

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Ankara İli 2.Bölge Kamu Hastaneler Birliği Genel Sekreterliği
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği
Eğitim sorumlusu: Prof. Dr. Nesibe ANDIRAN**

**OKUL ÖNCESİ ÇOCUKLARDA TEKRARLAYAN VİZİNG
VE SERUM 25-HİDROKSİ D VİTAMİNİ
EKSİKLİĞİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN SAPTANMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Feryal KARAHAN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nesibe ANDIRAN**

ANKARA- 2013

ÖNSÖZ

Bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak eğitimime katkı sağlayan sevgili hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Nesibe Andıran'a,

Bilimsel düşünce tarzı ve eğitimci kişiliğine hayranlık duyduğum, neden ve nasılı sorgulayan yaklaşımları ile yol gösterici olup ihtisas süresince kendisinden destek gördüğüm Doçent Doktor Cem Hasan Razi'ye,

Tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Ayşe Derya Buluş, hastaların toplanmasında yardımcı olan başta Uzm. Dr. Elif Yağlı Çolakoğlu, devre arkadaşım Dr. Hilal Aydın ve Dr. Asiye Gültekin olmak üzere tüm asistan arkadaşlarım ile arkadaşım Libaz Ecem Yenen'e,

Eğitimim süresince beraber çalıştığımız değerli uzmanlarıma, güler yüzlü hemşire ve asistan doktor arkadaşlarıma, yardımlarını esirgemeyen personelimize teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemi sağlayan, her zaman ve her şekilde yanımda olduklarını bildiğim, en büyük zenginliğim canım annem, babam ve kardeşlerim Erdal ve Erkan'a sonsuz şükranlarımı sunuyorum.

Dr. Feryal Karahan
15.05.2013

Dr. Feryal KARAHAN
Ankara 2013



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER	III
ÖZET.....	IV
ABSTRACT	V
KISALTMALAR	VI
TABLO LİSTESİ	VIII
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
A-Hışiltılı çocuğa yaklaşım.....	3
1. Astım bronşiale	4
I- Epidemiyolojisi	5
II- Astımın patofizyolojisi	5
III- Astımın immünopatolojisi	7
IV- İnfantil astım fenotiplerinde tanı.....	8
V- Tedavi.....	10
B- D vitamini ve etkileri	11
1. Akciğer gelişimine katkısı	11
2. İmmün sistemdeki rolü.....	12
3. Solunum yolu enfeksiyonlarında D vitamininin rolü.....	14
4. Astım patogenezeine etkisi	16
5. Astım kontrolü ve D vitamini ilişkisi.....	17
GEREÇ VE YÖNTEM	20
BULGULAR	23
TARTIŞMA	28
SONUÇLAR	32
KAYNAKLAR	34

ÖZET

OKUL ÖNCESİ ÇOCUKLARDA TEKRARLAYAN VİZİNG VE SERUM 25-HİDROKSİ D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN SAPTANMASI

Dr. Feryal Karahan, Uzmanlık Tezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nesibe Andıran

Astım öksürük, hırıltı, nefes darlığı ve vizing atakları ile seyreder. Vizing atakları hastalığın morbiditesini, mortalitesini ve maddi yükünü belirler ve hayat kalitesini düşürür. Astım patogenezindeki ilerlemelere rağmen astım morbiditesi artmaya devam etmektedir. Bu nedenle son yıllarda immünmodülatuar etkisi olan D vitamininin astım patogenezindeki rolünü olabileceği düşünülmüş ve çalışmalar bu yönde yoğunlaşmıştır.

Çalışmamız kesitsel bir klinik çalışmadır. Çalışmaya Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Allerji Polikliniği'nde tekrarlayan vizing atağı nedeni ile takip edilen 6 ay-6 yaş arası 77 çocuk ve tamamen sağlıklı olan 74 çocuk alındı. Çalışmaya alınan çocukların ağırlık, boy, doğum şekli, ön ve arka fontanel açıklığı ile anne yaşı değerlendirildi, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, 25-Hidroksi D vitamini, parathormon düzeyleri ile beslenme öyküsü (anne sütü, ek gıda, formüla vs), D vitamini kullanma süresi, dış çıkarma ve yürüme zamanları ile hasta grubundakilerin ilk vizing atak zamanı, vizing atak sayısı ve hastaneye yatış sayısı öyküden alındı. Hastaların dosya kayıtlarından eşlik eden hastalıkları olup olmadığı kaydedildi. Ayrıca astım öngörü indeksi ile astım riski yüksek hastalar saptanarak, tekrarlayan vizing atakları ile astım öngörü indeksleri arasındaki ilişki değerlendirildi. D vitamini düzeyi ile vizing atak sayısı ve hastaneye yatış sayısı arasındaki ilişki değerlendirildi.

Sonuçta D vitamini düzeyi ile ilk vizing atak zamanı, vizing atak sayısı ve hastaneye yatış sayısı arasında anlamlı ilişki olmadığı gösterildi.

Anahtar kelimeler: Okul öncesi çocuklar, vizing, D vitamini

ABSTRACT

ESTABLISHING THE RELATIONSHIP BETWEEN RELAPSING WHEEZING IN PRESCHOOL CHILDREN AND SERUM 25- HYDROXY VITAMIN D DEFICIENCY

Dr. Feryal KARAHAN, Specialty Thesis, Department of Pediatrics
Thesis Advisor: Doctor Nesibe ANDIRAN

Asthma cough is accompanied by hoarseness and wheezing attacks. Wheezing attacks designate the morbidity, mortality and financial burden and it lowers the quality of life. Despite the advancements in asthma pathogenesis, morbidity of asthma has been increasing. So, lately, It has been considered that vitamin D, which has immunomodulatory effect, might have a role in asthma pathogenesis. So, studies have focused on this way.

Our study is a cross-sectional clinical study. From Keçioren Research and Training Hospital, 77 children aged 6 month to 6 years old, who were previously monitored for relapsing wheezing and separately 74 completely healthy children were monitored for this study. The children's weight, height, delivery method, frontal and occipital fontanel and their mother's age were evaluated, calcium, phosphor, alkaline, phosphatase, 25-hydroxy vitamin D, parathormone levels and nutrition history (human breast milk, supplementary food, formula etc.), duration of vitamin D usage, teething and toddling time, the time of the first wheezing attacks of the patient group, number of wheezing attacks and the number of hospitalization were taken from the patients' history. Whether or not the patients had any other comorbid diseases was recorded from the patient's records. Additionally, via asthma projection index, the relationship between wheezing attacks and asthma projection index was evaluated by detecting the patients who have high risk of asthma. The relationship between the level of vitamin D, the number of wheezing attacks and the number of hospitalization was evaluated.

As a result, it was indicated that there was no meaningful relationship between the first time of wheezing attack, the number of wheezing attacks and the number of hospitalization.

Key words: preschool child, wheezing, D vitamin.

KISALTMALAR

ADAM 33	: Disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 33
ALP	: Alkalen fosfataz
APC	: Antijen presenting cell
API	: Astım prediktive indeksi
AT II	: Tip II alveoler hücre
BHR	: Bronş hiperreaktivitesi
Ca	: Kalsiyum
CAMP	: Çocukluk Astım Yönetim Programındaki
cgmp	: Siklik guanosin monofosfat
cys LT	: Sisteinil lökotrien
GM-CSF	: Granülosit monosit koloni stimüle faktör
hCAP	: İnsan katelisinidin
ICAM	: Intraselüler adezyon molekülü
IF	: İnterferon
IG	: Immunglobulin
IL	: İnterlökin
ISAAC	: Çocukluk çağı astımında uluslararası çalıştay
LT	: Lökotrien
MMPs	: Metalloproteinaz
mpk-1	: Mitojen aktive protein kinaz-1
mRNA	: Mesenger ribonükleik asit
NK	: Natural killer
NHANNES	: 3.Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi Araştırması
OH	: Hidroksi
P	: Fosfor
PAF	: Platelet aktivator faktör
PG	: Prostoglandin
PNL	: Polimorfonükleer

PTH	: Parathormon
SFT	: Solunum fonksiyon testi
SRS-A	: Anaflaksinin yavaş reaksiyon veren ürünleri
TLR	: Tool like reseptör
Th	: T helper
TNF	: Tümör nekroz factor
TXA2	: Tromboksan A2
VCAM	: Vasküler hücre adezyon molekülü



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubundaki çocukların demografik özellikleri ve perinatal öykülerinin karşılaştırılması.

Tablo 2 : Hasta ve kontrol grubundaki çocukların beslenme durumları.

Tablo 3. Kontrol ve hasta gruplarına göre olguların büyüme açısından değerlendirilmesi .

Tablo 4. Kontrol ve hasta gruplarına göre olguların D vitamini açısından değerlendirilmesi.

Tablo 5. Hasta grubunun D vitamini düzeylerine göre ilk vizing atak zamanı (ay), vizing atak sayısı ve hastaneye yatış sayısı arasındaki ilişki.

Tablo 6. Hasta grubu içerisinde anne sütü alma süresi ve ek gıdaya geçiş zamanı ile ilk vizing atak zamanı, vizing atak sayısı ve hastaneye yatış sayısı arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri.

Tablo 7. Hasta grubunun API'ine göre D vitamini düzeyleri, ilk vizing atak zamanı, vizing atak sayısı ve hastanede yatış sürelerinin karşılaştırılması.

Tablo 8. Kontrol ve hasta gruplarının kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, 25 (OH) D vitamini ve PTH düzeylerinin karşılaştırılması.

GİRİŞ VE AMAÇ

Astım dünyada çocukluk çağının en sık kronik hastalığı ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (1). Son 20-30 yılda çocuk ve genç erişkinlerde daha belirginleşen astım sıklığındaki artış ile tanıli astım oranı %9'lardan %17'lere yükselmiştir (2). Astım semptomları vizing, ataklarla seyreden nefes darlığı, hışılıtlı solunum, öksürük, göğüste sıkışma hissidir (3). En önemli semptomlarından biri olan hışılıtlının, erken çocuklukta farklı patogeneze ve prognozlara sahip fenotipleri (erken geçici hışılıtlı, non-atopik hışılıtlı, atopik hışılıtlı) bulunmaktadır (4). Ancak hışılıtlı ile başvuran her hastaya astım demek mümkün değildir. Hışılıtlısı olan çocuklarda ayırıcı tanıda inflamatuvar durumlar, enfeksiyonlar, konjenital malformasyonlar, gastroözefageal reflü, trakeal-bronşial bası yapan nedenler, üst solunum yolu hastalıkları ve aspirasyon sendromları düşünölmelidir (5). Astım patogenezinde, bronş hiperreaktivitesi, IgE mast hücre/bazofil degranölasyonu, T lenfosit yollu allerjik inflamasyon, havayolunun yeniden yapılanması (remodeling) ve kolinerjik ya da taşikininin aktivitesinin artışı ile seyreden otonomik disfonksiyon gibi temel mekanizmalar bulunmaktadır. Çocuklarda astım gelişme riskini belirlemek için risk faktörleri tanımlanarak klinik indeks belirlenmiştir.

Çocukluk çağında tekrarlayan hışılıtlıya yol açan risk faktörlerinden biri olan D vitamini düzeyinin akciğer gelişimi ve immün sistemdeki rolü üzerindeki etkilerine yönelik çok sayıda araştırma yapılmış. Bu çalışmalar D vitamininin, monosit ve makrofajların kemotaktik ve fagositik özelliklerini artırdığını ve dolayısıyla anti-mikrobisidal özelliklerinin güçlendiğı gösterilmiştir. Doğal immünite PNL, monosit ve makrofajlar kadar, epidermis, akciğer, barsak, mesane gibi organların hücrelerinde bulunan Toll like reseptörlerin (TLR) aktivasyonu yoluyla fonksiyon görür. TLR'lerin uyarılması konakta doğal immüniteyi uyarır (6, 7). Böylece anti-mikrobiyal peptidler (defensin, katelisidin) ve reaktif oksijen ürünleri uyarılır ki bunlar da mikroorganizmaların ölümüne neden olurlar (8). Aktif vitamin D epiteloid, miyeloid seri hücrelerinin yanı sıra

“natural killer” hücreleri ve solunum yolunun epitelyal hücrelerinden antimikrobiyal peptit olan katelisidin sentezini de uyarır. Böylece D vitamini yolu ile solunum yolu ile bulaşan mikroorganizmaların neden olabileceği hastalıklar engellenebilir. D vitamini eksikliği: enfeksiyon riskini artırır, kortikosteroidlere terapötik yanıtı düşürür, egzema ve gıda alerjisi gibi diğer atopik hastalıkların riskini artırır.

Laboratuvar çalışmaları D vitamini eksikliğinin Th1 ve Th2 tipi sitokinler arasındaki dengede Th2 hakimiyetine doğru bir değişikliğe neden olduğunu düşündürmektedir (9).

Bizim amacımız okul öncesi yaş grubunda; tekrarlayan vizing nedeniyle Çocuk Allerji bölümünde izlenen hastalarda D vitamini düzeylerini saptamak ve tekrarlayan vizing ile D vitamini arasındaki ilişkiyi incelemektir.

