



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

VİTAMİN D WHEEZİNG, ALERJİ VE ENFEKSİYON
(İMMÜN SİSTEM) İLİŞKİSİ

Dr. Umut MANSUROĞLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Pr. Dr. Derya Ufuk ALTINTAŞ

Proje No: TF2013LTP5

ADANA 2014

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması boyunca bilgi, hoşgörü ve yardımlarını esirgemeyen hocam Prof. Dr. Derya Ufuk Altıntaş’a, uzmanlık eğitimim boyunca emeği geçen tüm hocalarıma, örneklerimin çalışılmasına emeği geçen çocuk alerji polikliniği çalışanlarına, her konuda sevgi, ilgi, desteklerini benden esirgemeyen eşim ve aileme sonsuz sevgi ve teşekkürlerimle...

Dr. Umut MANSUROĞLU

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
TABLO LİSTESİ	VI
ŞEKİL LİSTESİ	VIII
KISALTMA LİSTESİ	IX
ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER	XI
ABSTRACT	XIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Vitamin D	4
2.1.1. Vitamin D Metabolizması	4
2.1.2. Vitamin D Eksikliği Nedenleri	6
2.1.3. Ciltte Vitamin D Sentezini Etkileyen Durumlar	7
2.1.4. Vitamin D Durumunun Değerlendirilmesi	8
2.1.5. Vitamin D İşlevleri	9
2.1.5.1. Vitamin D'nin Kemik Metabolizması Üzerine Etkileri	10
2.1.5.2. Vitamin D'nin Kemik Metabolizması Dışındaki Etkileri	11
2.1.5.2.1. Vitamin D'nin İmmünolojik Etkileri	12
2.1.5.2.1.1. Vitamin D'nin Efektör T Lenfosit Fonksiyonlarına Etkisi	14
2.1.5.2.1.2. Vitamin D'nin T Regülatör Hücre Fonksiyonlarına Etkisi	15
2.1.5.2.2. Vitamin D'nin Enfeksiyon Hastalıkları Üzerine Etkisi	15
2.1.5.2.3. Vitamin D'nin Oto-İmmün Hastalıklar Üzerine Etkisi	17
2.1.5.2.4. Vitamin D ve Alerji İlişkisi	19
2.1.5.2.5. Vitamin D ve Astım İlişkisi	21
2.1.5.2.6. Vitamin D ve Wheezing İlişkisi	23

2.2. Wheezy İnfant	24
2.2.1. Wheezy İnfant Risk Faktörü	26
2.2.1.1. Viral Enfeksiyonlar	26
2.2.1.2. İmmünolojik Faktörler ve Atopi	26
2.2.1.3. Anne sütüyle Beslenme	26
2.2.1.4. Pasif Tütün İçiciliği ve İnhalan Alerjenler	27
2.2.1.5. Diğer Risk Faktörleri	27
2.2.2. Wheezing Fenotipleri	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Olguların Seçimi	31
3.2. Kan Örneklerinin Toplanması	31
3.3. Olguların İzlemi	31
3.4. Laboratuar Yöntemleri	35
3.4.1. Deri Prick Testi	35
3.4.2. Besin Spesifik IgE Ölçümü	35
3.4.3. Vitamin D Ölçümü	36
3.5. İstatistiksel Analiz	36
4. BULGULAR	37
4.1. Bebeklerin Demografik Özellikleri	37
4.2. Çalışmanın Başlangıcında Bebeklerin Vitamin D Düzeyi, Alerji, Wheezing, ve Enfeksiyon Durumları	38
4.2.1. Vitamin D Durumları	38
4.2.2. Wheezing, Enfeksiyon ve İnhaler Tedavi Alma Durumları	39
4.2.3. Alerjik Hastalık Varlığı	40
4.3. Çalışmanın Başlangıcında Vitamin D Düzeyini Etkileyen Faktörlerin Araştırılması	41
4.4. Çalışmanın Başlangıcında Vitamin D Düzeyi ile; Wheezing, Alerji ve Enfeksiyon İlişkisinin Araştırılması	43

4.5. Çalışmanın Başlangıcında Vitamin D Alımı ile Wheezing, Alerji ve Enfeksiyon İlişkisi	46
4.6. Çalışmanın Sonucunda Bebeklerin Vitamin D, Alerji, Wheezing ve Enfeksiyon Durumları	48
4.6.1. Vitamin D Durumları	48
4.6.2. Wheezing, Enfeksiyon ve İnhaler Tedavi Alma Durumları	49
4.6.3. Alerjik Hastalık Durumları	51
4.7. Çalışma Sonucunda Bebeklerin Vitamin D Düzeyini Etkileyen Faktörlerin Araştırılması	51
4.8. Çalışma Sonucunda Vitamin D Düzeyi ile; Wheezing, Alerji ve Enfeksiyon İlişkisi	53
4.9. Çalışma Sonucunda Vitamin D Alımı ile Wheezing, Alerji ve Enfeksiyon İlişkisi	58
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇLAR	72
7. KAYNAKLAR	75
8. ÖZGEÇMİŞ	86

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. Vitamin D eksikliği nedenleri	6
Tablo 2. Serum 25(OH)D ₃ Düzeyinin Değerlendirilmesi	9
Tablo 3. Vitamin D'nin kemik dışı etkileri	12
Tablo 4. Çocukluk çağında kronik veya rekürren wheezing ayırıcı tanısı	24
Tablo 5. Çalışmaya alınan bebeklerin izlem planı	32
Tablo 6. Alerjen spesifik IgE için RAST sınıflaması	36
Tablo 7. Bebeklerin demografik özellikleri	37
Tablo 8. Çalışmanın başlangıcında bebeklerin vitamin D durumları	38
Tablo 9. Çalışmanın başlangıcında bebeklerin vitamin D alımları	39
Tablo 10. Çalışma başlangıcında wheezing, enfeksiyon ve inhaler tedavi alma durumları	39
Tablo 11. Çalışmanın başlangıcında bebeklerin alerjik durumları	40
Tablo 12. Çalışmanın başlangıcında vitamin D düzeyini etkileyen faktörlerin araştırılması	42
Tablo 13. Çalışmanın başlangıcında vitamin D ile wheezing, alerji ve enfeksiyon ilişkisi	45
Tablo 14. Çalışmanın başlangıcında alerji ile vitamin D düzeyinin ilişkisi	46
Tablo 15. Çalışmanın başlangıcında vitamin D alımı ile wheezing, alerji ve enfeksiyon ilişkisi	47
Tablo 16. Çalışmanın başlangıcında vitamin D alımı ile alerji ilişkisi	48
Tablo 17. Çalışma sonucunda bebeklerin vitamin D durumları	49
Tablo 18. Takipleri süresince bebeklerin vitamin D alımları	49
Tablo 19. Çalışma sonucunda bebeklerin wheezing, enfeksiyon ve inhaler tedavi alma durumları	50
Tablo 20. Çalışma sonucunda bebeklerin alerjik durumları	51
Tablo 21. Çalışma sonucunda vitamin D düzeyini etkileyen faktörlerin Araştırılması	52

Tablo 22. Çalışma sonucunda vitamin D düzeyi ile wheezing, alerji ve enfeksiyon ilişkisi	55
Tablo 23. Çalışma sonucunda serum vitamin D düzeyi ile wheezing, alerji ilişkisi	56
Tablo 24. Vitamin D düzeyi ile enfeksiyon, nefes darlığı ve inhaler tedavi alma ilişkisi	57
Tablo 25. Çalışma sonucunda vitamin D alımı ile alerji, wheezing ve enfeksiyon ilişkisi	59
Tablo 26. Çalışma sonucunda Alerji durumu ile vitamin D alımı ilişkisi	60

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1. Vitamin D yolağı	6
Şekil 2. Vitamin D fonksiyonları	9
Şekil 3. Vitamin D fonksiyonları	12
Şekil 4. Vitamin D'nin imünolojik fonksiyonları	14
Şekil 5. Vitamin D'nin astım patogenezindeki rolü	22
Şekil 6. İlk ziyaret form örneğı	33
Şekil 7. Kontrol anket form örneğı	34
Şekil 8. Çalışma başlangıcında bebeklerin vitamin D durumları	38
Şekil 9. Çalışma başlangıcında bebeklerin wheezing, enfeksiyon ve inhaler tedavi alma durumları	40
Şekil 10. Çalışma başlangıcında bebeklerin alerji durumları	41
Şekil 11. Çalışma başlangıcında alerji ile vitamin D düzeyinin ilişkisi	46
Şekil 12. Çalışma başlangıcında vitamin D alımı ile alerji ilişkisi	48
Şekil 13. Çalışma sonucunda bebeklerin vitamin D durumu	49
Şekil 14. Çalışma sonucunda bebeklerin wheezing, enfeksiyon ve inhaler tedavi alma durumları	50
Şekil 15. Çalışma sonucunda bebeklerin alerji durumları	51
Şekil 16. Çalışma sonucunda vitamin D düzeyi ile wheezing ilişkisi	56
Şekil 17. Çalışma sonucunda serum vitamin D düzeyi ile alerji ilişkisi	57
Şekil 18. Çalışma sonucunda vitamin D alımı ile alerji ilişkisi	60

KISALTMALAR LİSTESİ

AD	: Atopik Dermatit
AASYE	: Ağır akut alt solunum yolu enfeksiyonu
ASYE	: Alt solunum yolu enfeksiyonu
AMP	: Antimikrobiyal peptit
DBP	: D vitamini bağlayan protein
DM	: Diyabetes Mellitus
DH	: Dentritik hücre
FEV1	: Zorlu ekspiryumun birinci saniyesinde verilen hava hacmi
FVC	: Zorlu vital kapasite
GKF	: Güneş koruyucu faktör
hCAP-18	: İnsan katelisinin antimikrobiyal peptid-18
IFN-γ	: İnterferon- γ
LL-37	: Katelisinin geni
MAP	: Mitojen aktive protein
MAPK-1	: Mitojen aktive protein kinaz fosfataz 1
MHC:	: Major histocompatibility
MKP-1	: Mitojen aktive protein kinaz fosfataz 1 inaktivatörü
ml	: mililitre
NF-$\kappa\beta$	: Nükleer faktör-kappa beta
ng	: nanogram
NHANES	: Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Grubu
PAMP	: Patojen–ilişkili moleküler patern
RANKL	: Nükleer faktör-kappa beta ligandın reseptör aktivatorü
RAST	: Radio allerge sorbent testi
RSV	: Respiratuar Sinsityal Virüs
SNP	: Tek nükleotid polimorfizm
TB	: Tüberküloz
Th1	: T hepler 1
Th2	: T hepler 2

TLR	: Toll-lİke reseptör
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör- α
Treg	: Regulator T hücre
UVB	: Ultraviole B
ÜSYE	: Üst solunum yolu enfeksiyonu
VDR	: VitaminD reseptörü

ÖZET

Vitamin D Wheezing, Alerji ve Enfeksiyon (İmmün Sistem) İlişkisi

Amaç: Bu çalışmada; sağlam çocuklarda vitamin D düzeyini etkileyen faktörler ve vitamin D düzeyi ile wheezing, alerji, ve enfeksiyon ilişkisi araştırıldı.

