmatic disease. *Immunol Allergy Clin NorTh Am* **2004**; 24:667-683, vii.
104. **Leff AR.** Regulation of leukotrienes in The management of asthma: biology and clinical Therapy. *Annu Rev Med* **2001**; 52:1-14.
105. **Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G.** Nitric oxide in Health and disease of The respiratory system. *Physiol Rev* **2004**; 84:731-765.
106. **Türktaş H, Oğuzülgen K, Köktürk N, Memiş L, Erbaş D.** Correlation of exhaled nitric oxide levels and airway inflammation markers in stable asthmatic patients. *J Asthma* **2003**; 4:425-430.
107. **Ekmekçi OB, Donma O, Sardoğan E.** Iron, nitric oxide, and myeloperoxidase in asthmatic patients. *Biochemistry* **2004**; 69:462-467.
108. **Köktürk N, Tatlıcıoğlu T, Memiş L, Akyürek N, Akyol G.** Expression of transforming growth factor β 1 in bronchial biopsies in asthma and COPD. *J Asthma* **2003**; 40(8):887-889.

109. **James A.** Airway remodeling in asthma. *Curr Opin Pulm Med* **2005**; 11:1-6.
110. **Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G.** Airway remodeling in asthma. *Chest* **2003**; 123(3 Suppl):417-422.
111. **Hirst SJ, Martin JG, Bonacci JV.** Proliferative aspects of airway smooth muscle. *J Allergy Clin Immunol* **2004**; 114(2 Suppl):2-17.
112. **Black JL.** Asthma-more muscle cells or more muscular cells? *Am J Respir Crit Care Med* **2004**; 169:980-981.
113. **Cohn L, Elias JA, Chupp GL.** Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol* **2004**; 22:789.
114. **Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM.** Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* **2000**; 161(5):1720-1745.
115. **Toraks Derneği Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi Toraks Dergisi 2010**; Ek 1.
116. **Hirst SJ, Martin JG, Bonacci JV, Chan V, Fixman ED, Hamid QA.** Proliferative aspects of airway smooth muscle. *J Allergy Clin Immunol* **2004**; 114(2 Suppl):2-17.
117. **McParland BE, Macklem PT, Pare PD.** Airway wall remodeling: friend or foe? *J Appl Physiol* **2003**; 95(1):426-434.
118. **Wang L, McParland BE, Pare PD.** The functional consequences of structural changes in The airways: implications for airway hyperresponsiveness in asthma. *Chest* **2003**; 123(3 Suppl):356-362.
119. **Tillie Leblond I, Gosset P, Tonnel AB.** Inflammatory events in severe acute asthma. *Allergy* **2005**; 60(1):23-29.
120. **Levy ML, Fletcher M, Price DB.** International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J* **2006**; 15:20-34.
121. **Corrao WM, Braman SS, Irwin RS.** Chronic cough as The sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med* **1979**; 300:633-637.
122. **Gibson PG, Fujimura M, Niimi A.** Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment. *Thorax* **2002**; 57:178-182.

123. **Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, Ramsdale EH, Hargreave FE.** Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet* **1989**; 1:1346-1348.
124. **Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM.** Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of The American College of Chest Physicians. *Chest* **1998**; 114(2 Suppl Managing):133-181.
125. **Randolph C.** Exercise-induced asthma: update on pathophysiology, clinical diagnosis and treatment. *Curr Probl Pediatr* **1997**; 27(2):53-77.
126. **Anderson SD.** Exercise-induced asthma in children= a marker of airway inflammation. *Med J Aust* **2002**; 177 Suppl:61-63.
127. **Tarlo SM, Liss GM.** Occupational asthma: an approach to diagnosis and management. *CMAJ* **2003**; 168(7):867-871.
128. **Tarlo SM.** Laboratory challenge testing for occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* **2003**; 111(4):692-694.
129. **Chan Yeung M, Desjardins A.** Bronchial hyperresponsiveness and level of exposure in occupational asthma due to western red cedar (*Thuja plicata*). Serial observations before and after development of symptoms. *Am Rev Respir Dis* **1992**; 146(6):1606-1609.
130. **Cote J, Kennedy S, Chan-Yeung M.** Sensitivity and specificity of PC20 and peak expiratory flow rate in cedar asthma. *J Allergy Clin Immunol* **1990**; 85(3):592-598.
131. **Vandenplas O, Malo JL.** Inhalation challenges with agents causing occupational asthma. *Eur Respir J* **1997**; 10(11):2612-2629.
132. **Bright P, Burge PS.** Occupational lung disease. 8. The diagnosis of occupational asthma from serial measurements of lung function at and away from work. *Thorax* **1996**; 51(8):857-863.
133. **Strek ME.** Difficult Asthma. *Proc Am Thorac Soc* **2006**; 3:116-123.
134. **Global initiative for asthma (GINA).** Global strategy for Asthma management and prevention. NHLBI/WHO work-shop report. National Institute of Health. National Heart, Lung and Blood institute. Revised **2007**.
135. **Kerstjens HA, Brand PL, de Jong PM, Koeter GH, Postma DS.** Influence of treatment on peak expiratory flow and its relation to airway hyperresponsiveness and symptoms. The Dutch CNSLD Study Group. *Thorax* **1994**; 49:1109-1115.