GENEL BİLGİLER

A- HIŞILTILI ÇOCUĞA YAKLAŞIM

Hışiltı (vizing) çocukluk yaş grubunda sık rastlanan, ayırıcı tanısının dikkatle yapılması gereken bir sorundur. Vizing havanın inflamasyon, bronkospazm ve mukozal ödem nedeniyle daralmış bronş duvarlarında yaptığı turbulans sonucu oluşan yüksek frekanslı polifonik bir ısıklık (hışiltı) sesidir. İki yaşından küçük çocukların en az %20'sinde görülür. Bu durum doğumsal olarak havayolları dar olan küçük çocuklarda viral enfeksiyonlar nedeni ile oluşur. Erken çocukluk döneminde hışiltı oluşturan çocukların en az %15'inde bu durum genetik ve virüs ilişkili faktörler zemininde 6 yaşına kadar devam eder (5).

Çocukluk çağında tekrarlayan hışiltıya yol açan bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Riski arttıran faktörler hışiltı gelişimine neden olanlar (konak faktörleri) ve semptomları tetikleyen faktörler olarak ikiye ayrılabilir (10).

Konak faktörleri

1. Genetik
 - Atopiye neden olan genler
 - BHR'ne neden olan genler
2. Obezite
3. Cinsiyet

Çevresel faktörler

1. Allerjenler
 - Ev içi: Ev tozu akarları, hayvanlar
 - hamam böceği, küfler, mantarlar
 - Ev dışı: Polenler, küfler, mantarlar
2. Enfeksiyonlar (özellikle viral)
3. Hava kirliliği
4. Sigara dumanı (aktif/pasif)
5. Diyet

Tekrarlayan hışiltıya sebep olan bu faktörler aynı zamanda astım semptomlarının da tetikler. Son yıllarda özellikle diyet faktörleri araştırılmış ve D vitamininin immünmodülatuar etkilerine değinilmiştir.

Hışıltı, astımın da en önemli klinik bulgusudur. Ancak hışıltı ile başvuran her hastaya astım demek mümkün değildir. Hışıltısı olan çocuklarda ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken önemli klinik durumlar aşağıda özetlenmiştir (5).

1. İnflamatuvar durumlar

Astım
Kistik fibrozis
Bronkopulmoner displazi
Bronşektazi

2. Enfeksiyonlar

Trakeit
Bronşit
Pnömoni
Tüberküloz

3. Konjenital malformasyonlar

Vasküler ring
Solunum yolu anomalileri
Özefajial kist
Trakeoözefajial fistül

4. Gastroözefajial reflü

5. İçten-dıştan trakeal bronşial bası

Yabancı cisim
Lenfadenopati
Mediastinal tümörler

6. Üst solunum yolu hastalıkları

Adenotonsiller hipertrofi
Rinosinüzit
Postnazal drip sendromu

7. Ekstratorasik hastalıklar

Çocukluk yaş grubunda astım tanısı, hışıltıya sebep olabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi ve hastanın öyküsünde astımı düşündürecek bazı önemli noktaların varlığıyla konur. Süt çocukluğunda hışıltı vizing atakları geçiren çocukların yalnızca bir kısmında gelecekte astım gelişmektedir. Yapılan çalışmalar erken çocuklukta farklı patogeneze ve prognozlara sahip hışıltı fenotiplerinin olduğunu göstermektedir.

1- ASTIM BRONŞİALE

Astım, havayollarının tekrarlayan vizing ataklarla seyreden kronik inflamatuvar hastalığıdır. Kronik havayolu inflamasyonu, yeniden yapılanma olarak bilinen yapısal ve işlevsel değişikliklerle sonuçlanan bronş epitelinde hasarlanma ve iyileşme ile ilişkilidir (11). Astım alevlenmeleri allerjenler, hava

yolu iritanları, respiratuar viral enfeksiyonlar ve mesleki ajanları da kapsayan çeşitli faktörlerle temas sonucu olur (12).

I. Epidemiyolojisi

Astım her yaşta ortaya çıkabilir, ancak insidansının en yüksek olduğu dönem çocukluk çağıdır. Astım dünyada 300 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilen bir sorundur. Astımın küresel prevalansının dünyanın farklı ülkelerinde yaşayan toplumlarda %1 ile %18 arasında değiştiği tahmin edilmektedir (13, 14). Astımın prevalansı büyük şehirlerde ve düşük sosyoekonomik koşullarda daha yüksektir (15). Ülkemizde çeşitli bölgelerde astım prevalansı üzerine birçok çalışma yapılmış olup, astım için güncel prevalans %2,8-9,8 ve kümülatif astım sıklığı %6,9-17,4 olarak rapor edilmiş (16-18). Öneş ve arkadaşlarının 1995 ve 2004 yılında yaptıkları ISAAC (International Study for Asthma and Allergies in Childhood) çalışmasında vizingin yaşam boyu prevalansının %15,1'den %25,3'e, 12 yıllık vizing prevalansının %8,2'den %11,3'e ve astım prevalansının %9,8'den %17,8'e yükseldiği görülmüştür (2).

II. Astımın patofizyolojisi

Astımdaki havayolu daralması; bronş düz kasının kasılması, mukozal ödem ve inflamasyon ile visköz mukus salgı kombinasyonunun sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Erken aşırı duyarlılık Tip 1 reaksiyonu ile oluşan bir inflamasyon mevcuttur. Hastalık büyük ve küçük havayollarını etkilemekte, ancak alveolleri tutmamaktadır. Astıma neden olan patofizyolojik olay, havayolu çapında azalma üzerine yoğunlaşmaktadır. Bu anormal durum havayolu direncinde artışa yol açmakta ve inspiryumda akciğerlere giren hava dışarı çıkmakta zorlanmaktadır. Sonuçta zorlu solukla verilen hava hacimleri ve akım hızları düşmekte, akciğerlerde havalanma artışı ve hava hapsi olmaktadır. Astımlı hastaların akciğerlerinin patolojik incelemeleri sonucu başlıca küçük bronş ve bronşiollerin etkilendiği, epitelin kaybolduğu ya da incelendiği, goblet hücrelerinin ise belirgin olarak hipertrofiye uğradığı gözlenmektedir. Bazal membranda ise kollajen

birikimi ve lamina propria'nın lenfosit, eozinofil ve nötrofiller ile infiltrasyonu sonucu bazal membranda kalınlaşma görülmektedir. Düz kaslar hipertrofik ve kontraktedir. Submüköz bezler hiperplazik ve aktif olarak mukus salgılamaktadır. Mast hücreleri artmış ve degranüle durumda olabilmektedirler. Havayolu lümeni sıklıkla mukus, ödem sıvısı, eozinofiller, mukus tıkaçları, Charcot-Leyden kristalleri ve Churschmann spiralleri içeren salgılarla doludur (19).

Hava yolu çapında azalmaya katkıda bulunan olaylar, bronş düz kas kasılması, mukozal ödem, mukus salgısı, havayolu inflamasyonu ve bronşiyal hiperreaktivitedir (BHR). Bronş düz kas kasılması ve havayolu daralması tetikleyici olayı takiben dakikalar içinde ortaya çıkmaktadır. Bronş düz kas kasılmasına neden olduğu bilinen faktörler içinde mast hücre kaynaklı mediatörler ve birçok nörohormon yer almaktadır. Histamin, bradikinin, lökotrienler (LT), prostoglandinler (PG), tromboxan A₂(TXA₂) ve trombosit aktive edici faktör (PAF) bronkokonstrüksiyona neden olduğu bilinen mast hücre kaynaklı medyatörler içinde yer almaktadır.

Histamin, düz kas üzerine etki ederek ve aynı zamanda vagus siniri tarafından kontrol edilen refleks parasempatik hareketleri başlatarak kasılmaya neden olurken, aynı zamanda akson reflekslerini harekete geçirerek nöropeptid salınımını başlatır (20). PGF₂ alfa, PGD₂, PGG₂, TXA₂ özellikle periferik havayollarında daralmaya neden olurken PGE₂ ve PGI₂ bronkodilatatör etkiye sahiptir. Daha önce SRS-A (Slowreaction substance of anaphylaxis) olarak adlandırılan maddelerin şimdi LT'lerden C₄, D₄, E₄ olduğu bilinmektedir. Bu mediatörler araşidonik asitten siklooksijenaz yolu ile üretilmektedirler. LTC₄ ve LTD₄'ün histaminden 1000 kat daha fazla havayolu kasılması yapabildiği bildirilmektedir (21).

Mast hücre kaynaklı medyatörlerden histamin, PGE₂, LTC₄, LTD₄, PAF ve bradikinin damar geçirgenliğini arttırıcı özelliğe sahiptir. Geçirgenlik artışı, allerjenle karşılaşmadan sonra dakikalar içinde gerçekleşir ve 30-60 dakika kadar sürer. Sadece mast hücre mediatörleri değil aynı zamanda nötrofil ve trombosit

faktörleri, kompleman kaynaklı anafilatoksinler ve birçok nöropeptidin de damar geçirgenliğini arttırıcı etkisi vardır (20). Ödem hem mekanik olarak havayolu daralması ve rezistans artışına, hem de havayolu hiperreaktivitesine yol açar. Ayrıca ödem sonucu sıvı lümen içine akar ve perisiliyer sıvı tabakası artınca mukosilier temizleme bozulur. Lümendeki plazma kaynaklı proteinler, müsin ile birleşerek kompleks oluşturur, vizkosite artar ve mukus tıkaçları oluşur. Hava yolunda biriken proteinler içinde kompleman peptidleri, fibrinojen ve kallikrein gibi proinflamatuvar maddeler bulunur. Bunlar mikrodamar ağı üzerine pozitif geri besleme yaparak eksüdasyonu dolayısıyla lökosit infiltrasyonu ve inflamasyonu arttırırlar (20).

Bronş daralmasına katkısı bulunan aşırı mukus salgısının mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Mukus salgısını arttırmada en potent olan mediyatör LTC₄'dür. PG'lerden PGF₂ alfa, PGD₂, PGI₂, PGE₂ bu yönde eşit aktiviteye sahiptir ve hepsi histaminden daha güçlüdür. Ayrıca mast hücre kaynaklı kinazların, kolinerjik ve alfa adrenerjik nörohormonların salgısı ile "cyclic guanosinemonophosphate" (cGMP) yolunun uyarılması sonucu mukus glikoprotein salgısının arttığı bildirilmiştir. Diğer salgılatıcılar içinde eozinofilik katyonik protein (ECP), makrofaj kaynaklı mukus salgılatıcı anafilatoksinler ve çeşitli nöropeptidler yer almaktadır (20, 21).

III. Astımın İmmünopatolojisi

Astım patogenezin temelinde allerjenle duyarlılaşmayı takiben gelişen erken ve geç evre reaksiyonlar rol oynar. Antijen spesifik IgE molekülleri mast hücre üzerindeki yüksek afiniteli reseptörüne bağlandıktan sonra antijen ile ikinci karşılaşmada IgE'ler arası köprüleşme gerçekleşir. Mast hücresinden önceden sentezlenmiş mediyatörler salınır. Histamin ve lökotrienler ile vazodilatasyon, ödem, bronkospazm ve mukus artışı gibi erken alerjik reaksiyonlar oluşur (22, 23). Sitokinler ise allerjenle karşılaşmadan 3-8 saat sonra görülen havayolu tıkanıklığı ile karakterize geç alerjik yanıtı başlatırlar (24). Geç alerjik reaksiyonlar düz kas kasılmasından farklı faktörler nedeni ile oluştuğundan

bronkodilatörlere yanıt daha az olmaktadır (25). Eozinofil, mast hücreleri, lenfosit ve makrofajlar inflamasyonun temel hücreleri iken havayolunun daimi hücreleri olan endotel, epitelyum, düz kas hücreleri ve fibroblastlarda salgıladıkları mediyatör, sitokin ve kemokinler yolu ile inflamasyonun devamlılığını sağlarlar (23).

Astımda inflamasyonu başlatan olay antijen sunumudur. Havayollarında antijen sunan dendritik hücreler, allerjenle karşılaştıktan sonra bölgesel lenfoid dokuya geçerler ve antijen sunan (presenting) hücre (APC) özelliği kazanırlar. Naif T hücrelerinin farklılaşmasında rol oynarlar. Yüksek IL-2 ve düşük PGE2 varlığında interferon gamma ve IL-2 salgılayan Th-1 tipi farklılaşmaya; düşük IL-12 ve yüksek PGE2 varlığında ise IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13 ve IL-16 salgılayan Th2 tipi farklılaşmaya yol açarlar.

IL-4, Th2 lenfosit farklılaşmasını sağlayan temel sitokindir. IL-4, IgE bağlı mast hücrelerinden lökotrien salınımına ve eozinofil, bazofil ve lenfosit migrasyonunda rol oynayan akciğer endotelindeki VCAM-1 adhezyon molekülünde ekspresyona yol açar (26). IL-4 ve IL-13 uygun stimulan (CD40-CD40L; CD80/86-CD28) sinyallerin varlığında B lenfositlerden IgE üretimine neden olurlar (22, 23, 27).

IL-3, IL-5 ve GM-CSF kemik iliğinde eozinofil salınımı ve farklılaşmasında rol oynarken, IL-16 da Th2 lenfositlerin alerjik yanıtındaki etkisini sağlar (28). Aynı zamanda IL-5, eozinofillerin farklılaşması ve aktivasyonu için önemli bir sitokindir (29).

Mast hücre kaynaklı TNF-alfa'nın goblet hücre metaplazisini indüklediği, sitozolik fosfolipaz A2 üzerinden araşidonik asit ürünlerinin oluşumunu artırdığı, E-selektin, VCAM-1 ve ICAM-1 gibi adhezyon moleküllerini arttırarak eozinofil migrasyonunu hızlandırdığı gösterilmiştir (30,31). Ayrıca subepitalyal miyofibroblastların proliferasyonunu, aktivasyonunu artırdığı ve remodeling ile fibrozis gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (32).