Gereç ve yöntem: Bu çalışma Adana’da şubat 2010-şubat 2011 tarihleri arasında doğan 1377 çocuk ile yapılan doğum kohord çalışmasına paralel olarak planlandı. Bu polpulasyonundan Adana’da yaşayan ve alerji polikliniğinde takip edilen 1,5-2 yaş arasındaki 64 bebek çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan bebeklerin demografik ve klinik özellikleri kaydedildi. Bu bebeklerin çalışma başlangıcında alınan serumlarından vitamin D düzeyleri bakıldı. Bebeklerin yarısına düzenli olarak 400 ünite/gün dozunda D vitamin almaya devam etmesi önerildi. Bebekler 1 yıl boyunca düzenli takip edildi. Takip sırasında 3 ayda bir telefonla sorgulama ve 6. Ayda annelerle telefon görüşmesine ilaveten bir anket yapıldı. Takibten bir yıl sonra tekrar vitamin D düzeyi ve bu örneklem sırasında alerjik bulguları olan bebeklerden alerjene spesifik IgE paneli bakıldı ve deri prik testi yapıldı. Serum 25(OH)D₃ düzeyi ≤ 20 ng/ml olması vitamin D eksikliği, 21-29 ng/ml arasında olması vitamin D yetersizliği, >30 ng/ml üzerinde olması yeterli vitamin D düzeyi olarak kabul edildi.

Bulgular: Değerlendirmeye alınan bebeklerin yaş ortalaması 20,3 ay ($\pm 1,5$), en düşük yaş değeri 18 ay, en büyük yaş değeri 24 ay idi. % 46,9’u (n:30) kız, %53,1’i (n:34) erkekti. Çalışmanın başlangıcında bebeklerin %12,5’inin (n:8) serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik, %39,1’inin (n:25) yetersiz, %48,4’ünün (n:31) yeterliydi. Çalışmanın başlangıcında bebeklerin vitamin D ortalaması 29,8ng/ml ($\pm 10,8$) idi. Çalışmanın sonucunda ise bebeklerin %25’inin (n:16) serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik, %45,3’ünün (n:29) yetersiz, %29,7’sinin (n:19) yeterliydi. Ailelerin çoğu vitamin D 400/ünite gün kullanma önerisine uymadı. Çalışmanın sonucunda bebeklerin vitamin D ortalaması 26,5ng/ml ($\pm 10,3$) idi. Hiçbir bebekte intoksikasyon düzeyde 25(OH)D₃ saptanmadı.

Cinsiyet, doğum şekli, doğum kilosu, gestasyonel hafta ile vitamin D düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Vitamin D düzeyini etkileyen faktörler araştırıldığında çalışmanın sonunda sadece vitamin D alımı ile anlamlı ilişki saptandı (p:0,02).

Çalışmanın başlangıcında en az bir wheezing geçiren bebeklerin %55,5'inin serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik veya yetersizdi. Wheezing geçirmeyenlerle karşılaştırılınca aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,04). Alerjisi olan bebeklerin %71,4'ünün serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik veya yetersizdi, ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,08). Çalışmanın başlangıcında en az bir defa üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren bebeklerin %52,4'ünün serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik veya yetersizdi. İstatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,43). En az bir defa alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren bebeklerin %55,1'inin serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik veya yetersizdi. İstatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,43).

Çalışmanın sonucunda en az bir wheezing geçiren bebeklerin % 81,1'inin serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik veya yetersizdi. İstatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,02). Alerjisi olan bebeklerin %88,2'sinin serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik veya yetersiz olmakla beraber bu ilişki istatistiksel olarak sınırda anlamlı bulundu (p:0,052). Çalışmanın sonucunda en az bir defa üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren bebeklerin %70,4'ünün serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik veya yetersizdi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,62). En az bir defa alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren bebeklerin %76,2'sinin serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik veya yetersiz olmasına rağmen bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p:0,33)

Vitamin D alımı ile wheezing ve enfeksiyon arasında anlamlı ilişki saptanmazken çalışmanın sonunda alerjik bulgular ile sınırda anlamlı ilişki saptandı (p:0,06)

Sonuç: Bu çalışma sonucunda vitamin D düzeyi ile wheezing arasında anlamlı, alerjik hastalıklar ile sınırda anlamlı ilişki saptandı. Enfeksiyon geçirme ile anlamlı ilişki saptanmadı. Yine de vitamin D'nin alerji ve wheezing gelişimindeki etkisini ortaya koymada genetik çalışmalarla desteklenen ve daha fazla hasta sayısının irdelendiği ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler; Vitamin D, Wheezing, Alerji

ABSTRACT

The Relationship Vitamin D and Wheezing, Allergy, Infection (immun system)

Objectives: In this study, the factors that affect the vitamin D level on healthy children and the relationship between Vitamin D and wheezing, allergy, infection has been researched.

Material and Method: This study has been planned in parallel with a birth cohort study which was done to 1377 children who were born in Adana between February 2010- February 2011. 64 babies who live in Adana and aged between 1,5-2 and controlled by allergy polyclinic among this population has been included in this study. The demographic and clinic features of the babies have been recorded. The babies' vitamin D level was examined from their blood serums at the beginning of the study. Half of the babies have been recommended to continue to take 400 units vitamin D daily. The babies have been controlled regularly for a year. The controls have been done by calling the mothers once in three months and in addition to these telephone controls, a questionnaire was applied on 6th month. A year after the first vitamin D levels check, the babies' vitamin D level were controlled again and the babies' who have allergic symptoms allergen specific IgE panel were examined and skin prick test were applied. Serum 25 (OH)D₃ ≤ 20 ng/ml level has been accepted as Vitamin D deficiency, between 21-29 ng/ml as vitamin D insufficiency, above >30 ng/ml as vitamin D level sufficient.

Results: The age average of the babies who were studied was 20,3 months ($\pm 1,5$). 46,9 % (n:30) of the babies were girls, 53,1 % (n:34) were boys. At the beginning of the study 12,5 % of the babies' (n:8) serum 25(OH)D₃ levels were deficient, 39,1 % (n:25) of the babies' were insufficient, 48,4 % (n:31) of the babies' were sufficient. At the beginning of the study the average of the babies' vitamin D level was 29,8ng/ml ($\pm 10,8$). At the end of study, 25% (n:16) of the babies' serum 25(OH)D₃ levels were deficient, 45,3% (n:29) of the babies' were insufficient, 29,7 % (n:19) of the babies' were sufficient. Most of the families failed to comply with our recommendation of using vitamin D (400units/daily). At the end of study the average vitamin D level of the babies were 26,5ng/ml ($\pm 10,3$). None of the babies had 25(OH)D₃ in intoxication level.

Meaningful relationship between gender, the way of birth, birth weight, gestation week and vitamin D level has not found.

When the factors which effect vitamin D level examined, at the end of study meaningful relationship only with vitamin D intake has been found.

At the beginning of the study 55,5% of the babies' who had at least one wheezing, serum 25(OH)D₃ levels were insufficient or deficient. Compared to the babies who did not have wheezing, the difference was statically meaningful (p:0,04). The 71,4 % of the babies' who had allergy, serum 25(OH)D₃ levels were insufficient or deficient but a statically meaningful relationship was not detected (p:0,08). At the beginning of the study the 52,4% of the babies who had at least one upper respiratory infection serum 25(OH)D₃ levels were insufficient or deficient. Statically meaningful relationship was not detected (p:0,43). The 55,1% of the babies' who had at least one lower respiratory infection, serum 25(OH)D₃ levels were insufficient or deficient. Statically meaningful relationship was not detected (p:0,43).

The end of the study 81,1% of the babies' who had at least one wheezing, serum 25(OH)D₃ levels were insufficient or deficient . That was statically meaningful (p:0,02). The 81,2% of the babies' who had allergy, serum 25(OH)D₃ levels were insufficient or deficient. That was statically slightly meaningful (p:0,052). The end of the study 70,4% of the babies who had at least one upper reparatory infection, serum 25(OH)D₃ levels were insufficient or deficient. Statically meaningful relationship was not detected (p:0,62). The 76,2% of the babies' who had at least one lower respiratory infection, serum 25(OH)D₃ levels were insufficient or deficient but statically meaningful relationship was not detected (p:0,33)

While a meaningful relationship between vitamin D intake and wheezing, infection was not found, at the end of the study slightly meaningful relationship between vitamin D intake and allergy was detected.

Conclusion: At the end of this study, meaningful relationship between vitamin D and wheezing, slightly meaningful relationship with allergic diseases was detected. A meaningful relationship with infections was not found. Still, to be able to find out vitamin D's effect on allergy and wheezing, advanced studies which are supported by genetic examinations and more patients are needed.

Key words: Vitamin D, Wheezing, Allergy

1. GİRİŞ

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

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

D vitamininin astım patogenezinin; immün fonksiyonları iyileştirerek, anti-enflamatuar etki göstererek, steroid direncini azaltarak, glukokortikoidlerin etkilerini güçlendirerek, hücre döngüsünü yavaşlatarak ve remodelingi azaltarak katkıda bulunduğu düşünülmektedir⁽²⁾. Yüksek doz oral glukokortikoid tedaviye rağmen klinik cevabın kötü olduğu steroid rezistan astımlı hasta grubunda yapılan bir *in vitro* çalışmada, D vitamininin interlokin-10 salınımını artırarak rezistansı azaltabileceği saptanmış⁽³⁾ ancak *in vivo* çalışmalarla bu görüş desteklenememiştir⁽⁴⁾.

Akciğer fonksiyonları ile vitamin D eksikliği arasındaki ilişkiye yönelik çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Amerika Birleşik Devletinde yapılan toplum bazlı Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Grubunun verilerine göre vitamin D serum düzeyleri ve akciğer fonksiyonları arasında güçlü bir ilişki bulunmuşken⁽⁵⁾, İngiltere'de yapılan The Hertfordshire Cohort çalışmasında, D vitamini ile akciğer fonksiyonları arasında ilişki bulunmamıştır⁽⁶⁾.

Çocuklarda enfeksiyonlar tüm dünyada en sık morbitide ve mortalite nedenidir. Pek çok epidemiyolojik çalışmada, yetersiz vitamin D düzeyi ile çocuklarda solunum yolu enfeksiyonları ve/veya hastanede yatma arasında ilişki gösterilmiştir. Son 20 yılda yayınlanmış çalışmalarda serum 25(OH)D düzeylerinde düşüklük ile tüberküloz(TB)

enfeksiyonuna yatkınlık ve hastalığın ağırlığı arasında kuvvetli ilişki gösterilmiştir. Yakın zamanda, Londra’da yaşayan Hint popülasyonunda yapılan bir çalışmada aktif TB olanlarda vitamin D eksikliği, kontrol grubu olarak seçilen enfekte olmayan ev içi temaslılardan daha sık bulunmuştur⁽⁷⁾.

Vitamin D eksikliği respiratuar sekresyonların elimini zorlaştırır ve enfeksiyon gelişimini kolaylaştırır. Katelisinidin geni LL-37(katelisinidin) anti-mikrobiyal geni kodlamaktadır. Bu da insanlarda vitamin D cevap elementi içermektedir ve vitamin D tarafından indüklenmektedir. Böylece vitamin D bağlanması LL-37 ilişkili *M.Tuberculosis* öldürülmesini sağlamaktadır⁽⁸⁾. Katelisinidin geninin solunum epitelyum hücrelerinde eksprese edildiği ve vitamin D kaynaklı katelisinidin bronşiyal epitelyum hücreleri gibi birçok hücre serisinde bulunduğu gösterilmiştir⁽⁹⁾. Bu durumdan dolayı vitamin D’nin özellikle respiratuar enfeksiyonlara karşı defansif bir role sahip olduğu düşünülmektedir.