136. **Brand PL, Duiverman EJ, Waalkens HJ, van Essen-Zandvliet EE, Kerrebijn KF.** Peak flow variation in childhood asthma: correlation with symptoms, airways obstruction, and hyperresponsiveness during long-term treatment with inhaled corticosteroids. Dutch CNSLD Study Group. *Thorax* **1999**; 54:103-107.
137. **Expert Panel Report 3(EPR-3):** Guidelines for The diagnosis and management of asthma-Full Report 2007, *J Allergy Clin Immunol* **2007**; 120:94-138.
138. **Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V.** Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* **2005**; 26:948-968.
139. **Eid N, Yandell B, Howell L, Eddy M, Sheikh S.** Can peak expiratory flow predict airflow obstruction in children with asthma? *Pediatrics* **2000**; 105(2):354-358.
140. **Sawyer G, Miles J, Lewis S, FiTharis P, Pearce N, Beasley R.** Classification of asthma severity: should The international guidelines be changed?. *Clin Exp Allergy* **1998**; 28(12):1565-1570.
141. **Reddel HK, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ.** Which index of peak expiratory flow is most useful in The management of stable asthma? *Am J Respir Crit Care Med* **1995**; 151(5):1320-1325.
142. **Boezen HM, Schouten JP, Postma DS, Rijcken B.** Distribution of peak expiratory flow variability by age, gender and smoking habits in a random population sample aged 20-70 yrs. *Eur Respir J* **1994**; 7(10):1814-1820.
143. **Dekker FW, Schrier AC, Sterk PJ, Dijkman JH.** Validity of peak expiratory flow measurement in assessing reversibility of airflow obstruction. *Thorax* **1992**; 47(3):162-166.
144. **Killian KJ, Watson R, Otis J, St Amand TA, O'Byrne PM.** Symptom perception during acute bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* **2000**; 162(2 Pt 1):490-496.
145. **Gibson PG, Powell H.** Written action plans for asthma: an evidence-based review of The key components. *Thorax* **2004**; 59(2):94-99.
146. **Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ.** Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet* **1999**; 353:2213-2214.
147. **Cockcroft DW. Direct challenge tests:** Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* **2010**; 138(2 Suppl):18-24.
148. **Cockcroft DW, Murdock Y, Berscheid BA, Gore BP.** Sensitivity and specificity of histamine PC20 determination in a random selection of young college students. *J Allergy Clin Immunol* **1992**; 89(Pt 1):23-30.

149. **Boulet LP.** Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a curiosity or an opportunity to prevent asthma? *Am J Respir Crit Care Med* **2003**; 167(3):371-378.
150. **Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE.** Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* **1985**; 75(5):573-577.
151. **van Haren EH, Lammers JW, Festen J, Heijerman HG, Groot CA, van Herwaarden CL.** The effects of The inhaled corticosteroid budesonide on lung function and bronchial hyperresponsiveness in adult patients with cystic fibrosis. *Respir Med* **1995**; 89(3):209-214.
152. **Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE.** Bronchial responsiveness to methacholine in chronic bronch relationship to airflow obstruction and cold air responsiveness *Thorax* **1984**; 39(12):912-918.
153. **Pizichini MM, Popov TA, Efthimiadis A, Hussack P, Evans S, Pizichini E.** Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* **1996**; 154(Pt 1):866-869.
154. **Kharitonov S, Alving, K, Barnes PJ.** Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* **1997**; 10(7):1683-1693.
155. **Horvath I, Hunt J, Barnes PJ, Alving K, Antc ak A, Baraldi E.** Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J* **2005**; 26:523-548.
156. **Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P.** Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* **2002**; 360(9347):1715-1721.
157. **Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR.** Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* **2005**; 352(21):2163-2173.
158. **Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID.** The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* **2007**; 176:231-237.
159. **Hoepfner VH, Murdock KY, Kooner S, Cockcroft DW.** Severe acute "occupational asthma" caused by accidental allergen exposure in an allergen challenge laboratory. *Ann Allergy* **1985**; 55:36-37.
160. **Mok Q, Piesowic AT.** Foreign body aspiration mimicking asthma. *Intensive Care Med* **1993**; 19(4):240-241.
161. **Place R, Morrison A, Arce E.** Vocal cord dysfunction. *J Adolesc Health* **2000**; 27(2):125-129.