Eozinofil ve mast hücre ürünlerinden birisi de sisteinil lökotrienlerdir. Membran fosfolipitlerinden sitozolik fosfolipaz A2 ile salınan araşidonik asit, 5-

lipoksijenaz yolu ile LTA4'e dönüştürülür. LTA4 sitozolik hidrolaz enzimi ile LTB4'e çevrildikten sonra glutatyon ile birleşerek cys-LT öncülü olan LTC4 oluşur (33). LTC4, D4, E4 histaminden daha güçlü (1000 kat) olup, havayolu düz kasında kasılmaya yol açar (34). İn vitro olarak sadece bronkokonstrüksiyon yapmadıkları, glandüler sekresyonu artırdıkları ve mikrovasküler plazma kaçağına yol açtıkları gösterilmiştir (35, 36).

Astımlı hastaların kanında CD-16 ve CD-56 eksprese eden natural killer (NK) hücrelerinin arttığı gösterilmiştir (37).

IV. İnfantil Astım Fenotiplerinde Tanı

Astım fenotipleri arasında ayırıcı tanı yapmak her zaman kolay olmasa da, prognozu öngörmek ve tedaviyi planlamak açısından gereklidir. Çocukluk çağında hışıltı fenotipleri üç grupta toplanmıştır.

a- Erken geçici vizingli infantlarda tanı: Bu fenotip altında toplanabilecek hastaların ortak özelliği akciğer gelişiminin intrauterin dönemde olumsuz yönde etkilenmiş olmasıdır. Bu sebeple bozuk solunum fonksiyonları ile doğarlar. Bu nedenle tekrarlayan vizing vizing atakları olan infantlar arasında prematür doğum, düşük doğum ağırlığı (<2500gr) ve gebelikte annesinde sigara içme öyküsü olanları öncelikle bu fenotip altında tanımlamakta yarar vardır. Böyle çocuklar büyüyüp solunum yolları geliştikçe viral enfeksiyonları artık vizing olmadan geçirmeye başlarlar. Bu nedenle 3-5 yaşından sonra genellikle düzelmiş olduklarından bu yaştan sonra başlayan hastaları bu grupta değerlendirmemek gerekir. Ailesinde atopi ve astım öyküsü bulunmayan, semptomlu dönemlerde kanda eozinofili saptanmayan, total IgE düzeyleri düşük ve deri testi ile de atopi saptanmayan hastalar, belirtilen risk faktörleri de varsa öncelikle bu grupta değerlendirilmelidir.

b- Atopik olmayan vizingli infantlarda tanı: Yapılan çalışmalar bu fenotip altında toplanan çocuklarda eozinofilik inflamasyon olmadığına işaret etmektedir (38). Vizing ataklar viral enfeksiyonlarla tetiklenmektedir. Ancak en önemli fark SFT'lerin doğumda normal olmasıdır. Bu özellikleri ile geçici erken

vizingli hastalardan ayrılırlar. İnhaler steroid profilaksisinin böyle çocuklarda vizing atak sıklığını azaltmadığı, bu nedenle proflaktik tedaviye gerek olmadığı bilinmektedir (39, 40). Bu fenotipte bizi tanıya götürecek en önemli özellik vizing atakları epizodik seyirli olması, hastanın aralarda tamamen semptomsuz olması ve vizing atakları ateş, nezle gibi viral üst solunum yolu enfeksiyonları ile başlamasıdır. Persistan vizingli infantlardan bu grup atopi bulunmaması ve viral enfeksiyonlar dışında semptomsuz olması ile ayırt edilir.

c- Persistent vizingli (klasik allerjik astımlı) infantlarda tanı: Bu fenotipteki hastalar normal ya da normale yakın solunum fonksiyonları ile doğarlar. Semptomlar 3 yaşından önce veya sonra başlayabilir. Erken dönemde başlaması durumunda solunum fonksiyonları çok erken dönemde (<6 yaş) bozulmaktadır (41). İnfantil vizing grupları arasında inhale steroid profilaksisinden yararlanan tek gruptur. Bu fenotipteki hastaları ayırmada başvurabileceğimiz en değerli parametre atopidir. Atopik bünyenin değerli göstergesi atopik dermatittir.

Günümüzde infantil astım tanısı koyarken aşağıdaki kriterler dikkate alınmaktadır.

Astım Prediktive İndeksi (API)

Majör Kriterler

1. Ebeveynlerde doktor tanılı astım
2. Doktor tanılı atopik dermatit

Minör Kriterler

1. Hastada doktor tanılı allerjik rinit öyküsü
2. Soğuk algınlığından bağımsız vizing
3. Eozinofili (>%4)

* Zayıf indeks: Erken vizing + 2 majör kriterden bir tanesi veya 3 minör kriterden 2 tanesi

* Güçlü indeks: Erken sık vizing + 2 majör kriterden en az bir tanesi veya 3 minör kriterden 2 tanesi (42).

V. Tedavi

Tekrarlayan vizingi olan çocuklarda uzun süreli kontrol edici ilaç olarak inhale kortikosteroidler tercih edilir. Okul öncesi çocuklarda inhale kortikosteroidler ile antiinflamatuvar tedavi başlanması potansiyel faydaları: istirahatte ya da egzersizle ortaya çıkan semptomların şiddetini azaltmak, semptomların tekrarlamasını önlemek, acil servise başvuru ile hastaneye yatış sıklığını azaltmak, dolayısıyla yaşam kalitesini arttırmak ve akciğer gelişiminde ortaya çıkabilecek olumsuzlukları engellemektir. Okul öncesi ve okul çağındaki hışıltılı çocuklarda yapılan 4 büyük klinik çalışmada uzun süre inhale steroid kullanımının plasebo ile karşılaştırıldığında akciğer fonksiyonlarına olumlu katkısı gösterilememiştir (43-45). Bu çocuklarda erken dönemde başlanan steroid hışıltı sıklığını azaltsa da steroid kesildikten sonra semptomlar tekrar ortaya çıkmaktadır. Uzun süre inhale steroid kullanımının olası yan etkileri kesin bilinmemekle birlikte bu çalışmaların üçünde lineer büyüme üzerine negatif etkisi olduğu gösterilmiştir (44, 45).

Kortikosteroidler bugün için immünolojik ve inflamatuvar mekanizmalar üzerindeki klinik açıdan faydalı etkileri ile immünolojideki en önemli ilaç sınıfını oluşturmaktadır (46). Kortikosteroidler sitokin ve kemokinlerin sentezi ile inflamatuvar mediatörün sentezini inhibe ederler. Aynı zamanda hücrelerin enflamasyon bölgesine göç etmesini ve inflamatuvar hücrelerin apoptozisi (eozinofiller), aktivasyonu (T lenfosit) ile ömrünü (mast hücreleri) kısalttığı bilinmektedir (47, 48). Makrofajlardan inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını bloke etmektedirler (49). Ayrıca mukus salgısını artıran inflamatuvar mediyatörlerin yapımını azaltarak dolaylı yoldan mukus salgısını azaltırlar (50).

İnhale kortikosteroidlere alternatif tedavi seçenekleri ise kromolin sodyum ve lökotrien reseptör antagonistleridir.

B- D VİTAMİNİ VE ETKİLERİ

Vitamin D güneş ışınlarının cilde teması sırasında, provitamin D'nin, previtamin D'ye dönüşmesiyle oluşur. Bu dönüşüme 290-315 nm boyutundaki

güneş ışınları neden olmaktadır. Previtamin D, karaciğerde 25-hidroksi D vitaminine dönüşmektedir. D vitaminin aktif formu böbrekte üretilen 1,25-dihidroksivitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) dir (51). $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, hücre membranındaki D vitamin reseptörüne bağlanır ve hücre içine girerek kompleks bir form oluşturur. Bu kompleks RNA polimeraz II transkripsiyon oranını etkileyen, vitamin D yanıt geninin, D vitamin promotor bölgesine bağlanır (52). Serum 25-hidroksivitamin D düzeyi, D vitamini durumunun en iyi göstergesidir. Deriden kaynaklanan D vitamini değişkendir ve pigmentasyon, yaş, giyim tarzı, güneş koruyucu krem ve lokal hava şartlarına bağlıdır (51). D vitamini biraz da besinlerden alınmaktadır. D vitamininin eksikliği rikets ve klinik sendromlara neden olurken, yetmezliği halen tartışma konusudur. D vitamini eksikliği kardiyo vasküler hastalık, diyabet, kanser ve immün disfonksiyon gibi klinik sendromlarla ilişkili olabilir. Ayrıca D vitamini reseptörünün astımla değişken ilişkisinin var olduğu farklı gen polimorfizmleri de bulunmuştur.

1. D Vitaminin Akciğer Gelişimine Katkısı

İnsan akciğer gelişimi 4. gebelik haftası civarında başlar ve 2-3 yaşına kadar devam eder (53). Akciğer gelişiminde D vitaminin rolü hakkında sınırlı veri olmasına rağmen, sıçan deneylerinde akciğer gelişimine etkisi olduğuna değinilmiş. Sürfaktan, akciğer yüzey gerilimini düşüren, immün fonksiyonunu düzenleyen ve akciğer gelişimi için çok önemli olan kompleks bir fosfolipittir (54).

1990 yılında Marin ve arkadaşları, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ vitamininin fetal fare akciğer dokusunda AT II hücrelerden fosfolipidlerin sentezi ve surfaktan salınımını uyardığını göstermişler (55). Aynı grup 1996 yılında gestasyonun ileri evrelerinde $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün fetal sıçan akciğerinde AT II hücrelerindeki vitamin D reseptörlerine bağlanarak surfaktan üretimini uyardığını göstermiş (56). Bu bulgularla sıçan akciğerinin olgunlaşmasını düzenleyen D vitamininin parakrin etkileri olduğu düşünülmüştür. İnsan fetal akciğer dokusunda yapılan bir

çalışma ise 1,25 (OH) 2D3 vitamininin sufaktan proteinlerinin sentezinde etkisi olmadığını göstermiştir (57). Akciğer gelişimi, etkin gaz değişimi için alveol septal duvarın incelmesi de dahil olmak üzere birçok karmaşık adımı gerektirir (58). Bu incelmenin akciğerde, fibroblastlarda apoptoz ile olduğu düşünülmektedir (59).

Sukurai ve arkadaşları 1,25(OH)2D3'ün fetal sıçan akciğerinde lipofibroblastlarda apoptozisi inhibe ettiğini tespit etmişlerdi (60). Ayrıca, araştırmacılar doğum sonrası 1,25(OH)2D3 uygulanan sıçan yavrularında lipofibroblastların ve AT II hücre farklılaşmasının arttığını, apoptozun azaldığını ve alveol sayısı ile septum incelmesinin artmış olduğunu göstermişler. Başka bir çalışma ise doğum sonrası dönemde sıçan akciğer gelişimi üzerinde 1,25(OH)2D3 vitamininin karmaşık etkilerini göstermiştir (61).

Nadeau ve arkadaşları, glukokortikoidler, retinoik asit ve 1,25(OH)2D3'nin doğum sonrası akciğer üzerindeki etkilerinin entegrasyon gösterdiği ve her üç hormonun da inflamasyon olmadan alveolarizasyona katkısı olduğu sonucuna varmışlar. Çok düşük veya çok yüksek düzeydeki D vitamininin lokal ya da sistemik faktörler ile akciğer gelişimi ve işlevi üzerinde kalıcı olumsuz etkileri olabileceği de öngörülmüş.

2. İmmün Sistemdeki Rolü

D vitaminin sistemik rolünün yanında parakrin etki olarak, T hücreleri, B hücreleri, dentritik hücreleri etkilediği gösterilmiştir. Tüm bu hücrelerin, cyp27b1 ekspresyonu aracılığı ile metabolize D vitaminine ve 1 α -hydroxylase ekspresyonu sayesinde aktif D vitaminine dönüşebildiği desteklenmiştir (62). 1 alfa hidroksilaz enzimi hava yolu epitelyumunda mevcuttur. Ayrıca akciğerler de alveoler makrofajlar, dendritik hücreler ve lenfositler olmak üzere inflamatuvar hücreler bulunmaktadır (63). Bu hücreler CD 14 gibi stokinler ve katekolaminin ekspresyonunun indüklenmesinde önemlidir. Bu sitokinler ve bakteriyel peptidler hava yolunda inflamatuvar yanıtı düzenler (64). Vitamin D3 farklı immün hücreler üzerine farklı etkilere sahiptir. D vitamin eksikliği olan

hastalarda makrofajların kemotaktik ve fagositik aktiviteleri azalmıştır. Bu durum vitamin D takviyesi ile düzeltilebilir (65). *Mycobacterium tuberculosis* karşı makrofajların antimikrobiyal aktivitesi kolekalsiferol varlığında artar, tüberkülozlu hastaların tedavisinde artmış güneş ışığı maruziyetinin faydası bunu desteklemektedir (66). Bu defensin 2'nin indüksiyonu ve hCAP-18 gen aracılığı ile cathelicidin'in up regülasyonu aracılığı ile oluşmaktadır. Ayrıca 1,25(OH)₂D₃ IL-1, IL-6, TNF- α , IL-8, ve IL-12 ve kemik iliği kaynaklı mast hücre öncülerinin matürasyonunu inhibe eder ve apoptozisini uyarır (65). Ayrıca 1,25(OH)₂D₃, mast hücre diferansiyasyonunun değişik aşamalarında doz bağımlı inhibisyon yapmaktadır (67).