Vitamin D eksikliği ile ilişkili oto-immün hastalıklar multipl skleroz , romatoid artrit, crohn hastalığı ve tip1 diyabeti içerir. Buna ek olarak, vitamin D reseptör geninde oluşan polimorfizmler ise Hashimoto hastalığı, Graves hastalığı ve Addison hastalığı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

1,25(OH)₂D nükleer reseptöre ulaşır ve aktive olması sonrasında, monositlerin makrofajlara dönüşümünde azalma olur ve bu da makrofajların T lenfositlerine antijen sunumunu azaltır. Aynı zamanda hem B lenfositlerinden immunglobulin sentezi hem de antijen sunan dentritik hücrelerinin maturasyonu baskılanır. Böylece gecikmiş sensitivite reaksiyonları 1,25(OH)₂D tarafından inhibe edilir. Vitamin D reseptörünün aktivasyonu, aktive olmuş lenfositlerin üzerinde anti-proliferatif etkiye neden olur ve doğal öldürücü lenfositlerin oluşumunu ve fonksiyonlarını baskılar⁽¹²⁻¹³⁾. Vitamin D eksikliğinde ise enflamatuar sürecin reaktivasyonu olduğundan, oto-immün hastalıklar için risk artmış olur. 1,25(OH)₂D ile Th1 ilişkili enflamatuar cevabın baskılanması, D vitaminin, Th1 ilişkili oto-immün hastalıkları önlemedeki ana mekanizmayı oluşturmaktadır⁽¹⁴⁾.

Vitamin D ve alerjik hastalıklar konusunda yapılan çalışmalarda sonuçlar tartışmalıdır. Vitamin D ile alerji ilişkisi hakkında iki hipotez öne sürüldü. Wjst ve Dold tarafından öne sürülen hipotezde dünyada görülen alerjik hastalıkların artışından vitamin D verilmesinin sorumlu olduğu, bunu da Vitamin D’nin Th2 yanıtını öne

ıkartarak yaptığını ileri sürdüler⁽¹⁵⁾. Litonjua ve Weiss ise alerjik hastalıklarda görülen artışın, batılı ülkelerde vitamin D eksikliğinin yaygın olması ile ilişkili olduğunu bundan sorumlu mekanizmanın ise Vitamin D'nin Treg hücreleri üzerine olan etkisi ile ilişkili olabileceği öne srlmştır⁽¹⁶⁾. Her iki hipotezi de destekleyen sonuçlar vardır.

Vitamin D ile alerji, astım ve enfeksiyon arasındaki bu çelişkili sonuçlar nedeniyle bu çalışmada vitamin D ile bebeklerde wheezing, alerji ve enfeksiyon ilişkisi araştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Vitamin D

D vitamini, kemik metabolizması ve nöromusküler fonksiyonlar için önemli rolleri olduğu bilinen steroid yapıda bir hormondur. Pek çok vertebralı, D vitamini ihtiyacını yeterli güneş maruziyeti olduğu takdirde deriden fotokimyasal yolla sentezleyerek sağlar. Bu yüzden D vitamini gerçek bir vitamin değil bir prohormondur. D vitamini kalsiyum (Ca) ve fosforun (P) kan düzeylerinin düzenlenmesinde, kemik döngüsünün uygun biçimde devamının sağlanmasında gereklidir⁽¹⁷⁾.

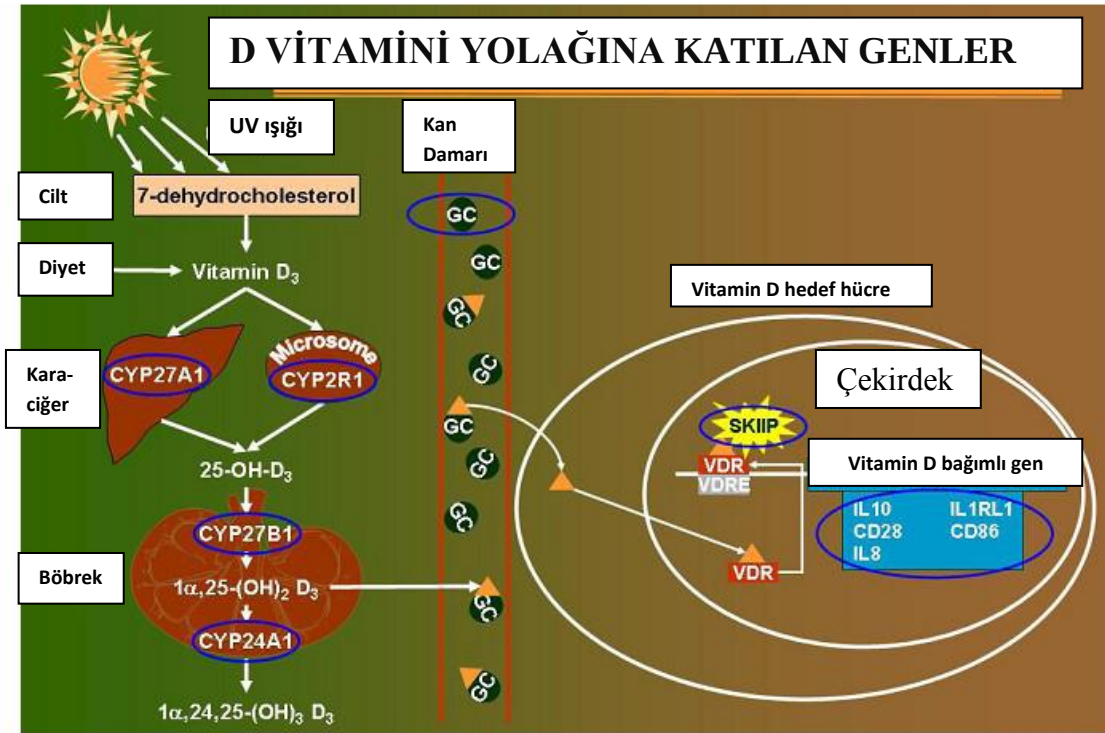
Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Grubunun (NHANES) verilerine göre Amerika Birleşik Devletlerinde çocukların % 61 'inde vitamin D yetersizliği mevcuttur⁽¹⁸⁾. On üçüncü vitamin D çalışma raporuna göre Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'nın yaklaşık yarısında ve geri kalan dünyanın üçte ikisinde vitamin D eksikliği vardır⁽¹⁹⁾. Bu veriler vitamin D eksikliğinin giderek artan önemini ortaya koymaktadır. Yeni bilgilere göre insan vücudundaki tüm dokularda vitamin D reseptörü bulunmaktadır ve birden fazla etkiye sahip bu hormona olan ilgi giderek artmaktadır⁽²⁰⁾.

2.1.1. Vitamin D Metabolizması

İnsanlarda vitamin D'nin iki şekli bulunur. Bunlar vitamin D₂ (ergokalsiferol) ve vitamin D₃'tür (kolekalsiferol). Vitamin D₃ deride güneş ışınları ile 7-dehidrokolesterol'den elde edilir. 290-315 dalga boyundaki ultraviyole B güneş ışınları ile 7-dehidrokolesterol önce previtamin D₃'e dönüştürülür. Daha sonra izomerizasyon ile previtamin D₃'ten vitamin D₃ oluşur. Vitamin D₃ dışarıdan diyetle özellikle yağlı balıklarla da alınır. Özellikle ringa balığı ve uskumru vitamin D₃ açısından zengindir. Vitamin D₂ ise bitkilerin güneş ışınları ile karşılaşması sonucu oluşur⁽¹⁾. Güneş ışınları ile oluşan vitamin D₃ gereksiniminin % 90-95'ini karşılar. Deriden sentez edilen ve besinlerle alınan D₃ ve D₂ vitaminleri karaciğerde 25-hidroksi vitamin D₃ [25(OH)D₃] ve 25-hidroksi vitamin D₂'ye [25(OH)D₂] dönüştürülür. 25(OH)D (kalsitriol) hem 25(OH)D₃ ve 25(OH)D₂'yi tanımlamak için kullanılır. Karaciğerde sentez edilen 25(OH)D vitamini D vitamini bağlayan proteine (DBP) bağlanarak böbrek dokusuna taşınır. DBP-25(OH)D vitamin kompleksi renal tübül hücrelerine girer ve burada

serbest kalan 25(OH)D vitamini mitokondride sitokrom P450 enzim sistemi birlikteliğinde 1- α -hidroksilaz enzimi ile aktif D vitamini olan 1,25(OH)₂D'ye dönüştürülür. Eğer 1,25(OH)₂D yeterli ise 25(OH)D'nin bir kısmı 24,25(OH)D'ye dönüştürülür. Bu daha az aktiftir ve katabolize edilir. D vitamini bağlayan protein 25(OH)D, 1,25(OH)₂D ve 24,25(OH)D metabolitlerine yüksek afinite ile bağlanır ve aminoasit yapısı olarak albümine benzerdir⁽¹⁻²¹⁾.

Hücrelere taşınan aktif 1,25(OH)₂D hücre içerisinde iki yolak ile işlevsellik kazanır. Bunlar “genomik” ve “nongenomik” yolak olarak adlandırılır. Genomik yolakta DBP'lerle dokulara taşınan 1,25(OH)₂D hücre içine girerek vitamin D reseptörü (VDR) ile kompleks yapar. Bu kompleks retinoik asit X-reseptörünü de yanına alarak üçlü kompleks halinde belirli DNA bölgelerine bağlanır. Üçlü kompleks bazı genlerin (osteokalsin, kalsiyum bağlayan protein, 24-hidroksilaz) transkripte olmasına neden olurken bazı genlerin ise (enflamatuvar genler, IL-2, IL-12) transkripsiyonunu azaltır. Non-genomik yolakta ise D vitamini plazma membranındaki VDR reseptörlerine bağlanarak sitoplazma içerisinde ikincil mesaj yolaklarını aktive eder. Bu yolak sonucunda hücre membranındaki kalsiyum kanalları aktive edilir. Non-genomik yolak daha çok pankreas beta hücrelerinde, düz kas hücrelerinde, kalp kası hücrelerinde, bağırsak hücrelerinde ve monositlerde aktiftir. Bu yolağın psöriazis, tip I diyabet, romatoid artrit, multipl skleroz, crohn hastalığı, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve bazı sık görülen kanserlerin gelişimi ile ilgili olduğu ileri sürülmektedir⁽¹⁻²¹⁾. Vitamin D yolağı şekil 1'de gösterilmektedir⁽¹⁻²¹⁾.



Şekil 1. Vitamin D yolağı (21)

2.1.2. Vitamin D Eksikliği Nedenleri

Her ne kadar kalıtsal veya sekonder vitamin D metabolizma bozukluklarına bağlı vitamin D eksikliği görülse de D vitaminin yetersiz sentezi ve besinlerle yetersiz alımı ülkemizde en sık görülen nedendir⁽²²⁾.