162. ID, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ. Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet* **1999**; 353:2213-2214.
163. Berry M, Morgan A, Shaw DE, Parker D, Green R, Brightling C, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax* **2007**; 62:1043-1049.
164. Jatakanon A, Lim S, Barnes PJ. Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* **2000**; 161:64-72.
165. Bateman ED, Bousquet J, Keech ML, Busse WW, Clark TJ, Pedersen SE. The correlation between asthma control and Health status: The GOAL study. *Eur Respir J* **2007**; 29:56-62.
166. Juniper EF, Guyatt GH, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of The Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. *Eur Respir J* **1999**; 14:32-38.
167. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schat M, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Pendergraft TB. Development of The asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* **2004**; 113:59-65.
168. Vollmer WM, Markson LE, O'Connor E, Sanocki LL, Fitterman L, Berger M, Buist AS. Association of asthma control with Health care utilization and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* **1999**; 160:1647-1652.
169. Wenzel SE. Asthma: defining of The persistent adult phenotypes. *Lancet* **2006**; 26;368:804-135.
170. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, Chane P, Enright PL, Gibson PG, de Jongste JC, Kerstjens HA, La arus SC, Levy ML, O'Byrne PM, Partridge MR, Pavord ID, Sears MR, Sterk PJ, Stoloff SW, Szeffler SJ, Sullivan SD, Thomas MD, Wenzel SE, Reddel HK. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J* **2008**; 32:545-554.
171. Aaron SD, Dales RE, Pham B. Management of steroid-dependent asthma with methotrexate: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Respir Med* **1998**; 92(8):1059-1065.
172. Marin MG. Low-dose methotrexate spares steroid usage in steroid-dependent asthmatic patients: a meta-analysis. *Chest* **1997**; 112(1):29-33.
173. Lock SH, Kay AB, Barnes NC. Double-blind, placebo-controlled study of cyclosporin A as a corticosteroid-sparing agent in corticosteroid-dependent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* **1996**; 153(2):509-514.
174. Bernstein IL, Bernstein DI, Dubb JW, Faiferman I, Wallin B. A placebo-controlled multicenter study of auranofin in The treatment of patients with corticosteroid-dependent asthma. Auranofin Multicenter Drug Trial. *J Allergy Clin Immunol* **1996**; 98(2):317-324.

175. Nierop G, Gijzel WP, Bel EH, Zwinderman AH, Dijkman JH. Auranofin in The treatment of steroid dependent asthma: a double blind study. *Thorax* **1992**; 47(5):349-354.
176. Richeldi L, Ferrara G, Fabbri L, Lasserson T, Gibson P. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* **2005**; (3):CD002997.
177. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schat M, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Pendergraft TB. Development of The asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* **2004**; 113:59-65.
178. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of The Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest* **1999**; 115:1265-1270.
179. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED. Identifying 'wellcontrolled' and 'not well-controlled' asthma using The Asthma Control Questionnaire. *Respir Med* **2005**.
180. Juniper EF, Svensson K, Mork AC, Stahl E. Measurement properties and interpretation of Three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med* **2005**; 99:553-558.
181. Arslan D. Yaşlılarda oral ve parenteral D vitamininin etkisi: Prospektif çift kör plasebo kontrollü çalışma. Yandal uzmanlık tezi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, **2007**.
182. Searing DA, Leung DYM. Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. *Immunol Allergy Clin N Am* **2010**; 30:397-409.
183. Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ, Veith R, Kips P. 13Th Workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* **2010**; 103(3-5):204-205.
184. Dursun A. D vitamininin kemik metabolizması dışındaki etkileri. Beslenmede Yenilikler I- II, *Katkı Pediatri Dergisi* **2007**; 28:225-234.
185. Bringhurst FR, Demoy MB, Kronenberg HM. Vitamin D. *Williams Textbook of Endocrinology* (Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS ed). TenTh edition. Philadelphia, Saunders Elsevier 2003; 1317-1323.
186. Bosse Y, Lemire A. Asthma and genes encoding components of The vitamin D pathway. *Respiratory Research* **2009**; 10:98 doi:10.1186/1465-9921-10-98.
187. Özkan B, Döneray H. Vitamin D eksikliğine bağlı rikets. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* **2008**; 4(5): 38-44.
188. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* **2004**; 80: 1678-1688.