Vitamin D'nin aktive B hücre apoptozisi, üretilmesi, IgG and IgM sekresyonunda ve plazma hücre farklılaşmasında inhibisyon gibi önemli görevleri vardır. Kolekalsiferol B lenfositlerin, hafıza hücrelerine ve plazma hücrelerine farklılaşmasını inhibe eder. Bu mekanizma astım gibi B lenfosit ilişkili hastalıkların patogeneze katkıda bulunabilir (68). D vitamini, yardımcı T hücrelerin proliferasyonunu inhibe ederken T helper kaynaklı sitokinlerin salınımı üzerine etkisi değişkendir.

Öncü T hücrelerinin varlığında T hücrelerinin matürasyonu ile D vitamini reseptörünün arttığı görülmüştür (69). 1,25(OH)₂D₃ Th1 kaynaklı IFN- γ , IL -2 ve Th17 kaynaklı IL-17 ve IL-21 gibi sitokinlerin sentesini inhibe eder (70). Ayrıca IL-4 aracılığı ile Th2 differansiyasyonunu ve IL-13 süpresyonunu baskılar (71). Tüm bunların etkisi ile Th 1'den Th2 tipi yanıtı doğru kayma görülüyor (72, 73).

Hücrel immüniteye D vitaminin ana etkisi antijen sunan hücrelerin özellikle de dentritik hücrelerin değişimi ile oluşmaktadır. Th 17 hücreleri sitokin olan IL-17' yi oluşturur. Bu sitokin nötrofil odaklı yanıtları içerir. IL-17 üretiminin D vitamini ile inhibe edilebildiği bildirilmiştir. D vitamini inflamasyon alanına lenfosit adezyonunu düzenler (74-75). Vitamin D'ye dentritik hücrelerin yanıtı miyeloid dentritik hücreler aracılığı ile sınırlandırılır. Aynı zamanda CD40 ve CD80/CD86 gibi kostimülatörlerin down regülasyonu

ile dentritik hücrelerin farklılaşması ve matürasyonunu inhibe eder (76). Vitamin D özellikle IL-12 ve IL-23'ü inhibe eder. Dentritik hücreler tarafından düzenlenen T hücre proliferasyon kapasitesini de azaltabilir (77). Bu etkiler IL-10 üretimi ve immünolojik toleransı indükleyen T hücre aktivasyonunun azalmasıyla sonuçlanır (78). Vitamin D reseptörü, aktif protein sentezi ile ilişkili olan bronşial düz kas hücrelerinde de bulunmuş. 1,25 (OH)2D3, solunum yolu düz kas hücrelerinde hücre döngüsünün S fazını, apoptozisi etkilemeden durdurur. 1,25 (OH)2D3 bronşial düz kas DNA sentezini indükleyen platelet kaynaklı büyüme faktörünü inhibe ettiği gösterilmiştir (79). Metalloproteinaz (MMPs) 9 ve 33 (ADAM33) hava yolunun yeniden yapılanmasında önemli rol oynadığına inanılmaktadır (80). Hava yolunun düzenlenmesini sağlayan diğer önemli olay da anjiyogenezistir. 1,25(OH)2D3, trombin ve platelet kaynaklı büyüme hormonu anjiyogenetik yanıtta önemlidir (81). Astım gibi alerjik akciğer hastalığı gelişiminde ve enfeksiyona karşı korunmada hücresel düzeyde gerçekleştirilen tüm bu etkiler rol olabilir. (82, 83).

3. Solunum Yolu Enfeksiyonlarında D Vitamininin Rolü

Son yıllarda yapılan araştırmalarda D vitamininin solunum yolu patojenlerine karşı antimikrobiyal etkisinin olduğu gözlemlendi. Çok sayıda çalışma, nutrisyonel raşitizmin solunum yolu enfeksiyonlarıyla ilişkili olduğunu (84-86) ve tedavi sonuçlarını kötüleştirdiğini kanıtlamıştır (87). 25 (OH) D seviyelerinin en az 10 ng/ml olmasının birçok olguyu nutrisyonel raşitizmden koruduğu bilinse de, yüksek 25 (OH) D seviyeleri ve solunum yolu enfeksiyonları arasındaki ilişki giderek artan halk sağlığı sorunudur. Çok sayıda ülke de düşük bir raşitizm prevalansı olmasına rağmen yüksek D vitamini eksikliği oranları devam etmektedir (88). Dünya genelinde gelişmiş ülkelerde yapılan güncel çalışmalar; düşük ama non-raşitik 25(OH)D seviyeleri ile çocuklarda artmış solunum yolu enfeksiyonları arasındaki tutarlı ilişkiyi ortaya koymuştur (89-91).

Wayse ve arkadaşlarının 2004 yılındaki Hintli 2-60 aylık çocuklarla yapmış oldukları vaka kontrol çalışmasında; 25(OH)D vitamin düzeyi 9 ng/ml'nin altında olanlarda daha yüksek seviyeleri olanlara göre 10 kat fazla akut alt solunum yolu enfeksiyonu olduğu gösterilmiş (89).

Karatekin ve arkadaşlarının güncel bir vaka kontrol çalışmasında ortalama 25(OH) D seviyelerinin, akut alt solunum yolu enfeksiyonu olanlarda (9.1 ng/ml) kontrol grubuna göre (16.3 ng/ml) daha düşük olduğunu bulmuşlar (90). Ancak 25 OH(D)'nin 30 ng/ml seviyelerinde bile ciddi bronşiolit oluştuğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur (92).

Başka bir vaka kontrol çalışmasında hastanede bronşiolit veya pnömoni nedeniyle yatan çocukların 25 OH(D) seviyeleri solunum yolu semptomları olmayan kontrol grubu ile karşılaştırılmış (93). Kontrol ve çalışma grubunda 25 (OH) D vitamini seviyeleri bakımından farklılık bulunmamış. Ancak yoğun bakım ünitesine kabul edilen olgularda daha düşük olduğu bildirilmiş.

Camargo ve arkadaşları D vitamini seviyesi ve çocukluk çağındaki vizing arasındaki ilişkiyi biri Massachusetts'te (94) diğeri Yeni Zellanda'da (95) yapılan iki farklı kohort çalışmasında değerlendirmiş. Massachuset grubunda, Viva Projesi'nde araştırmacılar gebelikte düşük maternal D vitamini alımının ciddi şekilde artmış rekürren vizing riskiyle ilişkili olduğunu bildirmişler (94). Çalışmada 1194 anne-bebek çiftinde ortalama D vitamini alımı gebelik boyunca 548 IU/d (167) idi. 186 (% 16) çocukta 3 yaşında rekürren vizing oluşmuş. En düşük alımlı çeyrek dilimdeki annelerle (ortalama: 356 IU) karşılaştırıldığında, en yüksek çeyrek dilimdeki annelerin (724 IU) daha düşük rekürren vizingli çocuk oranına sahip olduğu görülmüş. Normal gıdalarla veya takviyelerle alınmasından bağımsız olarak D vitaminindeki 100 IU artışın düşük riskle ilişkili olduğu belirtilmiş. Diğer besinsel faktörlerin maternal alımı sonuçları değiştirmemiş. Çalışmanın devamında bu çocukların 7 yaşına kadar takibinde D vitamini alımı ve doktor tanılı astım riski arası ilişki olmadığı (Camiga ve arkadaşlarının yayınlanmamış verilerinde) öne sürülmüştür.

Maternal D vitamini alımı ve çocukluk çağı vizingi ile ilgili Boston sonuçlarının aynısını Devereux ve arkadaşları, İskoç çalışmalarında tekrarlamıştır (96). 1212 anne-bebek çiftinde ortalama 128 IU/dl (103-165) olan D vitamini alımının, Bostonlu annelerin ortalama D vitamini alımına göre oldukça düşük olduğu kaydedilmiş (94). Ancak günlük alımları bakımından en yüksek alımı olan beştebirlik dilimindeki (ortalama: 275 IU) annelerin çocuklarında en düşük beştebirlik dilimdekilere (ortalama: 77 IU) göre genel olarak daha düşük vizing, ilk yıllarda daha az vizing ve 5 yaşında daha az rekürren vizing olduğu saptanmıştır. Bu etkileyici D vitamini ve vizing sonuçlarının aksine gebelik döneminde maternal D vitamini alımı ile 5 yaşında doktor tanımlı astım arasında ilişki bulunmamış.

Vitamin D'nin solunum yolu enfeksiyonları üzerindeki rolünü detaylı araştırmak için 3.Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi Araştırması (NHANES-III)'ndaki ulusal temsili veriler D vitamini düzeyi ve üst solunum yolu enfeksiyonu arasındaki ilişki incelenerek analiz edilmiş. Özetle düşük 25 OH(D) seviyeleri artmış üst solunum yolu enfeksiyonu riski oranıyla ilişkili bulunmuş (97). Aynı zamanda serum 25 (OH) D (<10ng/ml) ile üst solunum yolu enfeksiyonu arasındaki ilişkinin astımı olan bireylerde olmayanlara göre daha kuvvetli olduğu belirtilmiştir.

Laaski ve arkadaşları tarafından Finlandiya'da 2007 yılında D vitamini ve akut solunum yolu enfeksiyonu üzerine ilk büyük kohort çalışması yetişkinlerde yapılmış (98). Bu çalışmada genç erkeklerden oluşan 800 kişilik bir grupta serum 25(OH)D düzeyi <16 ng/ml olan askerlerin, $\geq$ 16 ng/ml seviyesindeki askerlere göre gelecek 6 aylık dönemde %63 oranında daha fazla solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle çalışamama riskinin bulunduğu tespit edilmiş.

Sabetta ve arkadaşları Connecticut'ta yaptıkları bir çalışmada yaklaşık olarak 200 sağlıklı yetişkinden oluşan bir grupta benzer sonuçları bulmuşlar (99). Çalışmaya göre, yüksek serum 25(OH) D ($\geq$ 38 ng/ml) seviyelerinde akut solunum yolu enfeksiyonu riskinde iki kat azalma ve hastanede geçirilen gün oranında önemli ölçüde düşüş olduğu belirtilmektedir.

4. Astım Patogenezine Etkisi

Astımın başlangıcının erken yaşlarda olduğu göz önünde bulundurulduğunda, sağlık ve hastalığın gelişimsel kökenli olduğuna dair kanıtlar arttıkça, yenidoğan astımı için gebelik sırasında anne diyetinin risk faktörü oluşturması ilgi çekicidir. Bir dekattan uzun bir süredir birçok araştırmacı diyetin astım ile ilişkini araştıran çalışmalar yayınlanmıştır. Fakat bunların hiçbirinde astım açısından potansiyel bir risk faktörü olan D vitaminine değinilmemiştir (100-103).

Camargo ve arkadaşlarının (94) yaptıkları çalışmadan elde edilen epidemiyolojik verilerde, D vitamini eksikliği ile epidemik astım arasında ilişki bulunmuştur. Bu ilişki ırksal/etnik azınlıklarda, obez bireylerde ve batılılaştırılmış popülasyonlarda daha sıktır (104, 105).

D vitamini yetersizliğinin astıma neden olduğu ve D vitamini desteğinin astımdan koruduğu hipotezi daha önce D vitamini alımının astım için önemli bir neden olduğunu savunan Wjst tarafından tartışılmıştır (106,107,108). 2004 yılında Finlandiya’da yapılan bir kohort çalışmasında, Hypponen, Wjst ve arkadaşları yaşamın ilk yılında düzenli D vitamini alımının ($\geq 2000\text{IU/d}$) 31 yaşında atopi, alerjik rinit ve astım oluşumu için risk faktörü olduğu raporlanmıştır. Bu bulgunun infantlarda çok yüksek dozda D vitamini alımı nedeniyle olduğu ileri sürülmektedir (başka bir ifade ile bu doz spesifik bir durum olabilir) (109).

Serum 25 (OH) D vitamini seviyeleri ile astım arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için vaka kontrol çalışmaları da yapılmıştır (110, 111). Vaka kontrol çalışmalarında, nedensellik çıkarımı yapmak için kullanılabilirliğin sınırlı olmasının yanı sıra, her iki çalışmada da, hem çocuklarda hem de erişkinlerde yüksek 25(OH)D seviyeleri astım riskini desteklememektedir.

5. Astım Kontrolü ve D Vitamini İlişkisi

D vitamini düzeylerinin astıma karşı koruyucu etkisi olmayabilir fakat bu durum D vitamini düzeylerinin astımın klinik kontrolünde etkisi olmadığı

anlamına gelmez. D vitamininin astımlı birçok hastanın tedavisinde yeri olacağına inanılmaktadır. Potansiyel yararları: kortikosteroidlere terapötik yanıt düşürmesi ve alevlenme riskini azaltmasıdır.

Çoğu astım hastası birey inhale kortikosteroidlere iyi yanıt vermektedirler. Semptomlarda ve ciddi alevlenmelerde azalma ile birlikte iyileşmiş pulmoner fonksiyonlar ve iyileşmiş astım ilişkili hayat kalitesi bildirilmiştir (112). Bu nedenlerle, 2007 NIH astım guidelineleri, astım için uzun dönem kontrol tedavisinde inhale kortikosteroidleri tercih etmektedir (112). Ancak astımın kontrol tedavisi halen gelişmeye açıktır (113). Bu, özellikle kortikosteroid tedavisine dirençli küçük bir grup astım hastası için geçerlidir (114).