Tablo 1. Vitamin D Eksikliği Nedenleri (22)

1. D Vitamininin yetersiz sentezi ya da yetersiz alımı

Yetersiz güneş ışını

Alınan yiyeceklerin D vitamini içeriklerinin düşük olması

Gebelikte kötü beslenme

Koyu cilt rengi

2. Yağda eriyen vitaminlerin düşük emilimi

Kolestatik karaciğer hastalıkları

Pankreatik yetmezlik

Biliyer obstrüksiyon

Çöliak hastalığı

Kısa bağırsak sendromu

Tablo 1. Vitamin D Eksikliği Nedenleri (22) (devamı)

3. D Vitamini metabolizması bozuklukları

Sitokrom P-450 enziminin indüksiyonu (fenitoin, fenobarbital, rifampin)
Bozuk 25(OH)D vitamini yapımı
Diffüz karaciğer hastalığı
Düşük 1,25(OH)₂D vitamini sentezi
İlerlemiş renal hastalıklar
Hereditör renal alfa-1 hidroksilaz eksikliği (D vitaminine bağımlı raşitizm tip 1)
1,25(OH)₂D vitaminine son organ direnci (D vitaminine bağımlı raşitizm tip 2)

2.1.3. Ciltte Vitamin D Sentezini Etkileyen Durumlar

Deriye penetre olan solar ultraviyole B (UVB) fotonlarının sayısını etkileyen faktörler veya derideki 7-dehidrokolesterolün miktarındaki değişiklikler vitamin D'nin ciltteki üretimini etkiler⁽²³⁾.

Pigmentasyon: Melanin güneş ışınları açısından etkin bir filtredir, 290 nm ve üzerindeki dalga boyuna sahip güneş ışınları absorbe edilerek epidermal provitamin D₃ ile UVB fotonları için yarışır. UVB fotonlarını etkin olarak emer, prokolekalsiferolün fotosentezini azaltır. Ciltteki melanin pigmentasyonu ne kadar olursa olsun cilt en fazla kendi provitamin D₃ içeriğinin % 10-20'si kadar previtamin D₃ sentezleyebilir, güneş ışığına uzun süre maruziyette bile previtamin D₃ biyolojik olarak inaktif olan iki ürüne; lumisterol ve taşisterole dönüşür. Zenciler gibi koyu renk cilde sahip, melanin pigmentasyonu fazla olan insanlarda güneş koruyucu faktör 15 (GKF) ile benzer olarak cildin D vitamini sentezleme yeteneğinde % 99 azalma olduğu tespit edilmiştir⁽¹⁷⁻²³⁻²⁴⁾.

Yaş: Yaş arttıkça ciltteki vitamin D prekürsörü olan 7-dehidrokolesterolün konsantrasyonu azalır. Bu da cildin D vitamini sentezleme kapasitesini azaltır⁽¹⁷⁻²³⁻²⁴⁾.

Güneş koruyucular: GKF içeren güneş koruyucular cilt kanseri, cilt yanıkları gibi güneşin istenmeyen etkilerini önlemekle birlikte ciltteki D vitamini sentezini de etkilemektedir. GKF 8 içeren güneş koruyucular vitamin D'nin ciltteki sentezini % 95 oranında azaltırken SGK 15 içerenler % 99 azaltır⁽¹⁷⁻²³⁻²⁴⁾.

Mevsimler ve enlem: Günün bazı saatleri, mevsim ve enlem farklılıkları ciltteki vitamin D sentezini etkiler. Bunun nedeni; güneş kışın dünyaya daha yakın olsa da, güneş ışınlarının daha oblik açıyla düşmesi ve ozon tabakasından daha fazla absorbe

edilmesidir. Oblik açıyla daha az fotonlar dünyaya ulaşır. Günün bazı saatleri, mevsim ve enlem güneşin oblik açığı etkileyen faktörlerdir. 37° üzeri enlemde, kasım-şubat ayları arasında dünyaya ulaşan UVB fotonları sayısında belirgin düşme vardır. 37° altında ve ekvatora yakın bölgelerde yıl boyunca ciltte daha fazla vitamin D sentezi vardır. Aynı şekilde sabah erken saatlerde ve öğleden sonra oblik açı nedeniyle yazın bile vitamin D üretimi azdır. Saat 10.00-15.00 arası ciltte vitamin D sentezi için yeterli UVB fotonlarının ulaştığı saatlerdir⁽²³⁾.

Giyim: Kapalı giyim tarzı UVB ışınlarının cilde ulaşmasını engelleyerek ciltteki vitamin D sentezini azaltır⁽²²⁻²³⁾.

Obezite: Vitamin D yağda çözünabilir ve vücutta depolanır. Fazla sentezlenen vitamin D vücutta yağ dokusunda depolanır ve kışın kullanılır. Obez bireylerde abdominal yağ dokusunda 4-400 ng/g vitamin D₂ ve D₃ saptanmıştır. Bu nedenle obez bireylerde vitamin D eksikliği riski daha fazladır⁽²³⁾.

Hava kirliliği: Hava kirliliği de emilebilen UVB fotonu miktarını azalttığı için ciltteki D vitamini sentezini azaltarak D vitamini eksikliğine yol açabilir⁽²⁴⁾.

2.1.4. Vitamin D Durumunun Değerlendirilmesi

Kan 25(OH)D düzeyi doku vitamin durumunu gösteren en iyi göstergedir. Bu nedenle D vitamini eksikliklerini değerlendirmede kullanılan temel parametredir. 25(OH)D₃ vitamin D'nin dolaşımdaki major formudur ve yarı ömrü yaklaşık 2-3 haftadır. Plazma 1,25(OH)₂ D düzeyi eksiklik durumlarında normal hatta yüksek olabilir, bu nedenle vitamin D durumunu değerlendirmede kullanılamaz. Ancak vitamin D eksikliği, yetersizliği, yeterli düzeyi ve toksik düzeyi belirleyecek sınır değerlerini belirlemek güçtür⁽²⁵⁻²⁶⁾.

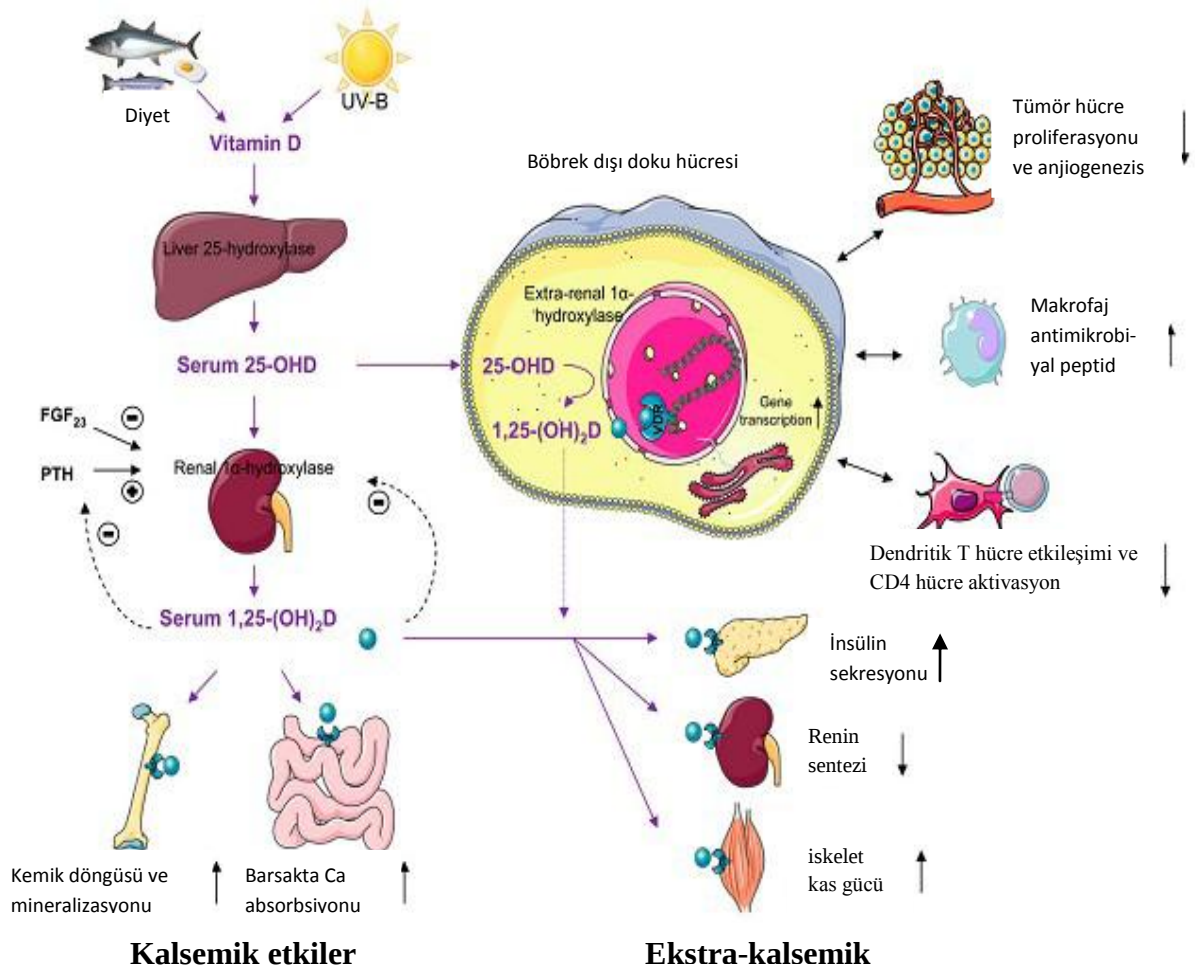
Son yıllarda yayınlanan çalışmalarda vitamin D eksikliği serum 25(OH)D₃ düzeyi 20 ng/ml ve altında olması; vitamin D yetersizliği ise serum düzeyinin 21-29 ng/ml arasında olması şeklinde tanımlanmaktadır. Parathormonu (PTH) aktive etmeyecek en düşük 25(OH)D₃ düzeyi 30 ng/ml'dir (75 nmol/l). Vitamin D için yeterli düzey >30 ng/ml (75 nmol/l) olarak kabul edilmektedir⁽²⁷⁻²⁸⁾. Tablo 2'de serum 25(OH)D₃ düzeylerine göre vitamin D durumu gösterilmektedir.

Tablo 2. Serum 25(OH)D₃ Düzeyinin Değerlendirilmesi (25-26-29)

Vitamin D durumu	Serum 25(OH)D ₃ düzeyi (ng/ml)
Vitamin D eksikliği	≤ 20
Vitamin D yetersizliği	21-29
Vitamin D yeterli	>30
Vitamin D intoksikasyonu	>150

2.1.5 Vitamin D İşlevleri

Şekil 2’de vitamin D’nin fonksiyonları kısaca özetlenmektedir.



Şekil 2. Vitamin D fonksiyonları

2.1.5.1. Vitamin D'nin Kemik Metabolizması Üzerindeki Etkileri

Vitamin D'nin kemik metabolizması üzerinde 3 temel etkisi vardır:

1. D vitamini bağırsak kalsiyum emilimini artırır. Bağırsak epitelyum hücrelerinde VDR'ye bağlanan D vitamini kalsiyum bağlayan proteinin sentezini arttırarak kalsiyumun aktif transportunu arttırır. Aktif transport yanında kalsiyum bağırsaklarda hücre kenarlarında difüzyon yoluyla emilir. Aktif transportun eşik değeri varken difüzyon sisteminin eşik değeri yoktur ve diyetle alınan kalsiyum miktarına bağlıdır. D vitamini varlığında diyetteki kalsiyumun % 30-40'ı emilirken D vitamini yetersizliğinde kalsiyumun % 10-15'i emilir. D vitamini bağırsaklardan fosfor emilimini de arttırır⁽¹⁻²¹⁾.