189. **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**.
190. **Zittermann A.** Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring The evidence? *Br J Nutr* **2003**; 89:552-572.
191. **Deluca HF.** Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* **2004**; 80(suppl): 1689-1696.
192. **Holick MF.** Vitamin D status: Measurement, interpretation and clinical application. *Ann Epidemiol* **2009**; 19(2):73-78.
193. **Holick MF.** Vitamin D: a D-Lightful Health perspective. *Nutr Rev* **2008**; 66(10 Suppl 2): 182-194.
194. **Dong Y, Pollock N, Stallman-Jorgensen IS, Gutin B, Lan L, Chen TC, Keton D, Petty K, Holick MF.** Low 25-hydroxyvitamin D levels in adolescents: race, season, adiposity, physical activity, and fitness. *Pediatrics* **2010**; 125(6): 1104-1111.
195. **Holick MF.** The Dilemma: To screen or not to screen for 25-hydroxyvitamin D concentrations. *Clinical Chemistry* **2010**; 56(5): 729-731.
196. **Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF.** Vitamin D deficiency: An important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol* **2008**; 52: 1949-1956.
197. **Janssens W, Lehouck A, Carremans C, Bouillon R, MaThieu C, Decramer M.** Vitamin D Beyond Bones in Chronic Obstructive Pulmonary Disease:Time to Act. *Am J Respir Crit Care Med* **2009**; 179 :630-636.
198. **Baeke F, Etten EV, Gysemans C, Overbergh L, Mathieu C.** Vitamin D signaling in immune-mediated disorders: Evolving insights and Therapeutic opportunities. *Mol Aspects Med* **2008**; 29:376–387.
199. **Herr et al.** The role of vitamin D in pulmonary disease:COPD, asthma, infection, and cancer, *Respiratory Research* **2011**, 12:31.
200. **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.
- 201 **Mora JR, Iwata M, von Andri an UH.** Vitamin effects on The immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol* **2008**; 8:685–698.
202. **Barnes PJ.** New Concepts In Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annu Rev Med* **2003**; 54:113.

203. **Emma S, Chambers Catherine M.** The Impact of Vitamin D on Regulatory T Cells *Curr Allergy Asthma Rep* **2011**; 11:29–36.
204. **Matheu V.** Inhibition 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(3): 585-592.
205. **Walker VP, Modlin RL.** The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatr Res* **2009**; 65: 106-113.
206. **Wayse V, Yousafzai A, Morgan K, Filteau S.** Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. *Eur J Clin Nutr* **2004**; 58: 563-567.
207. **Karatekin G, Kaya A, Salihoğlu O, Balcı H, Nuhuğlu A.** Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and Their mothers. *Eur J Clin Nutr* **2009**; 63:473-477.
208. **Ginde AA, Mansbach J, Camargo C Jr.** Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* **2009**; 169:384–390.
209. **Holick MF, Chen TC.** Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* **2008**; 87(4): 1080-1086.
210. **Leandro A, Rocha M, Cardoso C, Bonecini-Almeida M.** Genetic polymorphisms in vitamin D receptor, vitamin D-binding protein, Toll-like receptor 2, nitric oxide synthase 2, and interferon- γ genes and its association with susceptibility to tuberculosis. *Braz J Med Biol Res* **2009**; 42: 312-322.
211. **Nursyam E, Rumende C.** The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculous lesion. *Acta Med Indones* **2006**; 38:3–5.
212. **Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan B, Krutzik S, Ochoa M, Schaubert J, Wu K, Meinken C.** Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* **2006**; 311:1770–1773.
213. **Holick MF.** Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* **2007**; 357:266–281.
214. **Ralph AP, Kelly PM, Anstey NM.** L-arginine and vitamin D: novel adjunctive immunotherapies in tuberculosis. *Trends Microbiol* **2008**; 16:336–344.
215. **Krutzik S, Hewison M, Liu PT.** IL-15 links TLR2/1-induced macrophage differentiation to The vitamin D-dependent antimicrobial pathway. *J Immunol* **2008**; 181:7115–7120.

216. **Adams JS, Chen H, Chun R *et al.*** Substrate and enzyme trafficking as a means of regulating 1,25-dihydroxyvitamin D synthesis and action= The human innate immune response. *J Bone Miner Res* **2007**; 22 (Suppl. 2):20–24.
217. **Adams JS, Hewison M.** Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on The regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* **2008**; 4:80–90.
218. **Janssen R, Bont L, Siezen CL, Hodemaekers HM, Ermers MJ, Doornbos G, Vant Slot R, Wijmenga C, Goemann JJ, Kimpfen JL, van Houwelingen HC, Kimman TG, Hoebee B.** Genetic susceptibility to respiratory syncytial virus bronchiolitis is predominantly associated with innate immune genes. *J Infect Dis* **2007**; 196: 826-834.
219. **Roth DE, Jones AB, Prosser C, Robinson JL, Vohra S.** Vitamin D status is not associated with The risk of hospitalization for acute bronchiolitis in early childhood. *Eur J Clin Nutr* **2009**; 63: 297-299.
220. **Roth DE, Jones AB, Prosser C.** Vitamin D receptor polymorphisms and risk of acute lower respiratory tract infection in early childhood. *JID* **2008**; 197:676-680.
221. **Tsoukas CD, Provini DM, Manolagas SC.** 1,25 Dihydroxyvitamin D₃: a novel immunoregulatory hormone. *Science* **1984**; 14:423-430.
222. **Palomer X, Gonzalez-Clemente JM, Blanco-Vaca F.** Role of vitamin D in The pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* **2008**; 10:185-197.
223. **Cantorna MT, Mahon BD.** Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease. *Exp Biol Med* **2004**; 29: 1136-1142.
224. **Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M.** Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D₃, and The immune system. *Am J Clin Nutr* **2004**; 80(6 suppl):1717-1720.
225. **Lin WY, Wan L, Tsai CH.** Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with risk of Hashimoto's Thyroiditis in Chinese patients in Taiwan. *J Clin Lab Anal* **2006**; 20:109-112.
226. **Freedman DM, Looker AC, Chang SC.** Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in The United States. *J Natl Cancer Inst* **2007**; 99:1594-1602.
227. **Lim HS, Roychoudhuri R, Peto J.** Cancer survival is dependent on season of diagnosis and sunlight exposure. *Int J Cancer* **2006**; 119:1530-1536.
228. **Deeb KK, Trump DL, Johnson CS.** Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer Therapeutics. *Nat Rev Cancer* **2007**; 7:684-700.
229. **Tavera-Mendoza LE, White JH.** Cell defenses and The sunshine vitamin. *Sci Am* **2007**; 297:62-65, 68-70, 72.