2006'da Londra'dan Xystrakis ve arkadaşları, bir grup dirençli astım hastasında kalsitriolün etkisini rapor etmişlerdir (115). Bir grup sağlıklı bireye ve kortikosteroid dirençli astım hastasına oral 1,25(OH)2D3 (0.5 mcg/gün 7 gün boyunca) vermiş, IL-10 indüksiyonuna bağlı olarak dexametazona cevabın arttığını gözlemişler ve vitamin D'nin dirençli astım hastalarında kortikosteroid cevabını arttırdığına karar vermişlerdir.

Sutherland ve arkadaşları 54 yetişkin astım hastasında 25(OH) D seviyeleri ile astım fenotipi ve glukokortikoid cevabı arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir (116). Bu kesitsel çalışmada serum 25(OH) D vitamin seviyesi düşük olan hastalarda bozulmuş akciğer fonksiyonu ve artmış havayolu aşırı cevaplılığı saptanmıştır. İnhal kortikosteroid kullanmayan hastalarda, düşük 25(OH)D vitamin seviyeleri, düşük kortikosteroid cevabı ile korele bulunmuştur (periferik kan hücrelerinde dexametazonla uyarılmış mitojen-aktif protein kinaz fosfataz-1 (mpk-1) ekspresyonu ile ölçülmüştür). İnhal kortikosteroid kullanan hastalarda bu cevap gözlenmemiştir.

Searing ve arkadaşları, benzer bir çalışmayı 100 astımlı çocuk ile yapmış (117). Çalışmada düşük serum 25(OH)D seviyeleri, uzun süreli kortikosteroid kullanımı ve daha kötü hava akımı ile bağlantılı bulunmuştur. Ayrıca, dexametazon ve 1,25 (OH)2D3 ile indüklenen MPK-1 ve İL-10 mRNA seviyelerinin; tek başına dexametazon ile indüklenenden belirgin olarak fazla

olduğunu saptanmış. Dexametazonun tek başına T hücre proliferasyonunu inhibe etmediği glukokortikoid rezistansı durumunda 1,25 (OH)₂D₃ eklendiğinde belirgin doz bağımlı hücre proliferasyonunu baskıladığı görülmüştür. Hala ileri araştırmalara gerek olsa da, kortikosteroid ve vitamin D arasındaki hormonal bağlantıyı gösteren birçok kanıt vardır.

NHANNES-III'ten alınan yerel verilere dayanarak, astımlı hastalarda, astımı olmayanlara göre serum 25(OH) D düzeyleri (<10 ng/ml'e karşı >30 ng/ml) ile üst solunum yolu enfeksiyonları arasında belirgin olarak bağlantı olduğu bildirilmektedir (118). Bu bulgular Brehm ve arkadaşları tarafından 616 çocuk üzerinde yapılan kesitsel çalışma ile de desteklenmiştir (119). Çok değişkenli örneklerde, düşük serum 25 (OH) D seviyeleri; daha yüksek total IgE ve eozinofil sayısı, artmış hava yolu cevabı, astım nedeniyle artmış hospitalizasyon ve artmış antiinflamatuvar tedavi kullanımı ile ilişkili bulunmuştur.

Bu sonuçlarla Brehm ve arkadaşları serum 25(OH) D düzeyleri ile astım alevlenmeleri (astıma bağlı acile başvurma ya da hospitalize olma) arasındaki ilişkiyi prospektif olarak araştırmışlar. Çocukluk Astım Yönetim Programındaki (CAMP) 1022 çocukta, düşük serum 25(OH) D (30 ng/ml) düzeyli çocukların 4 aylık takipte daha ciddi astım vizing atakları geçirmeye yatkın olduklarını göstermişler. Orijinal CAMP çalışmasına randomize astım tedavileri dahil edilmiş. Budesonid kullanan çocuklarda, serum 25(OH) D düzeyleri ile ciddi vizing ataklar arasında koruyucu bir ilişki saptamışlar. Benzer sonuçlar plasebo ya da nedocromil kullananlarda da saptanmıştır. CAMP verileri, düşük serum 25(OH) D düzeyli astım hastalarında, vitamin D'nin ek tedavi olarak verilmesini desteklemektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Allerji Polikliniği'nde tekrarlayan vizing nedeniyle izlenen ve Ekim 2012-Ocak 2013 arasında başvuran, aşağıdaki kriterlere uyan 77 çocuk çalışmaya dahil edildi.

Çalışma Sağlık Bakanlığı Klinik Araştırmalar Merkez Etik Kurul Tarafından onaylandı ve tüm katılımcıların ebeveynlerinden çalışma başlangıcında imzalı onam formları alındı.

I. Çalışmaya dahil olma kriterleri:

1. 6 ay- 6 yaş arasında olması
2. Daha önce en az 3 defa vizing atağı geçirmiş olanlar

II. Çalışmaya alınmama kriterleri:

1. Kronik akciğer hastalığı (tüberküloz, kistik fibrozis) olmaması
2. İnterstisyel akciğer hastalığı (Bronşiyolitis obliterans veya diğer kronik bronşit veya kronik bronşiyolit)
3. Konjenital kalp hastalığı
4. Orak hücreli anemi
5. Pnömoni, yabancı cisim
6. Karaciğer ve böbrek hastalığı
7. İmmün yetmezlik
8. Alt ve üst solunum yolunun anatomik bozuklukları (laringo/ trakeo/ bronkomalazi)
9. Gastroözefageal reflü düşündürülen bulguları olan ve GÖR tanısı konan hastalar

III. Çalışma Protokolü

T.C. Sağlık Bakanlığı Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Servisi ve Çocuk Allerji Polikliniği'nde tekrarlayan vizing tanısı ile takip edilen hastalar çalışmaya alındı. 77 çocuk (yaş aralığı 6 ay– 6 yaş) hastanın verileri değerlendirildi. Hastaların ağırlık, boy, doğum şekli, ön ve arka fontanel genişliği (açık/kapalı) ile anne yaşı değerlendirildi, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, 25(OH) D vitamini, parathormon düzeyleri ile beslenme öyküsü (anne sütü, formüla, ek gıda, anne sütü + formüla, anne sütü + ek gıda, formüla + ek gıda), D vitamini kullanma süresi, diş çıkarma ve yürüme zamanları, son altı ayda ve son bir yıldaki vizing atak sayısı ile hastaneye yatış sayısı öyküden alındı. Hastaların dosya kayıtlarından eşlik eden hastalıkları olup olmadığı kaydedilmiştir. Ayrıca astım öngörü indeksi ile astım riski yüksek hastalar saptanarak, tekrarlayan vizing atakları ile astım öngörü indeksleri arasındaki ilişki değerlendirildi.

Buna ek olarak bütün hastalardan periferik venöz kan örneği alınarak 25(OH)2D3, PTH ve vitamin D düzeyini etkileyebilecek serum parametrelerinden kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz düzeylerine bakıldı. Serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ve PTH için biyokimya tüpüne 2 ml kan alındı. Biyokimya tüpüne alınan kan örnekleri, oda ısısında 10 dakika bekletildi. Tamamen pıhtılaştıktan sonra 1500 rcf'de 10 dakika santrifüj edildi. D vitamini için EDTA'lı tüplere 2 ml venöz kan örneği alındı. Alınan kan örneklerinin serumları plastik tüplere konuldu. Bütün serum örnekleri analiz edilinceye kadar, - 80 °C'de donduruldu. Analiz öncesi tüm örnekler bir gece - 20 °C'de bekletildikten sonra + 4 °C'ye konularak çözülmeleri sağlandı.

Çözülen örneklerden Ca, P ve ALP Beckman AU 680 markalı cihazda fotometrik yöntem ile ölçüldü.

Vitamin D (EDTA'lı tüpe) ve PTH (biyokimya tüpüne) alınan venöz kan örnekleri Diasonin Liaisan marka cihazda kemilüminesans immünometrik assay yöntemi ile çalışıldı. Serum D vitamini düzeyi; ≤ 15 ng/mL yetersiz, 16-20 ng/mL eksiklik, ≥ 20 ng/mL normal olarak kabul edildi (120).

Kontrol grubu olarak; Çocuk Polikliniği'ne genel muayene nedeniyle başvuran, bilinen hastalığı (kronik akciğer hastalığı, İnterstisyel akciğer hastalığı, konjenital kalp hastalığı, kronik karaciğer ve böbrek hastalığı, epilepsi, immün yetmezlik ile bilinen üst ve alt hava yollarında anatomik bozukluk) ve ilaç kullanma öyküsü olmayan, muayene bulguları tamamen normal olan 74 sağlıklı çocuk alındı.

Hasta ve kontrol grupları için takip formu hazırlanarak tüm veriler kaydedildi. Ailelerinden yazılı onam alındı.

Çalışmanın birincil amacı: Okul öncesi çocuklarda tekrarlayan vizing ve serum 25(OH) D vitamini eksikliği arasındaki ilişkinin saptanması.

IV. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle varyansların homojenliği ise Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ve kesikli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (en küçük – en büyük) şeklinde nominal değişkenler ise gözlem sayısı ve (%) biçiminde gösterildi.

Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile değerlendirilirken ortanca değerler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testi ile ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testi ile incelendi. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare, Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare veya Olabilirlik Oran testi ile değerlendirildi. Kesikli sayısal değişkenler arasında anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın korelasyon testiyle araştırıldı.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tekrarlayan vizing nedeniyle Çocuk Allerji bölümünde izlenen 6 ay-6 yaş arası 77 hasta çalışmaya alınma kriterlerine göre değerlendirilmiş olup, ortalama yaşları $29,55 \pm 17,96$ ay olan 54 erkek (%70,1) ve 23(%29,9) kız hasta çalışmaya alınmış. Kontrol grubuna alınan bilinen kronik hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan 74 sağlıklı çocuğun, 44'ü erkek (%59,5), 30'u kız (%40,5) ve ortalama yaşları $31,7 \pm 18,1$ ay idi. Çalışmaya alınan çocukların demografik ve perinatal öykülerinin özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubundaki çocukların demografik özellikleri ve perinatal öykülerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	Hasta Grubu (n:77)	Kontrol Grubu (n:74)	p-değeri
Yaş (ay) †	29,5±18,0	31,7±18,1	0,459
Cinsiyet n (%)			0,170
Erkek	54 (70,1)	44 (59,5)	
Kız	23 (29,9)	30 (40,5)	
Vücut Ağırlığı (kg) †	13,3±3,9	13,5±4,0	0,861
Boy (cm) †	88,6±14,3	89,8±15,1	0,598
Perinatal öykü			
Doğum Ağırlığı (gr) †	3265,4±460,8	3162,1±511,2	0,194
Doğum Haftası *	39 (38-41)	39 (38-42)	0,858
Doğum Şekli n (%)			0,580
Normal	43 (55,8)	38 (51,4)	
Sezaryen	34 (44,2)	36 (48,6)	
Anne Yaşı (yıl) †	28,5±5,7	28,5±5,1	0,982

† mean±SD

* Median (min-max)

Hasta ve kontrol grubundaki çocukların çalışmaya alındıkları dönemdeki beslenme durumları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubundaki çocukların beslenme durumları.

Beslenme n (%)	Hasta	Kontrol	Total
Anne sütü	1 (1,3)	2 (2,7)	3 (2)
Formüla	0 (0)	1 (1,4)	1 (0,7)
Ek gıda	52 (67,5)	54 (73)	106 (70,2)
Anne sütü+ Ek gıda	17 (22,1)	15 (20,3)	32 (21,2)
Anne sütü+ Formüla	0 (0)	1 (1,4)	1 (0,7)
Formüla+ Ek gıda	7 (9,1)	1 (1,4)	8 (5,3)
Anne sütü alma süresi (ay)*	12 (0-30)	12 (1,5-36)	0,351
Ek gıdaya geçiş zamanı (ay)*	6 (0-12)	6 (3-12)	0,375

*Median (min-max)

Çalışmaya alınan kontrol ve hasta grubundaki çocukların gelişimlerinin değerlendirilmesi açısından diş çıkarma ve yürüme zamanları ile ön, arka fontanelin (açık veya kapalı) yapılan değerlendirilmesinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 3).

Tablo 3. Kontrol ve hasta gruplarına göre olguların büyüme açısından değerlendirilmesi .

Değişkenler	Hasta Grubu (n:77)	Kontrol Grubu (n:74)	p-değeri
Diş çıkarma n (%)	74 (96,1)	70 (94,6)	0,716
Diş çıkarma zaman (ay)*	8 (4-15)	8 (4-12)	0,429
Yürüme n (%)	63 (81,8)	64 (86,5)	0,433
Yürüme zamanı (ay)*	12 (9-19)	12 (9-18)	0,901
Ön Fontanel n (%)			0,786
Açık	17 (22,1)	15 (20,3)	
Kapalı	60 (77,9)	59 (79,7)	
Arka Fontanel n (%)			0,490
Açık	-	1 (1,4)	
Kapalı	77 (100,0)	73 (98,6)	

* Median (min-max)

Hasta ve kontrol grubu, D vitamini kullanma süresi ve D vitamini düzeyi (normal ≥ 20 ng/mL, yetersiz 15-20 ng/mL, eksik ≤ 15 ng/mL) açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı (Tablo 4).