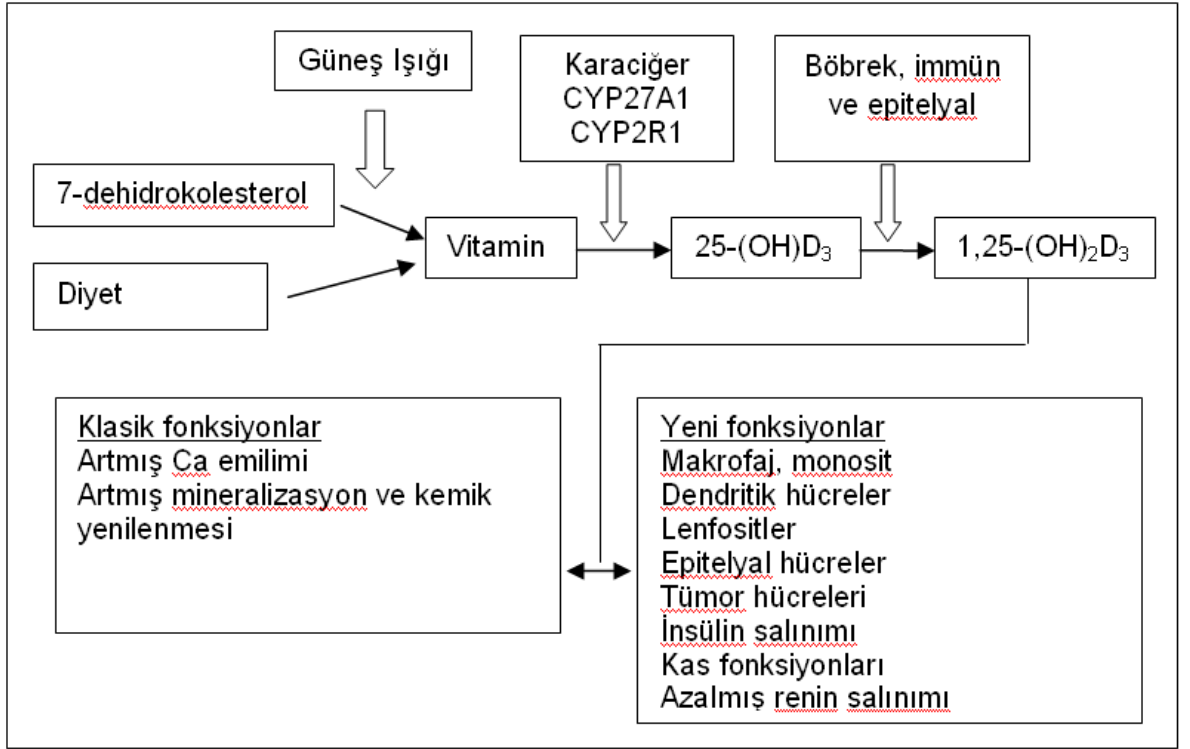
2. D vitamini kemik dokusu üzerine etki ederek kalsiyum mobilizasyonunu arttırır. Bunun için PTH ile birlikte hareket eder. Aktif D vitamini kemik dokusunda osteoblastlardaki VDR'ye bağlanarak osteoblastlarda Nükleer Faktör-kappa beta (NF- $\kappa\beta$) proteinin sentezini arttırır. Daha sonra osteoblastlar üzerindeki nükleer faktör-kappa beta ligandın reseptör aktivatorü (RANKL) proteini preosteoklastlardaki RANKL reseptörüne bağlanarak preosteoklastların olgun osteoklastlara dönüşmesini sağlar. Olgun osteoklastlar çeşitli hidrolitik enzimler salgılayarak kemik matriksinden kalsiyum mobilizasyonunu ve bunun yanında diğer minerallerin de dolaşıma salınmasını sağlarlar⁽¹⁻²¹⁾.

3. D vitamini böbreklerden de kalsiyum emilimini arttırır. Distal tübül hücrelerinden filtre edilen kalsiyumun % 1'i emilir. D vitamini PTH ile birlikte distal tübül hücrelerine etki ederek etkisini gösterir. Kalsiyum düşüklüğünde ilk aşamada D vitamini bağırsaklarda kalsiyum ve fosfor emilimini arttırır, eğer bu yeterli olmaz ise PTH kemik kalsiyumunu mobilize etmek için D vitamini sentezini arttırır. PTH ve hipofosfatemide böbreklerde 1,25(OH) D_2 sentezini arttıran önemli faktörlerdir. PTH renal proksimal ve distal tübül hücrelerinde kalsiyum emilimini arttırırken fosfor atılımını arttırır. Hipofosfatemide PTH'dan bağımsız olarak böbreklerde 1,25(OH) D_2 sentezini arttırır⁽¹⁻²¹⁾.

2.1.5.2. Vitamin D'nin Kemik Metabolizması Dışındaki Etkileri

Vücutta çoğu doku ve hücrelerin $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ bulundurmasının anlaşılmasıyla, vitamin D'nin pek çok biyolojik fonksiyonları araştırılmaya başlanmıştır. Bağırsaklar, böbrekler ve kemik dokusu vitamin D metabolizmasının yer aldığı esas organlardır. Bununla birlikte hemen her hücrede (beyin, kalp, mide, pankreas, deri, meme, gonadlar, T ve B lenfositleri, monositler vs.) VDR vardır. D vitamini hem kalsiyum metabolizması hem de iskelet dışı etkilerini VDR aracılığı ile yapar. Ayrıca $25(\text{OH})\text{D}$ 'nin böbrek dışı dokularda $1-\alpha$ hidroksilaz enzimi ile $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'ye dönüşebildiği gösterilmiştir. Tüm bu veriler D vitamininin parakrin ve otokrin düzenleyici özellikleri olduğunu göstermektedir⁽¹⁾. Ayrıca direk ya da indirek olarak $1,25(\text{OH})_2\text{D}$; hücre proliferasyonunun, diferansiyasyonunun ve apoptozisinin regülasyonunda görev alan genleri kontrol eder. Aynı zamanda adaptif immün sistemin güçlü bir immün düzenleyicisidir. Enfeksiyonlara karşı doğal immün cevabın uyarılmasında rol oynar⁽³⁰⁾.

Vitamin D'nin kanser, kardiyovasküler hastalıklar, psöriazis, multipl skleroz, tip I diyabet ve metabolik sendrom gelişimi üzerine etkileri yanında diğer bazı otoimmün hastalıkların gelişimi ile de ilgisi olabileceği ileri sürülmektedir. İmmün işlev bozukluğunun ön planda olduğu bu hastalıklar romatoid artrit, enflamatuvar bağırsak hastalığı, sistemik lupus eritematozis, osteoartrit ve periodontal hastalıklardır⁽²⁰⁻²³⁻²⁵⁾.



Şekil 3. Vitamin D fonksiyonları

Tablo 3. Vitamin D'nin Kemik Dışı Etkileri

İmmünolojik etkileri
Alerjik etkileri
Enfeksiyon hastalıkları üzerindeki etkileri
Otoimmün hastalıklar üzerindeki etkileri
Astım üzerindeki etkileri
Kanser üzerindeki etkileri
Kardiyovasküler hastalıkları üzerindeki etkileri
Diyabetes mellitus üzerine etkileri

2.1.5.2.1. Vitamin D'nin İmmünolojik Etkileri

Vitamin D'nin immün regülasyondaki önemi giderek artmaktadır. 25(OH)D'nin 1 α -hidroksilasyonu beyin, meme, kolon, prostat ve enflamasyon bölgesindeki immün sistem hücreleri gibi böbrek dışı bölgelerde de gerçekleşir. Lokal olarak sentezlenen 25(OH)D, parakrin etkiyle immün cevabı düzenler. 25(OH)D, monositler, makrofajlar,

dendritik hücreler ve aktive T ve B hücreleri gibi immün sistem hücreleri dahil çoğu hücre tipinde yer alan nükleer VDR'lere bağlanır⁽³¹⁾.

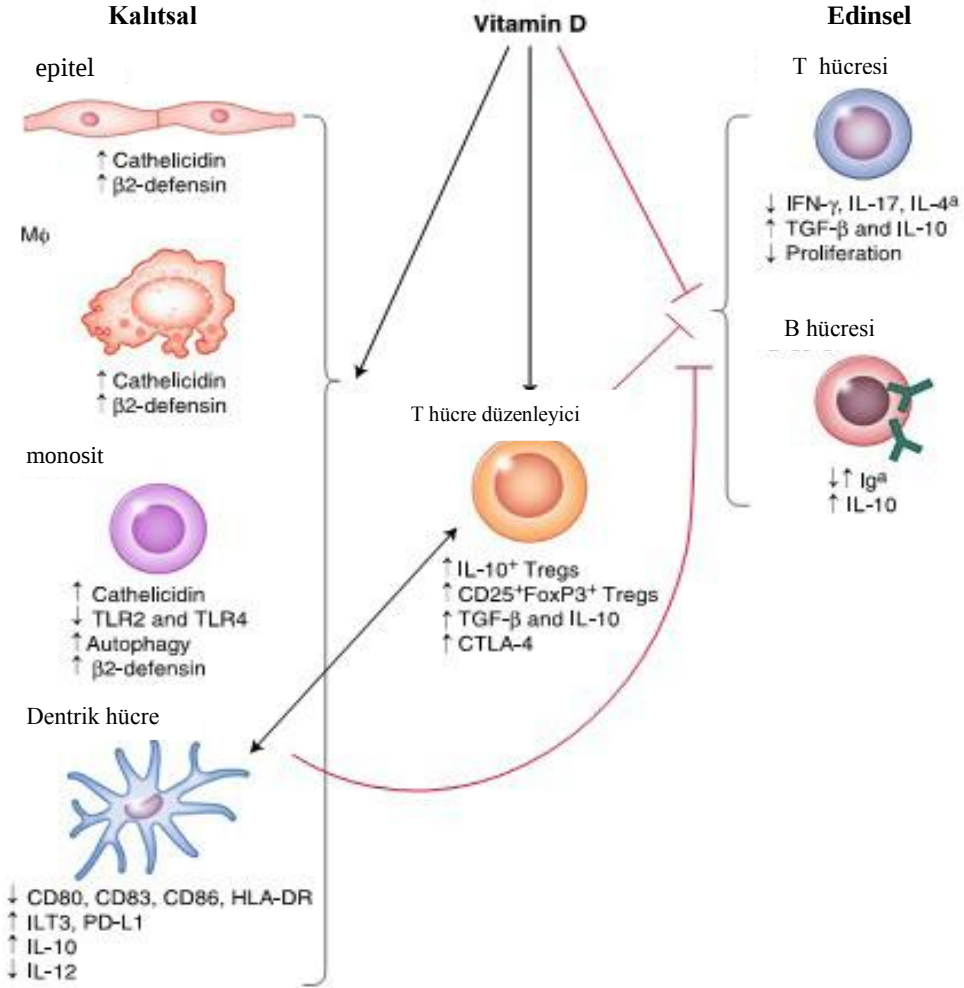
Vitamin D'nin doğal immüniteye etkisi hem antimikrobiyal fonksiyonları destekleyerek hem de enflamatuar aktiviteyi baskılayarak olur. İnsan monositlerinin kalsitriol ile tedavisi, toll-like reseptörlerden (TLR) TLR₂ ve TLR₄'ün ekspresyonunu inhibe eder. TLR erken enflamatuar immün cevabın başlamasında önemlidir. Kalsitriol ile monositlerdeki TLR ekspresyonunun azalması proenflamatuar sitokinlerden tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) üretimini azaltır. Doğal immün hücrelerin enflamatuar fonksiyonlarının inhibe edilmesinin yanı sıra vitamin D kazanılmış efektör immün cevabı da azaltır ve antimikrobiyal peptit (AMP) sentezini uyarır. İnsanlarda mevcut tek katelisin ailesinden AMP olan "İnsan katelisinin antimikrobiyal peptid-18" (hCAP-18), nötrofillerde, alveolar makrofajlarda, epitelyal hücrelerde ve keratinositlerde gösterilmiştir. hCAP-18 geni VDR bağlama bölgesi içerir. Kalsitriol insan monosit, nötrofil, keratinosit ve ayrıca solunum epitelinde hCAP-18 ekspresyonunu artırır. Vitamin D'nin AMP üretimini artırması vitamin D eksikliği ve enfeksiyonlar arası ilişkiyi açıklamaktadır⁽³²⁾.