230. **Richards JB, Valdes AM, Gardner JP.** Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women. *Am J Clin Nutr* **2007**; 86:1420-1425.
231. **Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM.** Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* **2007**; 85:1586-1591.
232. **Garland CF, Gorham ED, Mohr SB.** Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* **2007**; 103:708-711.
233. **Stajner I.** Season of breast cancer diagnosis and probability in The United States. *Int J Cancer* **2010**; 126:3010-3013.
234. **Liu E, Meigs JB, Pittas AG.** Predicted 25-hydroxyvitamin D score and incident type 2 diabetes in The Framingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr* **2010**; 91: 1627-1633.
235. **Ashraf A, Alvarez J, Saenz K.** Threshold for effects of vitamin D deficiency on glucose metabolism in obese female African-American adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* **2009**; 94:3200-3206.
236. **Pittas AG, Sun Q, Manson JE.** Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* **2010**; 33:2021-2023.
237. **Knekt P, Laaksonen M, Mattila C.** Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes. *Epidemiology* **2008**; 19:666-671.
238. **Forouhi NG, Luan J, Cooper A.** Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: The Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000. *Diabetes* **2008**; 57:2619-2625.
239. **Kositsawat J, Freeman VL, Gerber BS.** Association of A1C levels with vitamin D status in U.S. adults: data from The National Health and Nutrition examination Survey. *Diabetes Care* **2010**; 33:1236-1238.
240. **Diaz VA, Mainous AG 3rd, Carek PJ.** The association of vitamin D deficiency and insufficiency with diabetic nephropathy: implications for Health disparities. *J Am Board Fam Med* **2009**; 22:521-527.
241. **Aksoy H, Aktay F, Kurtul N.** Serum 1,25 dihydroxy vitamin D (1,25(OH)₂D₃), 25 hydroxy vitamin D (25(OH)D) and parathyroid hormone levels in diabetic retinopathy. *Clin Biochem* **2000**; 33:47-51.
242. **Lee JH, O'Keefe JH, Bell D.** Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor?. *J Am Coll Cardiol* **2008**; 52:1949-1956.

243. Walker MD, Fleischer J, Rundek T. Carotid vascular abnormalities in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* **2009**; 94:3849-3856.
244. Kendrick J, Targher G, Smits G. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arteriosclerosis* **2009**; 205:255-260.
245. Krause R, Buhning M, Hopfenmüller W. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* **1998**; 352:709-710.
246. Sugden JA, Davies JI, Witham MD. Vitamin D improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet Med* **2008**; 25:320-325.
247. Pilz S, Marz W, Wellnitz B. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab* **2008**; 93:3927-3935.
248. Janssens W, Mathieu C, Boonen S, Decramer M. "Vitamin D deficiency and chronic obstructive pulmonary disease: a vicious circle," in *Vitamins and Hormones*, ed. L. Gerald (New York, NY: Academic Press) **2011**; 86:379-399.
249. Litonjua A. Childhood asthma may be a consequence of vitamin D deficiency. *Curr Opin. Allergy Clin Immunol* **2007**; 9:202-207.
250. Kumar T, Sadoughi A, Kohn N, Miller R, Chandak T and Talwar, A. Vitamin D deficiency in advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* **2011**; 183, A2346.
251. Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in The Third national Health and nutrition examination survey. *Chest* **2005**; 128:3792-3798.
252. Seif O Shaheen,¹ Karen A Jameson, Sian M Robinson, Barbara J Boucher, Holly E Syddall, Avan Aihie Sayer, Cyrus Cooper, John W Holloway, Elaine M Dennison. Relationship of vitamin D status to adult lung function and COPD. *Thorax* **2011**; 66:692-698.
253. Janssens W, Bouillon R, Claes B. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in The vitamin D-binding gene. *Thorax* **2010**; 65:215-220.
254. Ken M. Kunisaki, Dennis E. Niewoehner, Ravinder J. Singh, John E. Connett. Vitamin D Status and Longitudinal Lung Function Decline in The Lung Health Study. *Eur Respir J* **2011**; 37(2):238-243.
255. Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature* **2002**; 415:389-395.

256. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, Tavera- Mendoza L, Lin R, Hanrahan JW, Mader S. Cutting edge: 1,25- dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* **2004**; 173:2909–2912.
257. Gordon YJ, Huang LC, Romanowski EG, Yates KA, Proske RJ, McDermott AM. Human cathelicidin (LL-37), a multifunctional peptide, is expressed by ocular surface epithelia and has potent antibacterial and antiviral activity. *Curr Eye Res* **2005**; 30:385–394.
258. Bals R, Wang X, Zasloff M, Wilson JM. The peptide antibiotic LL-37/ hCAP-18 is expressed in epithelia of The human lung where it has broad antimicrobial activity at The airway surface. *Proc Natl Acad Sci USA* **1998**; 95:9541–9546.
259. Zasloff M. Fighting infections with vitamin D. *Nat Med* **2006**; 12:388–390.
260. Boyan BD, Wong KL, Fang M, Schwartz Z. 1[alpha],25(OH)2D3 is an autocrine regulator of extracellular matrix turnover and growth factor release via ERp60 activated matrix vesicle metalloproteinases. *J Steroid Biochem Mol Biol* **2007**; 103:467–472.
261. Koli K, Keski Oja J. Vitamin D3 regulation of transforming growth factor-beta system in epithelial and fibroblastic cells—relationships to plasminogen activation. *J Invest Dermatol Symp Proc* **1996**; 1:33-38.
262. Culpitt SV, Rogers DF, Traves SL, Barnes PJ, Donnelly LE. Sputum matrix metalloproteases: comparison between chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Respir Med* **2005**; 99:703-710.
263. Bahar Shany K, Ravid A, Koren R. Upregulation of MMP-9 production by TNFalpha in keratinocytes and its attenuation by vitamin D. *J Cell Physiol* **2010**; 222:729-737.
264. Damera G, Fogle HW , Lim P, Goncharova EA , Zhao H , Banerjee A. Vitamin D inhibits growth of human airway smooth muscle cells Through growth factor induced phosphorylation of retinoblastoma protein and checkpoint kinase 1. *British Journal of Pharmacology* **2009**; 158:1429–1441.
265. Wjst M. The vitamin D slant on allergy. *Pediatr Allergy Immunol* **2006**; 17: 477-483.
266. Hyponen E, Sovio U, Wjst M, Patel S, Pekkanen J, Hartikainen AL, Jarvelinb MR. Vitamin D supplementation in infancy and The risk of allergies in adulthood: a birth cohort study. *Ann Am Acad Sci* **2004**; 1037:84-95.
267. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* **2007**; 85:788–795.
268. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr* **2007**; 85:853–859.

269. **Iqbal SF, Freishtat RJ.** Mechanism of action of vitamin D in the asthmatic lung. *Journal of Investigative Medicine* **2011**; 59:8.
270. **Burns JS, Dockery DW, Neas LM.** Low dietary nutrient intakes and respiratory Health in adolescents. *Chest* **2007**; 132:238–245.
271. **Wjst M, Dold S.** Genes, factor X, and allergens: what causes allergic diseases? *Allergy* **1999**; 54:757–759.
272. **Gale CR, Robinson SM, Harvey NC.** Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr* **2008**; 62:68–77.
273. **Garbo M, Nicola AH.** Vitamin D and asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* **2011**; 17:1–5.
274. **Erkkola M, Kaila M, Nwaru B.** Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin Exp Allergy* **2009**; 39:875–882.
275. **Nicholson KG, Kent J, Ireland DC.** Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ* **1993**; 307:982–986.
276. **Dougherty RH, Fahy JV.** Acute exacerbations of asthma: epidemiology, biology and The exacerbation-prone phenotype. *Clin Exp Allergy* **2009**; 39:193–202.
277. **Message SD, Laza-Stanca V, Mallia P.** Rhinovirus-induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and IL-10 production. *Proc Natl Acad Sci USA* **2008**; 105:13562–13567.
278. **Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD.** Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* **2008**; 178:667–672.
279. **Kusel MM, de Klerk NH, Keadze T.** Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* **2007**; 119:1105–1110.
280. **Brehm JM, Celedon JC, Soto Quiros ME.** Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med* **2009**; 179:765–771.
281. **Goleva E, Hauk PJ, Boguniewicz J.** Airway remodeling and lack of bronchodilator response in steroid-resistant asthma. *J Allergy Clin Immunol* **2007**; 120:106–1072.
282. **Robinson DS.** Regulatory T cells and asthma. *Clin Exp Allergy* **2009**; 39.