Tablo 4. Kontrol ve hasta gruplarına göre olguların D vitamini açısından değerlendirilmesi.

Değişkenler	Hasta Grubu (n:77)	Kontrol Grubu (n:74)	p- değeri
Vitamin D düzeyi *	23,9 (5,3-56)	23,3 (7,7-91,6)	0,635
D Vitamini kullanma süresi*	11 (0-20)	12 (1-24)	0,053
D Vitamini düzeyi n (%)			0,990
Normal	49 (63,6)	47 (63,5)	
Yetersiz	14 (18,2)	13 (17,6)	
Eksik	14 (18,2)	14 (18,9)	

* Median (min-max)

D vitamini düzeyine göre 3 gruba ayrılan hastaların ilk vizing atağını geçirme zamanları (ay), vizing atak sayıları ve hastaneye yatış sayıları değerlendirildiğinde gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0.690/0.601/0.859$), (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta grubunun D vitamini düzeylerine göre ilk vizing atak zamanı (ay), vizing atak sayısı ve hastaneye yatış sayısı arasındaki ilişki.

Değişkenler	Normal (n:49)	Yetersiz (n:14)	Eksik (n:14)	p- değeri
İlk vizing atak zamanı*	7 (1-48)	8 (1-18)	6 (1-36)	0,690
Vizing atak sayısı*	5 (3-13)	6 (3-12)	4 (3-12)	0,601
Yatış sayısı*	1 (0-5)	1 (0-8)	1 (0-3)	0,859

*Median (min-max)

Hasta grubunun anne sütü alma süresi ve ek gıdaya geçiş zamanlarının ilk atağı geçirme zamanına, vizing atak sayısına ve hastaneye yatış sayısına etkisine bakıldığında ek gıdaya geçiş zamanının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, ancak anne sütü alma süresi arttıkça ilk vizing atak zamanının geciktiği ($p=0,049$), fakat vizing atak sayısı ve yatış sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olmadığı bulundu (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta grubu içerisinde anne sütü alma süresi ve ek gıdaya geçiş zamanı ile ilk vizing atak zamanı, vizing atak sayısı ve hastaneye yatış sayısı arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri .

	Anne Sütü Alma Süresi		Ek Gıdaya Geçiş Zamanı	
	<i>r- değeri</i>	<i>p-değeri</i>	<i>r-değeri</i>	<i>p-değeri</i>
İlk vizing atak zamanı	0,225	0,049	0,140	0,224
Vizing atak sayısı	0,116	0,314	0,004	0,974
Yatış Sayısı	0,048	0,681	-0,155	0,178

Hasta grubundaki 77 çocuktan 13'ünde API pozitif, 64'ünde negatif idi. API'ine göre D vitamini düzeyi ile ilk vizing atak zamanı, vizing atak sayısı ve hastaneye yatış sayısı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; API pozitif olan grupta negatif olanlara göre ilk vizing atak zamanı ve hastaneye yatış sayısı arasında fark olmamasına rağmen vizing atak sayısı arasındaki farka bakıldığında (sırasıyla 10 (3-13), 5 (3-13)) istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 7).

Tablo 7. Hasta grubunda API'ine göre D vitamini düzeyleri, ilk vizing atak zamanı, vizing atak sayısı ve hastanede yatış sürelerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	Pozitif (n:13)	Negatif (n:64)	p-değeri
D Vitamini Düzeyi n (%)			0,901
Normal	10 (76,9)	39 (60,9)	
Yetersiz	2 (15,4)	12 (18,8)	
Eksik	1 (7,7)	13 (20,3)	
İlk Atak Zamanı*	8 (1-48)	6,5 (1-43)	0,275
Atak Sayısı*	10 (3-13)	5 (3-13)	0,012
Yatış Sayısı*	1 (0-8)	1 (0-5)	0,716

*Median (min-max)

Hasta ve kontrol gruplarında bakılan Ca, P, ALP ve PTH düzeyleri karşılaştırıldığında ise hasta grubunda fosfor düzeyi düşükken PTH düzeyleri (sırasıyla 68 (9,2-275) / 36,3 (9,2-274)) daha yüksek bulundu (Tablo 8).

Tablo 8. Kontrol ve hasta gruplarının kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, 25 (OH) D vitamini ve PTH düzeylerinin karşılaştırılması.

Laboratuvar	Hasta	Kontrol	p değeri
Ca (mg/dL)†	10,26±0,472	1,16±0,438	0,184
P (mg/dL)†	4,74±0,76	5,07±0,666	0,005
ALP *	214 (114-549)	208 (113-415)	0,394
25(OH) D*	23,9 (5,35-56)	23,3 (7,68-91,6)	0,635
PTH *	68 (9,2-275)	36,3 (9,2-274)	0,000

† mean±SD

* Median (min-max)

TARTIŞMA

Astımın tetikleyici faktörler nedeniyle günlük yaşam kalitesini olumsuz etkilediği bilinen bir gerçektir. Dünyada yaygın olarak görülen astım hastalığına sahip olan çocukların oldukça geniş bir popülasyon oluşturduğu düşünülürse, günlük yaşamın her anında astımlı hastaların çeşitli olumsuzluklarla karşılaşacakları açıktır. Yakınmaların olmadığı zamanlarda bile korunma ve ilaç kullanma tedavide önemli bir faktördür. Astımda risk faktörlerini belirlemek, risk faktörlerinin önlenmesi ile vizing atakların azaltılması ve böylece yaşam kalitesinin yüksek tutulması en önemli hedeflerdendir. Son çalışmalar risk faktörlerinden olan diyetin etkisini araştırmaya yöneliktir. Bu amaçla günümüzde astımın immunopatolojisi üzerinde durulmakta ve D vitamini eksikliğinin etkileri araştırılmaktadır. Çalışmalar D vitamininin, solunum yolu patojenlerine karşı antimikrobiyal etkisi ve astımlı çocuklarda kortikosteroidlere terapötik yanıtı düşürmesi ile alevlenme riskini azaltarak koruyucu olduğunu göstermiş.

Okul öncesi yaş grubunda astım ataklarının en sık nedeni (%80) üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır (121). Solunum yolu enfeksiyonlarından özellikle insan rinovirusun, alevlenmelerin %50-85'iyle bağlantılı olduğu bilinmektedir (122, 123). Yetişkinlerin çoğu yılda 2-4 kez üst solunum yolu enfeksiyonu geçirirken, çocuklar yılda 6-10 kez geçirmektedir (124). Bu yaş grubundaki çocuklar sık üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle sık astım atağı yaşamaktadırlar. Bunun yanı sıra, astım hastaları solunum yolu enfeksiyonlarına daha duyarlı olabilirler ve uzamış ciddi alt solunum yolu semptomları gösterebilirler (125). Çalışmamız da bu yaş grubunda D vitamininin tekrarlayan vizing ataklarına olan etkisini göstermek amaçlanmıştır. Bu çalışmada 6 ay-6 yaş arasında olup çocuk allerji polikliniğinde takip edilen çocuklarda; D vitaminin serum düzeyine göre (120) 3 gruba ayrılan hasta grubunda ilk vizing atak zamanı, vizing atak sayısı ve hastaneye yatış oranları arasında fark bulunmamıştır.

Roth ve arkadaşları Kanadalı 1-25 aylık çocuklarla yaptıkları vaka kontrol çalışmasında oldukça farklı bulguları rapor etmişler (92). Kanada çalışması ortalama serum 25 OH(D) seviyeleri açısından akut alt solunum yolu enfeksiyonu olanlarda (30.8 ng/ml) hastane kontrol grubuna (30.9 ng/ml) göre farklılık göstermemiştir. Dikkate değer şekilde bu çocukların ortalama dolaşım 25 (OH)D seviyeleri 30 ng/ml'in üzerinde bulunmuş. Çünkü, neredeyse tüm infantlar mama ve takviye besinlerle D vitamini almışlardı. Bu veriler, aynı zamanda 25(OH)D'nun 30 ng/ml seviyelerinde bile ciddi bronşiolit oluşabileceğini göstermişti. Çok yüksek seviyelerin (örneğin 40-50 ng/ml) bronşiolit riski üzerindeki etkisi ise bilinmiyor.

Li-Ng ve arkadaşları Newyork'ta Aralık-Mart ayları arasında olmak üzere yaptıkları randomize bir çalışmada 162 yetişkini toplam 3 ay D₃ vitamini takviyesi (2000 IU/gün) açısından plesaboya ile karşılaştırmış (126). Çalışmada; başlangıçta ortalama 25(OH)D seviyesi iki grup (vitamin D 25.6 ng/ml- kontrol 25.2 ng/ml kontrol) arasında benzer bulunup, kontrol grubunda ise D vitamini 35.5 ng/ml'ye yükseldiği saptanmış. Bu yükselişe rağmen, araştırmacılar viral üst solunum yolu enfeksiyonlarının insidans ve şiddeti üzerinde faydası olmadığını saptamışlar. Plasebo grubunda 50 üst solunum yolu enfeksiyonu oluşmasına karşın, D vitamini takviyesi alanların 48 üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği gözlemlenmiş (p=0.57). Bu çalışma D vitamin takviyesinin üst solunum yolu enfeksiyonu üzerinde olumlu etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

Serum 25(OH) D seviyeleri ile astım arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için vaka kontrol çalışması da yapılmış. (110, 111). Washington'da Freishtat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Afrikan-Amerikan astımlı çocuklarda, daha fazla D vitamini eksikliği saptanmış (110), ancak Devereux ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise serum 25(OH)D seviyesi ile astım arasında ilişki saptanmamıştır (111).

Bu çalışmalarda D vitaminin yüksek seviyelerinde bile solunum yolu enfeksiyonu ve bronşiolit gelişebileceği gösterilmiştir. Çalışmamızda ise tekrarlayan vizing nedeniyle takipli olan çocukların serum D vitamini düzeyinin

ilk vizing atak zamanı, vizing atak sayısı ve hastaneye yatışı etkilemediğini saptadık. D vitamini düzeyi ile hastaneye yatış gerektirecek ciddi bronşiolit atağı arasında da ilişki olmadığı saptandı.

Mc Nally ve arkadaşlarının Kanadada yapmış oldukları bir vaka kontrol çalışmasında ise hastanede bronşiolit veya pnömoni nedeniyle yatan 105 çocuğun 25 OH(D) seviyelerini solunum yolu semptomları olmayan 92 kontrol grubu ile karşılaştırılmış (93) . 25 (OH) D vitamini seviyeleri bakımından kontrol ve çalışma grubunda (32 ng/ml-33 ng/ml) farklılık bulunmasa da, ortalama seviye pediatrik yoğun bakım ünitesine kabul edilen olgularda (20 ng/ml), diğer genel pediatri servisinde izlenen çocuklara (35 ng/ml) veya kontrol grubunda izlenenlere (35 ng/ml) göre oldukça düşük bulunmuş.

Yukarıdaki çalışmaya benzer olarak çalışmamızda bronşiolit nedeniyle takip edilen 77 çocuğun 25(OH) D vitamini seviyelerini solunum yolu semptomu olmayan kontrol grubundaki 74 çocuk ile karşılaştırdığımızda kontrol ve çalışma grubu arasında (sırasıyla, 23.9 ng/ml-23.3 ng/ml) anlamlı farklılık bulunmadı. Çalışmamızda serum 25(OH) D vitamini düzeyi ile vizing atak şiddeti ve hastaneye yatış sayısı arasında ilişki saptamadık.

Vizing ataklar üzerine diyetin, özellikle anne sütünün etkisine yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Friedman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, işlenmemiş inek sütü ve soya proteini ile beslenen çocuklarda erken çocukluk çağı hışıltılı solunum ile seyreden hastalık insidansının, anne sütü alan çocuklara kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (127).

Dell ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, 2 yaşına kadar tekrarlayan vizing ve astım nedeni ile takip edilen 2184 bebek çalışmaya alınmış ve anne sütü alma sürelerine göre gruplara ayrılmış. Anne sütünün tekrarlayan hışıltı ve astıma karşı koruyucu etkisi olduğunu ve anne sütü alma süresi uzadıkça bu etkinin arttığını bulunmuş (128).

Kramer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 13889 çocuk 6,5 yaşına kadar izlenerek anne sütü ile beslenmenin çocukluk çağı astım riskine olan etkisi

araştırılmış, sadece anne sütü alma süresinin uzamasıyla 6,5 yaşındaki astım riskinin azalmadığı gösterilmiştir (129).

Bu çalışmalara benzer şekilde daha önce yapılan birçok çalışmada anne sütünün tekrarlayan hışıltıyı azalttığını ancak astım geliştirme riskine karşı koruyucu olmadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda anne sütü alma süresi uzadıkça ilk vizing atak zamanının geciktiği fakat vizing atak sayısı ve hastaneye yatış sayısını etkilemediğini gösterdik.

Hışıltılı çocuklarda astım gelişme riskini belirlemek için astım öngörü indeksi geliştirilmiştir. Bu indeksi belirlemeye yönelik pekçok çalışma yapılmıştır. Sears ve arkadaşları tarafından yapılan 1972-73 yılları arasında doğan 1037 çocuğun 26 yaşına kadar izlendiği çalışmada vakaların %72,6'sı 26 yaşına kadar en az bir kez hışıltı yaşamış, %21,2'inde hışıltının geçici, %9,5'inde aralıklı, %26,9'unda kalıcı olduğu rapor edilmiştir. Çalışmada 13 yaşında ev tozu akarı duyarlılığı, 9 ve 21 yaşında hava yolu aşırı duyarlılığı olması, sigara içilmesi ve dişi cinsiyet hem hışıltının devam etmesi hem de tekrarlamasında risk faktörleri olarak belirlenmiştir (130).