Doğal immüniteye etkisinin yanı sıra vitamin D direk olarak efektör T lenfosit fonksiyonlarını düzenler. *In vitro* çalışmalarda, kalsitriolün T hücre proliferasyonunu, IL-2 yapımını ve Th1 sitokinlerden interferon- γ (IFN- γ) yapımını inhibe ettiği gösterilmiştir. Vitamin D'nin Th2 sitokinler olan IL-4, IL-5 ve IL-13 yapımına etkisi daha az bilinmektedir. Kalsitriolün IFN- γ üreten CD4⁺T hücrelerini azaltmasının yanı sıra IL-4, IL-5 ve IL-10 üretimini arttırdığını ve Th2 cevabı geliştirdiğini gösteren çalışmaların yanı sıra IFN- γ üreten hücreleri azalttığı gibi IL-4 üreten hücreleri de etkilemediği veya azalttığı yani Th2 cevabı arttırmadığını gösteren çalışmalar da vardır. *In vitro* çalışmalarda kalsitriolün konsantrasyonunun Th2 cevaba etkisini belirlemede önemli olabileceği, çok az veya çok fazla vitamin D'nin alerjik immün cevabı başlatabileceği ileri sürülmüştür⁽³¹⁾.

Kalsitriol varlığında dendritik hücrelerde (DH), antijen sunan moleküllerin CD1a ve major histocompatibility kompleks (MHC) class II, ve ko-stimülatör moleküller (CD40, CD80 ve CD86) yüzey ekspresyonu azalır ve tam olgunlaşamaz.

Proenflamatuar sitokin IL-12 üretimleri azalır, anti-enflamatuar sitokin IL-10 yapımları artar. Kalsitriol verilmiş DH T hücre proliferasyonunu uyaramaz. Kalsitriol verilmiş DH

sonrasında CD4+CD25- T hücreleri ile kültüre edilirse, süpresif aktivitesi olan CD4+FoxP3+Treg (regülatör T hücre) hücreler indüklenir. Bu nedenle kalsitriol verilmiş DH tolerojenik olarak tanımlanır⁽³³⁾.



Şekil 4. Vitamin D'nin immünolojik fonksiyonları

2.1.5.2.1.1. Vitamin D'nin Efektör T Lenfosit Fonksiyonlarına Etkisi

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

Çalışmaların yanı sıra IFN- γ $\ddot{u}$ reten hücreleri azalttığı gibi IL-4 $\ddot{u}$ reten hücreleri de etkilemediği veya azalttığı yani Th2 cevabı arttırmadığını gösteren çalışmalar da vardır. *İn vitro* alışmalarda kalsitriolün konsantrasyonunun Th2 cevaba etkisini belirlemede önemli olabileceği, çok az veya çok fazla vitamin D'nin alerjik immün cevabı başatabileceği ileri sürülmüştür⁽³¹⁾.

Bir diğer derlemede vitamin D'nin IFN- γ , IL-2 ve IL-5 $\ddot{u}$ retimini azalttığı, Th2 hücrelerde ise IL-4 salınımını arttırdığı savunulmuştur. D vitamininin Th1 hücreleri direk inhibe ettiği ve IL-12 $\ddot{u}$ zerinde inhibitör etki göstererek dengeyi Th2 yönünde bozduğu belirtilmiştir. Th1 hücrelerden sitokin salınımını azalttığı ve Th2 hücre IL-4 salınımını arttırdığı ve bu etkileriyle vitamin D'nin enflamasyon ve doku hasarı $\ddot{u}$ zerine etkileri açıklanmıştır⁽³²⁾.

2.1.5.2.1.2. Vitamin D'nin T Regülatör Hücre Fonksiyonlarına Etkisi

Kalsitriol varlığında dentritik hücrelerde (DH), antijen sunan moleküllerin (CD1a ve MHC class II, ve ko-stimulatr moleküller CD40, CD80 ve CD86) yüzey ekspresyonu azalır ve tam olgunlaşamaz. Pro-enflamatuar sitokin IL-12 $\ddot{u}$ retimleri azalır, anti-enflamatuar sitokin IL-10 yapımları artar. Kalsitriol verilmiş DH T hücre proliferasyonunu uyaramaz. Kalsitriol verilmiş DH sonrasında CD4+CD25- T hücreleri ile kültüre edilse süpresif aktivitesi olan CD4+FoxP3+Treg hücreler indüklenir. Bu nedenle kalsitriol verilmiş DH tolerojenik olarak tanımlanır. Kalsitriol aynı zamanda CD4+T hücrelerine direkt etki ederek IL-10 sekrete eden CD4+ Treg hücre popülasyonunu arttırır⁽³¹⁾.

2.1.5.2.2. Vitamin D'nin Enfeksiyon Hastalıkları $\ddot{U}$ zerine Etkileri

Vitamin D yetersizliği ve eksikliği pek çok hastalıkla ilişkili bulunmuştur. Çocuklarda enfeksiyonlar tüm dünyada en sık morbitide ve mortalite nedenidir. Pek çok epidemiyolojik çalışmada, yetersiz vitamin D düzeyi ile çocuklarda solunum yolu enfeksiyonları ve/veya hastanede yatma arasında ilişki gösterilmiştir. Najada ve ark. solunum yolu hastalığı nedeniyle hastanede yatan infantlarda nutrisyonel rikets insidansını yüksek bulmuştur⁽³⁴⁾. Wayse ve ark. da Hindistan'da bir özel hastaneye başvuran non-raşitik çocuklarda akut alt solunum yolu enfeksiyonlarını (ASYE) araştırmış, subklinik vitamin D eksikliğinin ve hayatın ilk 4 ayında sadece anne sütü ile beslenmemenin ağır ASYE için risk faktörü olduğunu bulmuşlardır⁽³⁵⁾. Karatekin ve

ark. yenidoğanlarda akut ASYE ve non-raşitik vitamin D eksikliğini araştırmış ve akut ASYE olan yenidoğanların serum 25(OH)D düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu bulmuşlardır⁽³⁶⁾.

Vitamin D ve solunum yolu enfeksiyonları arası ilişkiyi gösteren pek çok epidemiyolojik çalışmalar vardır. Ancak astmatik bireylerde veriler azdır. NHANES verilerine göre serum 25(OH)D düzeyleri <25 nmol/L olanlarda üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) sıklığı astımlılarda astımı olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur⁽³⁷⁾.

Vitamin D yetersizliği ve enfeksiyöz hastalıklara yatkınlık arasındaki ilişkinin en tipik örneği tüberkülozdur (TB). Son 20 yılda yayınlanmış çalışmalarda serum 25(OH)D düzeylerinde düşüklük ile TB enfeksiyonuna yatkınlık ve hastalığın ağırlığı arasında kuvvetli ilişki gösterilmiştir. Yakın zamanda, Londra’da yaşayan Hint popülasyonunda yapılan bir çalışmada aktif TB olanlarda vitamin D eksikliği, kontrol grubu olarak seçilen enfekte olmayan ev içi temaslılardan daha sık bulunmuştur⁽⁷⁾. Son yıllarda VDR, DBP genetik polimorfizmi ile TB’ya yatkınlık araştırılmaktadır⁽³⁸⁾. Yapılan bir çalışmada, TB hastalarına 6 haftalık standart TB tedavisine ek olarak vitamin D veya plasebo verilmiş, vitamin D tedavisi alan grupta, balgam ve radyolojik düzelme (%100) plasebo grubuna göre (% 76,7) daha yüksek oranda tespit edilmiştir⁽³⁹⁾. Virulent *M.tuberculosis* enfekte insan makrofajlarında yapılan bir çalışmada, 1,25(OH)₂D eklenmesi ile yaşayan basil sayısında azalma tespit edilmiştir⁽⁴⁰⁾.

İmmün sistem, Toll-like reseptörler (TLRs) ile *M. Tuberculosis* gibi birçok patojeni, patojen–ilişkili moleküler paternlerle (PAMPs) tespit edebilmektedir. *M.Tuberculosis* tarafından sunulan PAMPs’lar makrofajların TLR2/1 dimerleri ile ilişkiye girer ve bu da hem CYP27b1 hem de VDR up-regülasyonu ile sonuçlanır⁽⁴¹⁻⁴²⁾. IL 15’in 25(OH)D’nin 1,25(OH)₂D’ye dönüşümünü, VDR aktivasyonunu ve katelisidin indüksiyonunu sağlayan CYP27b1 indüksiyonundan sorumlu olduğu gösterilmiştir⁽⁴³⁾. Katelisidin geni (LL-37) anti-mikrobiyal geni kodlamaktadır. Bu da insanlarda vitamin D cevap elementi içermektedir. Böylece vitamin D bağlanması LL-37 ilişkili *M.Tuberculosis* öldürülmesini sağlamaktadır⁽⁸⁾. Katelisidin geninin solunum epitelyum hücrelerinde eksprese edildiği ve vitamin D kaynaklı katelisidin bronşiyal epitelyum hücreleri gibi birçok hücre serisinde bulunduğu gösterilmiştir⁽⁹⁾.

Viral enfeksiyonların insidansı, özellikle çocukluk yaş grubunda, subkutan vitamin D sentezinin doğal olarak yetersiz olduğu kış aylarında tipik olarak artmaktadır. Erişkinlerin aksine yetersiz vitamin D depoları olan çocuklarda enfeksiyonlar daha sıklıkla viral kaynaklıdır. Geçmişte yapılmış pek çok çalışmada yeterli vitamin D düzeyinin üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarından koruyucu rolü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalardaki anahtar nokta, enfeksiyonlara yatkınlığın nutrisyonel riketsin belirgin bulguları ortaya çıkmadan başlamasıdır. Özellikle hastaneye yatışı gerektiren enfeksiyon riski, nutrisyonel riketsin bulgularının ortaya çıktığı ağır vitamin D eksikliğini değil vitamin D yetersizliği durumunu yansıtır. Çoğu toplumda yetersiz vitamin D konsantrasyonu klinik olarak çocukları daha ağır etkilemekte ve sıklıkla rikets ve osteomalazi bulguları ortaya çıkmadan olmaktadır⁽³⁴⁾.