283. **Gregori S, Casorati M, Amucha S.** Regulatory T cells induced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and mycophenolate mofetil treatment mediate transplantation tolerance. *J Immunol* **2001**; 167:1945–1953.
284. **Gregori S, Giaratana N, Smiroldo S.** A 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes* **2002**; 51:1367-1374.
285. **Hawrylowicz C, Richards D, Loke TK.** A defect in corticosteroid-induced IL-10 production in T lymphocytes from corticosteroid-resistant asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* **2002**; 109:369–370.
286. **Urry Z, Xystrakis E, Richards DF.** Ligation of TLR9 induced on human IL-10-secreting Tregs by 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 abrogates regulatory function. *J Clin Invest* **2009**; 119:387–398.
287. **Barrat FJ, Cua DJ, Boonstra A.** In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4+T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)- and Th2-inducing cytokines. *J Exp Med* **2002**; 195:603–616.
288. **Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, Peek E, Urry Z, Richards DF, Adikibi T, Pridgeon C, Dalman M, Loke TK, Robinson DS, Barrat FJ, Lavender AOP, Lee TH, Corrigan C, Hawrylowicz CM.** Reversing The defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J Clin Invest* **2006**; 116:146–155.
289. **Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP.** Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* **2010**; 181:699–704.
290. **Banerjee A, Damera G, Bhandare R.** Vitamin D and glucocorticoids differentially modulate chemokine expression in human airway smooth muscle cells. *Br J Pharmacol* **2008**; 155:84–92.
291. **Adcock IM, Barnes PJ.** Molecular mechanisms of corticosteroid resistance. *Chest* **2008**; 134:394–401.
292. **Barnes PJ, Adcock IM.** Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. *Lancet* **2009**; 373:1905–1917.
293. **Clark AR.** MAP kinase phosphatase 1: a novel mediator of biological effects of glucocorticoids?. *J Endocrinol* **2003**; 178:5–12.
294. **Ken M Kunisaki, Thomas S.** Vitamin D and responses to inhaled fluticasone in severe chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* **2011**; 6.

295. Irusen E , MatThews JG , Takahashi A , Barnes PJ , Chung KF , Adcock IM. p38 Mitogen-activated protein kinase-induced glucocorticoid receptor phosphorylation reduces its activity: role in steroid-insensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* **2002**; 109(4): 649–657.
296. Miller AL , Webb MS , Copik AJ . p38 Mitogen-activated protein kinase (MAPK) is a key mediator in glucocorticoid-induced apoptosis of lymphoid cells: correlation between p38 MAPK activation and site-specific phosphorylation of The human glucocorticoid receptor at serine 211.b. *Mol Endocrinol* **2005**; 19(6):1569-1583.
297. Koch A, Giembycz M, Ito K. Mitogen-activated protein kinase modulation of nuclear factor-kappaB-induced granulocyte macrophage-colony-stimulating factor release from human alveolar macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol* **2004** ; 30(3): 342–349.
298. Saccani S, Pantano S, Natoli G. p38-Dependent marking of inflammatory genes for increased NF-kappa B recruitment . *Nat Immunol* **2002** ; 3(1): 69–75.
299. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* **2008**; 37:113–19.
300. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal Health. *Endocrinol Metab Clin NorTh Am* **2010**; 39(2): 381-400.
301. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* **1998**; 351:805-856.
302. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for Health. *Mayo Clin Proc* **2006**; 81:353-373.
303. Holick MF, Garabedian M. Vitamin D:photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In= Favus MJ, ed. Primer on The metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 6Th ed. Washington, DC: *American Society for Bone and Mineral Research* **2006**: 129-137.
304. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* **2005**; 289: F8-F28, K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* **2003**; 42(Suppl 3):1-201.55-58.
305. Brown AJ. Therapeutic uses of vitamin D analogues. *Am J Kidney Dis* **2001**; 38(Suppl 5):3-19., Holick MF. Vitamin D for Health and in chronic kidney disease. *Semin Dial* **2005**; 18: 266-75.
306. Goodman E, Daniels SR, Morriso n JA. Contrasting prevalence of and demographic disparities in The World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. *J Pediatr* **2004**; 145:445–451.
307. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In= DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology* **2001**: 1009-1012.