Astım öngörü indeksinin astım geliştirme riskini belirlemekte kullanılmasından yola çıkarak çalışmamızda API'ne göre vizing atak sayısı ve D vitamini düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. API pozitif olan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde vizing atak sayısının ($p=0,012$) daha fazla olduğunu tespit ettik. Ancak iki grup arasında D vitamininin düzeyleri arasında fark olmadığını saptadık.

Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal parametreleri (Ca, P, ALP, PTH) değerlendirildiğinde hasta grubunda fosfor ($p=0.005$) düşükken, PTH ($p=0.000$) yüksek bulundu. İki değer de istatistiksel olarak anlamlıydı. Fizik muayenelerinde aşıkaraşitizm bulguları yoktu ve ALP düzeyleri normal olduğundan geçirilmiş subklinik raşitizme bağlı olabileceği düşünüldü.

Vitamin D'nin immün cevaptaki rolü üzerine yapılan yeni çalışmalar; vitamin D eksikliği olan popülasyonda astım alevlenmeleri ve enfeksiyona

yatkınlığı açıklayabileceği gibi immünmodülatör özelliği ile solunum yolu enfeksiyonlarının Őiddetine etkisini değerlendirmek için yol gösterici de olabilir.



SONUÇLAR

Üç ve daha fazla tekrarlayan vizing atağı nedeni ile takip edilen 6 ay-6 yaş arası 77 çocuk ve tamamen sağlıklı olan 74 çocuk çalışmaya alındı. Ekim 2012-Ocak 2013 tarihleri arasında yapılan çalışmada hasta ve kontrol grubundaki çocukların ağırlık, boy, doğum şekli, ön ve arka fontanel genişliği (açık ve kapalı) ile anne yaşı değerlendirildi, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, 25-OH D vitamini, parathormon düzeyleri ile çalışmaya alındıkları dönemdeki beslenme durumları (anne sütü, formüla, anne sütü+formüla, anne sütü+ ek gıda, ek gıda şeklinde) ile anne sütü alma süresi, ek gıdaya geçiş zamanları, D vitamini kullanma süresi, diş çıkarma ve yürüme zamanları, ilk vizing atak zamanı, vizing atak sayısı ile hastaneye yatış sayısı öyküden alındı. Hasta grubunda API pozitif olanlar tespit edildi.

1. Çalışmamızın primer amacı olan serum 25 (OH) D vitamini eksikliği ile tekrarlayan vizing ile vizing atakları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; D vitamini düzeyi ile ilk vizing atak zamanı, vizing atak sayısı ve hastaneye yatış sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (sırasıyla p değerleri; 0.690, 0.601, 0.859)
2. Astım öngörü indeksine göre gruplar değerlendirildiğinde; API pozitif olan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde vizing atak sayısının daha fazla olduğunu tespit ettik. Ancak iki grup arasında D vitamininin düzeyleri arasında fark olmadığını saptadık (sırasıyla p değerleri; 0.012, 0.901)
3. Hasta ve kontrol gruplarındaki çocuklar gelişimleri bakımından karşılaştırıldığında, iki grupta diş çıkarma, yürüme zamanları ile ön ve arka fontanel (açık veya kapalı) değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla p değerleri; 0.429, 0.901, 0.786, 0.490).

4. Hastalar anne sütü alma süresi ve ilk gıdaya geçiş zamanı açısından değerlendirildiğinde anne sütü alma süresi arttıkça ilk vizing atak zamanının geciktiği ($p=0,049$) fakat vizing atak sayısı ve yatış sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olmadığı bulundu.
5. Hasta ve kontrol grupları D vitamini düzeyi ve D vitamin kullama süresi açısından değerlendirildiğinde aradaki fark anlamlı bulunmadı (sırasıyla p değerleri; 0.635, 0.053)
6. Hasta ve kontrol grupları diğer biyokimyasal parametreler (Ca, P, ALP ve PTH) açısından değerlendirildiğinde; hasta grubunda serum forfor düzeyi düşükken PTH'unun daha yüksek ancak ALP'nin normal olduğu görüldü. Bunun geçirilmiş subklinik raşitizme bağlı olabileceği düşünüldü (sırasıyla p değerleri; 0.005, 0.000, 0.394).

KAYNAKLAR

- (1) Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, Mitchell EA, Pearce N, Sibbald B, Stewart AW. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995; 8: 483-91
- (2) Önes U, Akçay A, Tamay Z, Güler N, Zincir M. Rising trend of asthma prevalence among Turkish schoolchildren (ISAAC phases I and III). *Allergy* 2006; 61:1448-1453.
- (3) Levy ML, Fletcher M, Price DB, Hausen T, Halbert RJ, Yawn BP. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J* 2006; 15:20-34
- (4) Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332:133-8.
- (5) Moss M, Gern J, Lemanske R. Asthma in infancy and childhood, in Middleton's *Allergy Principles & Practice*. 2003, Mosby.p. 1225.
- (6) Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10:482-496.
- (7) Baeke F, Gysemans C, Korf H, Mathieu C. Vitamin D insufficiency: implication for the immune system. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1597-1606.
- (8) Liu PT, Stenger S, Tang DH, Modlin RL. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin. *J Immunol* 2007; 179:2060-2063.
- (9) Lemire JM, Adams JS, Kermani-Arab V, Bakke AC, Sakai R, Jordan SC. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ suppresses human T helper/inducer lymphocyte activity in vitro. *J Immunol* 1985; 134: 3032-3035.

- (10) Busse WW, Lemanske RF, Jr. Asthma. *N Engl J Med* 2001; 344: 350-62.
- (11) Mechanis of asthma. In *Global strategy for asthma managment and prevention*, 2002, NIH Publication, 49-66.
- (12) Buse WW, O'Bryne PM, Holgate ST: Asthma pathogenesis. In Adkinson NF, Yunginger JW, Buse WW, Bochner BS, Holgate ST, R. Simon FE, Eds: *Allergy, principles and practice*, Philadelphia, 2003, Mosby, 1175-1207.
- (13) Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004; 59: 469-478.
- (14) Beasley R. The Global Burden of Asthma Report, Global Initiative for Asthma (GINA). Available from <http://www.ginasthma.org> 2004
- (15) Strachan DP. Family size, infection and atopy: the First decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax* 2000; 55 (Suppl): 12-15.
- (16) Türктаş I, Selçuk ZT, Kalyoncu AF, Prevalence of asthma-associated symptoms in Turkish children. *Turk J Pediatr* 2001; 43:1-11.
- (17) Selçuk ZT, Çağlar T, Enunlu T, Topal T. The prevalence of allergic diseases in primary school children in Edirne, Turkey. *Clin Exp Allergy* 1997; 27:262-269.
- (18) Demir AU, Karakaya G, Bozkurt B, Şekerel 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.
- (19) Groneberg DA, Quarcoo D, Frossard N, Fischer A. Neurogenic mechanisms in bronchial inflammatory diseases. *Allergy* 2004; 59:1139-1152.
- (20) Kaliner MA. Pathogenesis of asthma. In: Rich RR eds. *Clinical immunology and practice*. Mosby-Yearbook 1996; 909-923.

- (21) Molet S, Qutaybo H. Effects of corticosteroids on asthma pathology. *Immunol Allergy Clin N Am* 1999; 19:638-708.
- (22) Kalaycı Ö. Astımda immunopatolojik mekanizmalar. *T Klin J Allergy-Asthma* 2000;2: 67-72.
- (23) İkinciogulları A. Alerjik Hastalıkların immuno-patogenezi. *Klinik Çocuk Forumu* 2003; 3:1-7.
- (24) Cartier A, Thomson NC, Frith PA, Roberts R, Hargreave FE. Allergen induced increase in bronchial responsiveness to histamine: relationship to the late asthmatic response and change in airway caliber. *J Allergy Clin. Immunol* 1982;70: 170-7.
- (25) McCarthy DS, Pepys J. Alergic bronchopulmonary aspergillosis: clinical immunology, 2: skin, nasal and bronchial tests. *Clin Allergy* 1971;1: 415-32.
- (26) Hsieh FH, Lam BK, Penrose JF. T helper cell type 2 cytokines coordinately regulate immunoglobulin E dependent cysteinyl leukotriene production by human cord blood derived mast cells: profound induction of leukotriene C(4) synthase expression by interleukin 4. *J Exp Med* 2001; 193:123-133.
- (27) Gavett SH, O'Hearn DJ, Karp CL, Patel EA, Schofield BH, Finkelman FD, Wills-Karp M. Interleukin-4 receptor blockade prevents airway responses induced by antigen challenge in mice. *Am J Physiol* 1997; 272: L253-61.
- (28) Krishna MT, Salvi SS, Holgate ST. Pathogenesis of asthma. Rich RR, Fleischner TA, Shearer WT, Kotzin BL, Schroder Jr HW (eds): *Clinical Immunology Principles and Practise*. London; Mosby Int Lmt 2001; 49.1-49.12.
- (29) Shi HZ, Xiao CQ, Zhong D, Qin SM, Liu Y, Liang GR, Xu H, Chen YQ, Long XM, Xie ZF. Effect of inhaled interleukin-5 on airway hyperreactivity and eosinophils in asthmatics. *AM J Respir Crit Care Med* 1998;157: 204-9.

- (30) Buse PJ, Zhang TF, Srivasta K, Lin BP, Schofield B, Sealson SC, Li XM. Chronic exposure to TNF- α increases airway mucus gene expression in vivo. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1256-63.
- (31) Choi IW, Sun-Kim, Kim YS, Ko HM, Im SY, Kim JH, You HJ, Lee YC, Lee JH, Park YM, Lee HK. TNF- α induces the late-phase airway hyperresponsiveness and airway inflammation through cytosolic phospholipase A2 activation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116: 537-43.
- (32) Cazzola M, Polosa R. Anti-TNF- α AND Th1 cytokine-directed therapies for the treatment of asthma. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2006;6: 43-50
- (33) Boyce JA, Asthma 2005-2006: Bench to bedside. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:582-86.
- (34) Drazen JM, Austen KF, Lewis RA, Clark DA, Goto G, Marfat A, Corey EJ. Comparative airway and vascular activities of leukotrienes c-1 and D in vivo and in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77:4354-4358.
- (35) Piper PJ. Formations and actions of leukotrienes. *Physiol Rev* 1984;64: 744.
- (36) Piper PJ, Samhoun MN. Leukotrienes. *Br Med Bull* 1987; 43: 297.
- (37) Wei H, Zhang J, Xiao W, Feng J, Sun R, Tian Z. Involvement of human natural killer cells in asthma pathogenesis: natural killer 2 cell in type 2 cytokine predominance. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 841-7.
- (38) Saito J, Inoue K, Sugawara A, Yoshikawa M, Watanabe K, Ishida T, Ohtsuka Y, Munakata M. Exhaled nitric oxide as a marker of airway inflammation for an epidemiologic study in schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:512-516.
- (39) Weinberger M. Clinical patterns and natural history of asthma. *J Pediatr* 2003; 142:15-20.

- (40) Bush A. Chronic cough and/or wheezing in infants and children less than 5 years old: diagnostic approaches. In: Naspitz CK, Szefer SJ, Tinkelman DG, Warner JO (Eds) Textbook of pediatric Asthma. 2001, London, M. Dunitz Ltd., 99-120.
- (41) Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lesson from an epidemiological approach. *Ped Respir Rev* 2004; 5:155-161.
- (42) Jose A. Castro-Rodriguez, Catharine J. Holberg, Anne L. Wright, and Fernando D. Martinez. A Clinical Index to Define Risk of Asthma in Young Children with Recurrent Wheezing *Am J. Respir Crit Care Med* 2000;162: 1403-1406.
- (43) Bisgard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006;354: 1998-2005.
- (44) Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szefer SJ, Bacharier LB, Lemanske RF Jr, Strunk RC, Allen DB, Bloomberg GR, Heldt G, Krawiec M, Larsen G, Liu AH, Chinchilli VM, Sorkness CA, Taussig LM, Martinez FD. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 1985-97.
- (45) Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med* 2000;343: 1054-63.
- (46) Cash JM, Hoffman GS. Glucocorticoids. In: Rich R. Clinical Immunology and Principles. Mosby-Yearbook. St Louis, 1996:1947-1958.
- (47) Wallen N, Kita H, Weiler D, Gleich GJ. Glucocorticoids inhibit cytokine-mediated eosinophil survival. *J Immunol* 1991; 147: 3490-5.
- (48) Schleimer RP: Glucocorticosteroids. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF et al eds. Allergy Principles and Practice. 4. Edition. Mosby Yearbook Louis, 1993:893-925.