VDR gen polimorfizmi ile ilgili çalışmalar, vitamin D ve diğer enfeksiyöz hastalıklar arası ilişkiyi desteklemektedir. Janssen ve ark. RSV bronşiyolitine genetik yatkınlık ile VDR ve doğal immün fonksiyonlarla ilgili genlerde bazı tek nükleotid polimorfizmleri (SNPs) arasında önemli ilişkiyi göstermiştir⁽⁴⁴⁾. Roth ve ark. hastaneye yatan Kanadalı çocuklarda vitamin D konsantrasyonları ve akut ASYE arası ilişkiyi araştırmış, vitamin D durumunun akut ASYE için hastaneye yatma riskiyle ilişkili olmadığını saptamışlardır⁽⁴⁵⁾. Ancak Roth ve ark. bu çalışma popülasyonunda TaqI ve FokI restriksiyon endonükleazları kullanarak iki SNPs göstermişlerdir. VDR'nin ff genotipine sahip çocuklarda akut ASYE özellikle RSV bronşiyoliti gelişme riskinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. VDR'nin ff genotipi daha az aktif VDR kodlamakta ve immün hücrelerin antimikrobiyal aktivitesi ve immünmodülatör etkisi için vitamin D kullanımı azalmaktadır. Bronşiyolitin önemli bir sorun oluşturduğu dünyada, vitamin D desteği gibi basit bir tedaviyle hastalığın insidansında azalma sağlanabileceği ileri sürülmüştür⁽⁴⁶⁾.

2.1.5.2.3. Vitamin D'nin Oto-İmmün Hastalıklar Üzerine Etkisi

1,25(OH)₂D nükleer reseptöre ulaşıp aktive olması sonrasında, monositlerin makrofajlara dönüşümünde azalma olur ve bu da makrofajların T lenfositlerine antijen sunumunu azaltır. Aynı zamanda hem B lenfositlerinden immunglobulin sentezi hem de antijen sunan dentritik hücrelerinin maturasyonu baskılanır. Böylece gecikmiş sensitivite reaksiyonları 1,25(OH)₂D tarafından inhibe edilir. Vitamin D reseptörünün aktivasyonu, aktive olmuş lenfositlerin üzerinde anti-proliferatif etkiye neden olur ve

doğal öldürücü lenfositlerin oluşumunu ve fonksiyonlarını baskılar⁽¹²⁻¹³⁾. Vitamin D eksikliğinde ise enflamatuar sürecin reaktivasyonu olduğundan, oto-immün hastalıklar için risk artmış olur. 1,25(OH)₂D ile Th1 ilişkili enflamatuar cevabın baskılanması, D vitaminin, Th1 ilişkili oto-immün hastalıkları önlemesindeki ana mekanizmayı oluşturmaktadır⁽¹⁴⁾. Vitamin D eksikliği ile ilişkili oto-immün hastalıklar multipl skleroz, romatoid artrit, crohn hastalığı ve tip1 diyabeti içerir. Buna ek olarak, vitamin D reseptör geninde oluşan polimorfizmler ise Hashimoto hastalığı, Graves hastalığı ve Addison hastalığı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

Pankreasın beta hücrelerinin destrüksiyonundan birçok efektör mekanizma sorumlu tutulmaktadır. Bunlar; CD8 T lenfositler ve makrofajlar üzerinden IL-12 bağımlı olarak Th1 diferansiyasyonu ve böylece proenflamatuar sitokinlerin aktivasyonu, Th1 hücre aktivasyonu ve spesifik hücrel oto-antijenler yolu ile oto-reaktif T hücre klonlarının ortaya çıkması ve böylece periferik hücrelere karşı self tolerans kaybolması, IL-12 sentezinin artması ve supresör mekanizmaların yetersizliğidir. Yapılan çalışmalarda aktif D vitamini ve analoglarının in vivo olarak IL-12 ve Th-1 egemenliğini engellediği gösterilmiştir. Yine CD4/CD25 ve fox P3 regülatör T hücre sayılarını arttırırlar ve böylece diyabetin kontrolünde fayda sağlarlar. Bir D vitamini analogu olan Ro-262198 (D vitamininden 100 misli güçlü immün süpresif aktivite ve non hiperkalsemik etki) erişkin NOD farelerde tip 1 Diyabetes Mellitus (DM)'un kontrolünde etkili olduğu ve hastalığın kliniğinde iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Bu etkiler; IL-12 süpresyonu, pankreasın Th-1 hücreleri ile infiltrasyonun inhibisyonu, pankreatik lenf nodlarında Treg hücrelerinin artması immünolojik sürecin baskılanmasına ve böylece NOD farelerde tip 1 DM'nin klinik olarak başlamasının gecikmesine bağlı olarak gerçekleşmektedir. Bu süreçte CD4/CD25 Treg hücreleri, Th2'ye diferansiyasyondan daha önemli bulunmuştur. Yine aktif D vitamini veya analoglarının pro-apoptotik etkileri nedeni ile dendritik hücreler ve T hücreleri üzerinden immün toleransın uzamasını sağlayarak diyabetin ortaya çıkışının gecikmesine neden olmaktadır. Kısa süreli aktif D vitamini veya analog uygulanan pre-diyabetik erişkin NOD farelerde tip 1 DM gelişiminin yavaşladığı gösterilmiştir⁽⁴⁷⁾. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda kuzey de yaşayanlarda güneyde yaşayanlara göre D vitamini eksikliğine paralel olarak tip 1 DM insidansının yüksek olduğu gösterilmiştir⁽⁴⁸⁻⁴⁹⁾. Hypponen ve arkadaşları 10.366 bebeği yaklaşık 30 yıl sonra tip 1

DM bakımından değerlendiren çalışmalarında; 9124 (%88) bebekte düzenli olarak bir yaşına kadar D vitamini verildiği, bu vakaların 8582'sinin (%94) önerilen oranda (>2000 U/gün) D vitamini aldığı ve bu bebeklerin ileride tip 1 DM gelişmesinin %80 oranında azaldığını bildirmişlerdir. Bu durum D vitamininin tip 1 DM gelişiminde rolü olduğuna işaret etmektedir⁽⁵⁰⁾.

Multipl sklerozlu hastalarda D vitamini desteği proenflamatuvar sitokinleri azaltırken antienflamatuvar sitokin salınımını arttırmaktadır. Altı ay süre ile günde 1000 ünite D vitamini desteği yapılan multipl sklerozlu olgularda serum 25(OH)D ile anti-enflamatuvar sitokinler (TNFbeta-1, IL-13) düzeylerinde artma saptamıştır. Multipl skleroz prevalansının düşük olduğu güneş gören coğrafyada yaşayanlarda yapılan çalışmalarda multipl sklerozdan korunmak için gerekli optimal serum D vitamini düzeyinin 100 nmol/L (40 ng/ml)'nin üzerinde olması gerektiği bildirilmektedir. Bu serum düzeyine ulaşılabilmesi için güneş ışığından yoksun bir kişinin günde 100 mikrogram D vitamini desteği alması gerekmektedir⁽⁷⁻⁴⁷⁻⁵¹⁻⁵²⁾.

2.1.5.2.4. Vitamin D ve Alerji İlişkisi

Riketsi önlemek için yenidoğanlara vitamin D verilmesi modern tıbbın başarılarından biridir. Riketsin yoğun olarak görüldüğü dönemlerde alerjik hastalıkların prevalansı oldukça düşüktü. Vitamin D takviyesiyle birlikte rikets giderek azalırken, alerjik hastalıkların prevalansında artış saptandı. Aynı dönemlerde yaşam koşullarında gözlenen çok önemli değişiklikler de başladı. Bu veriler Vitamin D ve alerji arasında ilişki var mı sorusunu gündeme getirdi⁽⁵³⁾.

Vitamin D, astım ve alerji ilişkisi hakkında iki hipotez öne sürüldü. Wjst ve Dold tarafından öne sürülen hipotezde dünyada görülen alerjik hastalıkların artışından vitamin D verilmesinin sorumlu olduğu, bunu da vitamin D'nin Th2 yanıtını öne çıkartarak yaptığını ileri sürdüler⁽¹⁵⁾. Litonjua ve Weiss ise alerjik hastalıklarda görülen artışın, batılı ülkelerde vitamin D eksikliğinin yaygın olması ile ilişkili olduğunu bundan sorumlu mekanizmanın ise vitamin D'nin Treg hücreleri üzerine olan etkisi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür⁽¹⁶⁾.

Vitamin D ve alerjik hastalıklar konusunda yapılan çalışmalarda sonuçlar tartışmalıdır. Her iki hipotezi de destekleyen sonuçlar vardır. Finlandiya Doğum Kohort çalışmasında ilk bir yaşta (≥ 2000 IU/gün) vitamin D kullanımının 31 yaşında alerjik rinit ve atopide artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada annenin ve çocukların

ilk bir yaşta ve daha sonraki dönemde serum Vitamin D düzeyleri belirsizdir⁽⁵⁴⁾. İngiltere Doğum Kohort çalışmasında maternal Vitamin D düzeyi > 30 ng/mL'nin üzerinde olan annelerin çocuklarında dokuzuncu ayda egzama, dokuzuncu yaşta astım tanısında artış saptanmıştır. Ancak bu çalışmada çocukların Vitamin D alıp almadığı ve Vitamin D düzeyleri hakkında bilgi yoktur⁽⁵⁵⁾. Camargo ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada anneleri yüksek Vitamin D alan çocuklarda üç yaşta yineleyen wheezing sıklığı daha düşük saptanmıştır⁽⁵⁶⁾. Bu sonuçlar alerji patogeneğinde optimal vitamin D düzeyleri için zamanlama, süre ve dozun önemli rol oynayabileceğini desteklemektedir.

Vitamin D'nin alerjinin en önemli acil konularından biri olan anafilakside de nedensel rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Amerika Birleşik Devletleri'nin kuzey tarafında güney tarafına göre Epipen kullanma oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar bu durumun yüksek enlem bölgesinde yaşayanların güneş ışığına maruziyeti azaltılabileceğini ve bununla vitamin D düzeyini düşürdüğünü ileri sürmüşlerdir. Aynı çalışmada güneş ışığına yoğun temas ile ilişkili olan melanoma insidansında da epipen kullanımı ile ters orantılı olarak bulunmuştur⁽⁵⁷⁾. Bu da güneş ışığı ile temasın az olduğunu dolayısı ile vitamin D düzeyinin düşük olduğunu desteklediği öne sürülmüştür.