308. Holick MF. Vitamin D Deficiency Medical Progress. *The New England Journal Of Medicine* **2007**; 357:266.
309. Henry HL, Bouillon R, Norman AW, Gallagher JC, Lips P, Heaney RP, Vieth R, Pettifor JM, Dawson-Hughes B, Lamberg-Allardt CJ, Ebeling PR. 14th vitamin D workshop consensus on vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* **2010**; 121:1-2:4-6.
310. Raiten DJ, Picciano MF. Vitamin D and health in the 21st century: bone and beyond. Executive summary. *Am J clin Nutr* **2004**; 80(suppl):2673-1677.
311. Salle BL, Delvin EE, Lapillonne A, Bishop NJ, Glorieux FH. Perinatal metabolism of vitamin D. *Am J Clin Nutr* **2000**;71(suppl 5): 1317-1324.
312. Vigano P, Mangioni S, Pompei F, Chiodo I. Maternal-conceptus cross talk:a review. *Placenta* **2003**;2 (suppl B): 56-61.
313. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* **1997**; 7:439-443.
314. Dawson Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* **2005**; 16:713-716.
315. Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone* **2002**; 30:771-777.
316. Haney EM, Stadler D, Bliziotes MM. Vitamin D insufficiency in internal medicine residents. *Calcif Tissue Int* **2005**; 76:11-16.
317. Freishtat R, Iqbal S, Pillai D. High prevalence of vitamin D deficiency among inner-city African American youth with asthma in Washington, DC. *J Pediatr* **2010**; 156:948-952.
318. Li F, Peng M, Sun Q, Zhang K, Lian F, Litonjua AA, Gao J, Gao X. Vitamin D deficiency is associated with decreased lung function in Chinese adults with asthma. *Respiration* **2011**; 81:469-475.
319. Bener A, Ehlayel M, Tulic M, Hamid Q. Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children. *Int Arch Allergy Immunol* **2012**; 157:168-175.
320. Ampikaipakan SN, Hughes DA, Hughes JC, Amen T, Bentham G, Wilson AM. Vitamin D and COPD: seasonal variation is important. *Thorax* **2011**; 66:541-542.
321. Zosky GR, Berry LK, Eliot JG, James AL, Gorman S, Hart PH. Vitamin D deficiency causes deficits in lung function and alters lung structure. *Am J Respir Crit Care Med* **2011**; 183:1336-1343.

322. **Poon AH, Laprise C, Lemire M.** Association of vitamin D receptor genetic variants with susceptibility to asthma and atopy. *Am J Respir Crit Care Med* **2004**; 170:967–973.
323. **Raby BA, Lazarus R, Silverman EK.** Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with childhood and adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* **2004**; 170:1057–1065.
324. **Bosse Y, Maghni K, Hudson TJ.** 1- α ,25-dihydroxy-vitamin D₃ stimulation of bronchial smooth muscle cells induces autocrine, contractility, and remodeling processes. *Physiol Genomics* **2007**; 29:161–168.
325. **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**; 89:922–932.
326. **Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, Hollis BW, Strunk RC, Zeiger RS.** Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in The Childhood Asthma Management Program study. *J Allergy Clin Immunol* **2010**; 126:52-58.
327. **Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF.** Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in Healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* **2003**; 88:157–161.
328. **Bell NH, Epstein S, Greene A, Shary J, Oexmann MJ, Shaw S.** Evidence for alteration of The vitamin D–endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest* **1985**; 76:370–373.
329. **Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, Freedman RJ, Semega-Janneh M, Reynolds J, Yanovski JA.** The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in Healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* **2004**;89: 1196–1199.
330. **Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF.** Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* **2000**; 72:690-693.

EKLER

Ek1: Astım kontrol testi¹⁷⁷

Astım Kontrol Testi™									
1. Son 4 haftada astımınız sizin işte, okulda veya evde yapmak istediklerinizi ne kadar etkiledi?									
Tamamen	1	Çoğunlukla	2	Bazen	3	Nadiren	4	Hiçbirc zaman	5
2. Son 4 haftada süresince ne kadar sıklıkta nefes darlığı hissettiniz?									
Günde bir kezden fazla	1	Günde bir kez	2	Haftada 3-6 kez	3	Haftada 1-2 kez	4	Hiçbirc zaman	5
3. Son 4 haftada süresince astım şikayetlerinizi kaç gece veya sabah sizi normal kalkış saatinden önce uyandırdı?									
Hatada en az dört gece	1	Hatada iki-üç gece	2	Hatada bir kez	3	Bir veya iki kez	4	Hiçbirc zaman	5
4. Son 4 haftada süresince rahatlatıcı inhaller cihazınızı veya sablutamol türü nebülizer cihazınızı kaç kez kullandınız?									
Günde üç kez veya daha sık	1	Günde 1 veya 2 kez	2	Haftada 2 veya 3 kez	3	Haftada 1 kez veya daha az	4	Hiçbirc zaman	5
5. Son 4 haftada astım kontrolünüzü nasıl değerlendirdiniz?									
Hiç kontrol altında değil	1	Zayıf düzeyde	2	Haftada 2 veya 3 kez		İyi düzeyde	4	Tamamen kontrol altında	5
Hasta toplam puanı:									

Değerlendirme: Her sorunun cevabıyla ilişkili puanlar yazılır. Beş puanın toplamı toplam puanı oluşturur [Toplam puan 25: Tam kontrol, 24-20: kısmi kontrol, ≤19 kontrol altında değil].

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Oya BAYDAR
Doğum Tarih ve Yeri : 13.01.1983-Adana
Medeni Durumu : Bekar
Adres : Pınar Mah. Kırlangıç Sitesi 4/25 Adana
Telefon : 5053970076
E. posta : oyabaydarr@yahoo.com.tr
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Hacettepe Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : -
Dernek Üyelikleri : Toraks Derneği
Yabancı Dil : İngilizce