- (49) Borish L, Mascali JJ, Dishuck J, Beam WR, Martin RJ, Rosenwasser LJ. Detection of alveolar macrophage derived IL-1 beta in asthma. Inhibition with corticosteroids. *J Immunol* 1992;149:3078-3082.
- (50) Barnes PJ. Mechanisms of action of glucocorticosteroids in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:S21-S27.
- (51) Rosen CJ. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med* 2011; 364: 248- 254.
- (52) Rogers AJ, Raby BA, Lasky-Su JA, Murphy A, Lazarus R, Klanderman BJ, Sylvia JS, Ziniti JP, Lange C, Celedón JC, Silverman EK, Weiss ST. Assessing the reproducibility of asthma candidate gene associations, using genome-wide data. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 1084-1090.
- (53) Gern JE, Rosenthal LA, Sorkness RL, Lemanske RF Jr. Effects of viral respiratory infections on lung development and childhood asthma, *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115:668-674, quiz 675.
- (54) Wright JR, Immunoregulatory functions of surfactant proteins, *Nat. Rev. Immunol.* 2005; 5: 58-68.
- (55) Marin L, Dufour ME, Tordet C, Nguyen M, 1,25(OH)₂D₃ stimulates phospholipid biosynthesis and surfactant release in fetal rat lung explants, *Biol. Neonate.* 1990; 57: 257-260.
- (56) Nguyen TM, Guillozo H, Marin L, Tordet C, Koite S, Garabedian M. Evidence for a vitamin D paracrine system regulating maturation of developing rat lung epithelium, *Am. J. Physiol.* 1996; 271:L392-9.
- (57) Phokela SS, Peleg S, Moya FR, Alcorn JL. Regulation of human pulmonary surfactant protein gene expression by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D₃, *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2005; 289: L617-626.
- (58) Burri PH, Dbaly J, Weibel ER. Weibel, The postnatal growth of the rat lung. I. Morphometry, *Anat Rec.* 1974; 178: 711-30.

- (59) Awonusonu F, Srinivasan S, Strange J, Al-Jumaily W, Bruce MC. Developmental shift in the relative percentages of lung fibroblast subsets: role of apoptosis postseptation, *Am. J. Physiol.* 1999; 277: L848-859.
- (60) Sakurai R, Shin E, Fonseca S, Sakurai T, Litonjua AA, Weiss ST, Torday JS, Rehan VK. 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ and its 3-epimer promote rat lung alveolar epithelial-mesenchymal interactions and inhibit lipofibroblast apoptosis, *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2009; 297: L496-505.
- (61) Nadeau K, Montermini L, Mandeville I, Xu M, Weiss ST, Sweezey NB, Kaplan F. Modulation of Lgl1 by steroid, retinoic acid, and vitamin D models complex transcriptional regulation during alveolarization, *Pediatr Res.* 2010; 67: 375-381.
- (62) Monkawa T, Yoshida T, Hayashi M, Saruta T. Identification of 25-hydroxyvitamin D $_3$ 1 α -hydroxylase gene expression in macrophages. *Kidney Int* 2000; 58: 559-568.
- (63) Hansdottir S, Monick MM, Hinde SL, Lovan N, Look DC, Hunninghake GW Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense. *J Immunol* 2008; 181: 7090-7099.
- (64) Lee SH, Kim JM, Jo EK. Vitamin D $_3$ induces autophagy in human monocytes/macrophages via cathelicidin. *Cell Host Microbe* 2009; 6: 231-243.
- (65) Bar-Shavit Z, Noff D, Edelstein S, Meyer M, Shibolet S, Goldman R. 1,25- dihydroxyvitamin D $_3$ and the regulation of macrophage function. *Calcif Tissue Int* 1981; 33: 673-676.
- (66) Rockett KA, Brookes R, Udalova I, Vidal V, Hill AV, Kwiatkowski D. 1,25-Dihydroxyvitamin D $_3$ induces nitric oxide synthase and suppresses growth of *Mycobacterium tuberculosis* in a human macrophage-like cell line. *Infect Immun* 1998; 66: 5314-5321.
- (67) Baroni E, Biffi M, Benigni F, Monno A, Carlucci D, Carmeliet G, Bouillon R, D'Ambrosio D. VDR-dependent regulation of mast cell maturation mediated by 1,25-dihydroxyvitamin D $_3$. *J Leukoc Biol.* 2007; 81: 250-262.

- (68) Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol* 2007; 179: 1634-1647.
- (69) Pichler J, Gerstmayr M, Szepefalusi Z, Urbanek R, Peterlik M, Willheim M. 1 alpha,25(OH)2D3 inhibits not only Th1 but also Th2 differentiation in human cord blood T cells. *Pediatr Res* 2002; 52: 12-18.
- (70) Reichel H, Koeffler HP, Tobler A, Norman AW. 1 alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits gamma-interferon synthesis by normal human peripheral blood lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84: 3385-3389.
- (71) Lemire JM, Archer DC, Beck L, Spiegelberg HL. Immunosuppressive actions of 1,25 dihydroxyvitamin D3: preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr* 1995; 125: 1704S-1708S.
- (72) Lemire JM, Adams JS, Kermani-Arab V, Bakke AC, Sakai R, Jordan SC. 1,25- Dihydroxyvitamin D3 suppresses human T helper/inducer lymphocyte activity in vitro. *J Immunol* 1985; 134: 3032-3035.
- (73) Matheu V, Bäck O, Mondoc E, Issazadeh-Navikas S. Dual effects of vitamin D-induced alteration of TH1/TH2 cytokine expression: enhancing IgE production and decreasing airway eosinophilia in murine allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 585-592.
- (74) Topilski I, Flaishon L, Naveh Y, Harmelin A, Levo Y, Shachar I. The anti-inflammatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on Th2 cells in vivo are due in part to the control of integrin-mediated T lymphocyte homing. *Eur J Immunol* 2004; 34: 1068-1076.
- (75) Luster AD, Tager AM. T-cell trafficking in asthma: lipid mediators grease the way. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 711-724.
- (76) Penna G, Adorini L. 1 Alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol* 2000; 164: 2405-2411.

- (77) Adorini L, Penna G, Giarratana N, Roncari A, Amuchastegui S, Daniel KC, Uskokovic M. Dendritic cells as key targets for immunomodulation by vitamin D receptor ligands. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89 -90: 437-441.
- (78) Hewison M, Freeman L, Hughes SV, et al. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol* 2003; 170: 5382-5390.
- (79) Damera G, Fogle H, Goncharova EA, Zhao H, Krymskaya VP, Panettieri RA. Vitamin D attenuates growth factor-induced human airway smooth muscle cell proliferation. In: *Proceedings from the ATS 2009 International Conference*; May 15-20, 2009; San Diego, California. Abstract 2723.
- (80) Bosse Y, Maghni K, Hudson TJ. 1,25-dihydroxyvitamin D3 stimulation of bronchial smooth muscle cells induces autocrine, contractility and remodeling processes. *Physiol Genomics* 2007; 29: 161-168.
- (81) Mitsunashi T, Morris RC, Ives HE. 1,25-dihydroxyvitamin D3 modulates growth of vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1991; 87: 1889-1895.
- (82) Sandhu MS, Casale TB. The role of vitamin D in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105: 191-199.
- (83) Hansdottir S, Monick MM. Vitamin defects on lung immunity and respiratory diseases. *Vitam Horm* 2011; 86: 217-237.
- (84) Beser E, Cakmakci T. Factors affecting the morbidity of vitamin D deficiency rickets and primary protection, *East Afr. Med. J.* 1994; 71: 358-362.
- (85) Muhe L, Lulseged S, Mason KE, Simoes EA. Case-control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children, *Lancet* 1997; 349: 1801-1804.

- (86) Najada AS, Habashneh MS, Khader M. The frequency of nutritional rickets among hospitalized infants and its relation to respiratory diseases, *J. Trop. Pediatr.* 2004; 50: 364-368.
- (87) Banajeh SM. Nutritional rickets and vitamin D deficiency e association with the outcomes of childhood very severe pneumonia: a prospective cohort study, *Pediatr. Pulmonol.* 2009; 44: 1207-1215.
- (88) Lips P. Worldwide status of vitamin D nutrition, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2010; 121: 297-300.
- (89) Wayse V, Yousafzai A, Mogale 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: 563-67.
- (90) Karatekin G, Kaya A, Salihoğlu O, Balci H, Nuhoglu 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.
- (91) Roth DE, Shah R, Black RE, Baqui AH. Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh, *Acta Paediatr.* 2010; 99: 389-393.
- (92) 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.
- (93) McNally JD, Leis K, Matheson LA, Karuananyake C, Sankaran K, Rosenberg AM. Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection, *Pediatr.Pulmonol.* 2009; 44: 981-988.
- (94) Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, Kleinman K, Gillman MW. 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.
- (95) Camargo CA Jr, Ingham T, Wickens K, Thadhani RI, Silvers KM, Epton MJ, Town GI, Espinola JA, Crane J. Vitamin D status of newborns in New Zealand, *Br. J. Nutr.* 2010;104:1051-7.

- (96) Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S, Helms PJ, Seaton A, Weiss ST. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing, *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85:853-859.
- (97) Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA 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.
- (98) Laaksi I, Ruohola JP, Tuohimaa P, Auvinen A, Haataja R, Pihlajamäki H, Ylikomi T. An association of serum vitamin D concentrations <40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men, *Am. J. Clin. Nutr.* 2007 ; 86:714-7.
- (99) Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, Smardin J, Burns LA, Landry ML. Serum 25-hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults, *PLoS One* 2010; 14:5
- (100) Weiss ST. Diet as a risk factor for asthma, *Ciba. Found Symp.* 1997;206:244-57: discussion 253-7.
- (101) Romieu I, Trenga C. Diet and obstructive lung diseases, *Epidemiol. Rev.* 2001; 23: 268-287.
- (102) Spector SL, Surette ME. Diet and asthma: has the role of dietary lipids been overlooked in the management of asthma? *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003 ; 90:371-7; quiz 377-8, 421.
- (103) Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma, *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 1109-1117, quiz 1118.
- (104) Moorman JE, Rudd RA, Johnson CA, King M, Minor P, Bailey C, Scalia MR, Akinbami LJ. National surveillance for asthma e United States, 1980e2004, *MMWR. Surveill. Summ.* 2007; 56: 1-54.
- (105) Holick MF. Vitamin D deficiency, *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 266-281.

- (106) Wjst M, Dold S. Genes, factor X, and allergens: what causes allergic diseases? *Allergy* 1999; 54: 757-759.
- (107) Wjst M. The vitamin D slant on allergy, *Pediatr. Allergy Immunol.* 2006; 17: 477-483.
- (108) Wjst M. Introduction of oral vitamin D supplementation and the rise of the allergy pandemic, *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2009; 5: 8.
- (109) Hyppönen E, Sovio U, Wjst M, Patel S, Pekkanen J, Hartikainen AL, Järvelinb MR. Infant vitamin D supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort 1966, *Ann. NY. Acad. Sci.* 2004; 1037: 84-95.
- (110) Freishtat RJ, Iqbal SF, Pillai DK, Klein CJ, Ryan LM, Benton AS, Teach SJ. High prevalence of vitamin D deficiency among inner-city African American youth with asthma in Washington, DC, *J. Pediatr.* 2010; 156:948-952.
- (111) Devereux G, Wilson A, Avenell A, McNeill G, Fraser WD. A casecontrol study of vitamin D status and asthma in adults, *Allergy* 2010; 65:666-667.
- (112) National Asthma Education and Prevention Program, Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma: Full Report 2007, US Government Printing Office, Washington DC, 2007. 417 pp. NIH Publication No. 407-4051.
- (113) Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, Pedersen SE. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Controlstudy, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170:836-844.
- (114) Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance, *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: 522-543.
- (115) Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, Peek E, Urry Z, Richards DF, Adikibi T, Pridgeon C, Dallman M, Loke TK, Robinson DS, Barrat FJ, O'Garra A, Lavender P, 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.

- (116) Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP, Stevens AD, Leung DY. Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181:699-704.
- (117) Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, Hauk PJ, Goleva E, Leung DY. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use, *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125:995-1000.
- (118) Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr., Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2009; 23:169:384-90
- (119) Brehm JM, Celedón JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E, Laskey D, Sylvia JS, Hollis BW, Weiss ST, Litonjua AA. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179:765-771.
- (120) Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008 Aug;122(2):398-417
- (121) Wilson NM. Virus infections, wheeze and asthma. *Pediatr Respir Rev* 2003; 4:184-192.
- (122) Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults, *BMJ* 1993; 307: 982-986.
- (123) Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, Symington P, O'Toole S, Myint SH, Tyrrell DA. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children, *BMJ* 1995; 310:1225-1229.
- (124) Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold, *Lancet* 2003; 361: 51-59.

- (125) Van Elden LJ, Sachs AP, van Loon AM, Haarman M, van de Vijver DA, Kimman TG, Zuithoff P, Schipper PJ, Verheij TJ, Nijhuis M. Enhanced severity of virus associated lower respiratory tract disease in asthma patients may not be associated with delayed viral clearance and increased viral load in the upper respiratory tract, *J. Clin. Virol.* 2008; 41:116-121.
- (126) Li-Ng M, Aloia JF, Pollack S, Cunha BA, Mikhail M, Yeh J, Berbari N. A randomized controlled trial of vitamin D3 supplementation for the prevention of symptomatic upper respiratory tract infections, *Epidemiol. Infect.* 2009;137:1396-404
- (127) Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breastfeeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1238-48
- (128) Dell S, To T. Breastfeeding and asthma in young children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155:1261-5.
- (129) Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, Platt R, Bogdanovich N, sevkovskaya Z, Dzikovich, Shishko G, Mazer B, PROBIT study group. Effect of prolonged and exclusive breastfeeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial. *BMJ* 2007; 335;815-21
- (130) Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003; 349:1414-22.