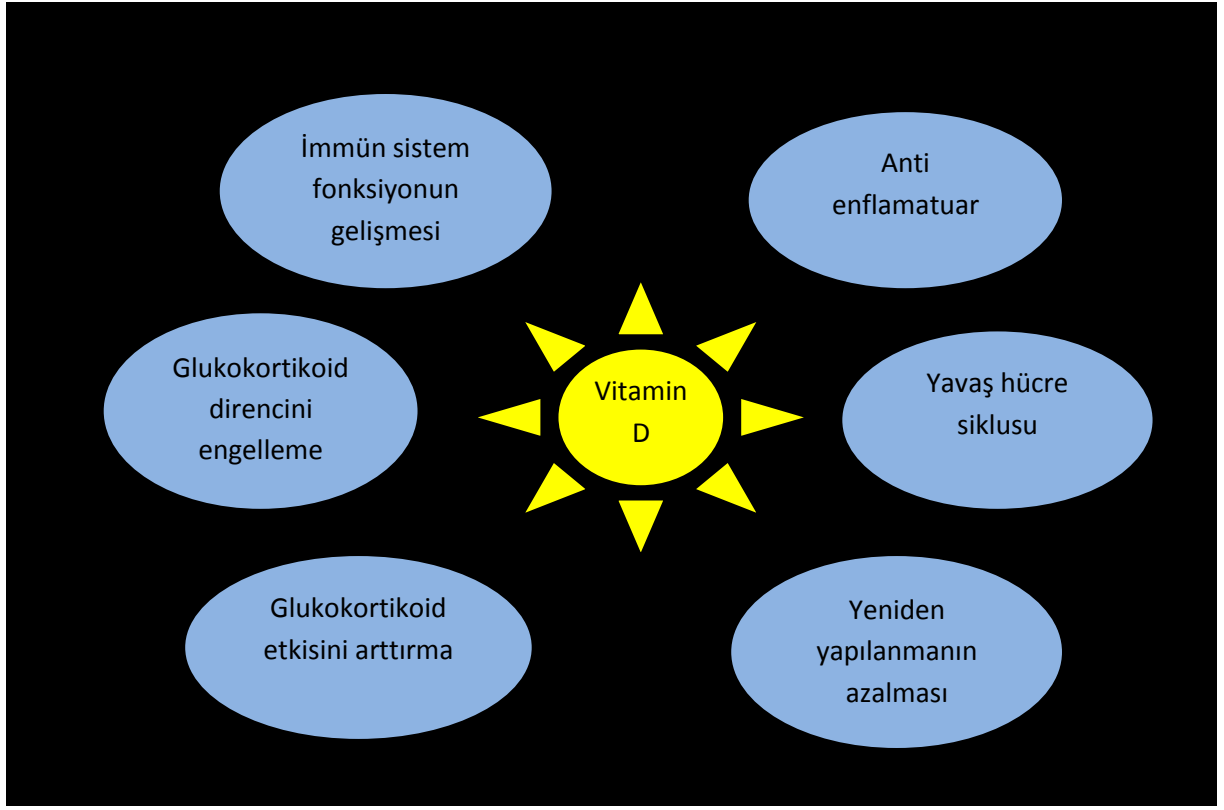
Son yıllarda diğer alerjik hastalıklarda olduğu gibi, artış gösteren gıda alerjisinde de vitamin D eksikliğinin ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Vitamin D eksikliğinin immüntoleransı baskılayarak, enfeksiyonlara yatkınlığı artırarak ve gastrointestinal yolda antijenik maruziyetin en yüksek olduğu mukozal yüzeyde mikrobiyal yapıyı değiştirerek etkili olabileceği öne sürülmektedir⁽⁵⁸⁾.

Atopik dermatitli hastalarda Th2 yanıt ön plandadır, bu durum antimikrobiyal peptidlerin(AMP) uygun salınımını engeller. Atopik dermatitli(AD) hastalarda AMP'lerin düşük olması bakteriyel ve viral enfeksiyonlara cildin duyarlılığını artırır. Oral vitamin D katkısının düzeylerini artırarak etkili olabilir⁽⁵⁹⁾. Hata ve arkadaşları 14 AD, 14 normal kontrole 4000 U/günlük vitamin D₃ vermişler ve katkısının düzeylerinde AD'lilerde altı kat artış saptamışlardır. Ayrıca, keratinositler 25(OH)D'yi aktif form olan 1,25(OH)₂D'ye çevirme kapasitesine sahiptir. Keratinositlerde yer alan CYP27b1 enzimi işlemi yapar. Bu enzim yaralanma ve enfeksiyonlarda artar. Yeterli

substrat varlığında keratinositler lokal 1,25(OH)₂ vitamin D yaparak katherlisidin düzeyini artırmaktadır⁽⁶⁰⁾.

2.1.5.2.5. Vitamin D ve Astım İlişkisi

Vitamin D ile astım arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda araştırma vardır. Vitamin D-astım hipotezini araştıran deneysel modellerde eozinofilik enflamasyon oluşturulan murinlere vitamin D'nin eklenmesinin eozinofil göçünü ve IL-5 düzeyini azalttığı gösterilmiştir⁽⁶¹⁾. Searing ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada astımlı hastaların %47'sinde serum vitamin D düzeyi yetersiz saptanmış, vitamin D düzeyi ile kullanılan total steroid dozu ve IgE arasında ters yönde ilişki olduğu, FEV1 ve FEV1/FVC arasında ise pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Hastaların periferik kan hücrelerinden hazırlanan kültür ortamına deksametazon (10 veya 100 nmol/L) ve 1,25 (OH)₂D (10nmol/L) eklenmesiyle mitojen aktive protein kinaz fosfataz 1 (MAPK-1) ve IL-10 mRNA'da tek deksametazon verilmesine göre daha belirgin artış saptanmıştır. Vitamin D ve deksametazonun birlikte uygulanması ile T hücre popülasyonunda önemli oranda doza bağlı süpresyon gözlenmiştir⁽⁶²⁾. Hypponen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise IgE düzeyi ile vitamin D arasında lineer olmayan bir ilişki saptanmıştır. Ig E düzeyleri çok düşük olanlarda ve yüksek olanlarda vitamin D düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır⁽⁶³⁾. Bu çalışmada vitamin D düzeyinin eşik etkisinden söz edilmiştir. Kostarika'lı astımlı çocuklarda yapılan bir başka çalışmada astımlı hastalarda vitamin D düzeyi %28 oranında yetersiz saptanmış, vitamin D'de görülen her log10'luk artış ile hastaneye başvuru oranı, anti-enflamatuar ilaç kullanım arasında negatif yönde bir ilişki saptanmıştır⁽⁶⁴⁾. Sutherland ve arkadaşları erişkin hastalarda yaptıkları çalışmada serum vitamin D düzeyleri yüksek olan astımlılarda akciğer fonksiyonları daha iyi saptanmış, vitamin D düzeyleri düşük olan hastalarda hava yolu duyarlılığında artış saptanmıştır. Ayrıca, deksametazonla indüklenen MAPK'nin inaktivatörü olan MAPK-1 fosfataz (MKP-1) ekspresyonunun vitamin D düzeyi ile korelasyon gösterdiği, IL-10 ekspresyonunda önemli bir farklılık olmadığı saptanmıştır⁽⁴⁾.



Şekil 5.Vitamin D'nin Astım Patogenezindeki Rolü (2)

Ginde ve arkadaşları Vitamin D yetersizliğine astım arasında orta düzeyde bir ilişki olduğunu ve bunun da hayatın erken döneminde geçirilen solunum yolu enfeksiyonlarında artış yoluyla olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Vitamin D'nin solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkisini destekleyen çalışmalar vardır. NHANES'in verilerinde vitamin D düzeyi düşük olanlarda üst solunum yolu enfeksiyonları daha sık olarak saptanmış, astımlılar da ise bu ilişki daha belirgin bulunmuştur⁽⁶⁵⁾. CoAst (Childhood Origins of Asthma) çalışmasında infant dönemde rinovirus ilişkili wheezing gelişen bebeklerde altıncı yaşta astım gelişimi yüksek bulunmuştur⁽⁶⁶⁾. CAMP (Childhood Asthma Management Program) çalışmasında 1024 orta-ağır astımlı KuzeyAmerikalı çocuk değerlendirilmiştir. Bu hastaların %35'inde Vitamin D düzeyi yetersiz saptanmış, düşük olanların dört yıllık izlem periyodunda acile başvuru sıklığının daha fazla olduğu saptanmıştır⁽⁶⁷⁾. Erken viral solunum yolu enfeksiyonları genetik olarak yatkın kişilerde astım gelişimini tetikleyebilir ve bu yolağın bir kısmı vitamin D yolu ile sağlanıyorsa astımın önlenmesi için bu yeni bir tedavi modeli oluşturacaktır. Viral solunum yolu enfeksiyonları özellikle rinovirus astım ataklarının %50-85'inden sorumludur. Astımlı

kişiler solunum yolu enfeksiyonlarının alt düzeye inmesine, uzamasına ve ağır seyretmesine daha yatkındırlar. Vitamin D'nin doğal immünitadaki rolü duyarlı kişilerde astım atakları ve enfeksiyonlara yatkınlığı açıklayabilir. Böylece vitamin D'nin solunum yolu enfeksiyonlarını azaltarak hem astımın başlamasına hem de atakları üzerine etkili olabileceği ileri sürülmektedir⁽⁶⁵⁾. Astımda kontrolün sağlanmasında da vitamin D'nin önemli rol oynayabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Xystrakis ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada steroide dirençli astımlı hastalardan alınan periferik kandan elde edilen kültür ortamında CD4+ T lenfositlerine deksametazon ve vitamin D eklenmesinin bu hücrelerden IL-10 salınımını artırdığı saptanmıştır⁽³⁾. Zhang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada steroidlerin antiinflamatuvar mekanizmalarında rol oynayan bir yolda bulunan mitojen aktive protein (MAP) aktivitesini vitamin D'nin artırdığı saptanmıştır⁽⁶⁸⁾. Yazarlar vitamin D'nin Th1-Th2 üzerinden daha çok, Treg üzerinden etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ancak farklı çalışmalardan elde edilen sonuçlarda Vitamin D'nin Th1 yanıtı baskılayarak Th2 yanıtı eğilimi artırdığı da gösterilmiştir. Çalışmalar arasındaki bu farklılık hücrelerin vitamin D'ye maruziyet zamanı ile ilişkili olabilir (prenatal-postnatal gibi). Özellikle steroide dirençli astımlı hastalarda Treg (regülatör T hücre) yolağın ve tedavi düzenlenmesinin önemi belirtilmiştir. Pulmoner sağlığın korunmasında vitamin D'nin üç temel mekanizma ile etkili olduğu düşünülmektedir. Bunlar efektör immün yanıtın kontrolü, düzenleyici immün yanıtın artırılması ve doğal immün yanıtın artırılmasıdır.

2.1.5.2.6. Vitamin D ve Wheezing İlişkisi

Fetal yaşamda genetik ve epigenetik olaylar ile gelecekte astım ve allerjik hastalıkları içeren kronik hastalıkların gelişmesinde çok önemli olduğu ayrıca prenatal ve yaşamın erken döneminde diyet yapanlarda ilginç olarak astım ve allerjik hastalıkların gelişmesini etkilediği gösterilmiştir. Gebelik boyunca birkaç besin alımı ile fetal havayolu ve/veya immünite gelişimi, çocukluk çağı astım arasında ilişki olduğunu vurgulayan çalışmalar vardır. Vitamin D akciğer gelişimi ve maturasyonu ile ilgilidir ve bu bir alveoler vitamin D parakrin sistem olduğunu desteklemektedir⁽⁶⁹⁻⁷⁰⁻⁷¹⁻⁷²⁾.

Camargo ve arkadaşlarının son zamanlardaki bir çalışmasında, doğumdan itibaren 5 yıl takip edilen bir kohord çalışmada, kordon kanı 25 OH vitamin D düzeyi ile respiratuvar enfeksiyon ve çocukluk çağı wheezing arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir⁽⁷³⁾. Epidemiyolojik veriler annenin gebelik boyunca vitamin D almasıyla

çocuklarının ilk 5 yaşına kadar rinit veya wheezing gelişmesi açısından ters bir ilişki olduğunu göstermiştir⁽⁵⁶⁻⁷³⁻⁷⁴⁻⁷⁵⁻⁷⁶⁾. Devereux ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, gebelik boyunca vitamin D eksikliği ile çocukluk çağındaki wheezing arasındaki risk, annenin sigara içimi, çinko- vitamin E-kalsiyum alımı ve çocuğun vitamin D alımından bağımsız olarak ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir⁽⁷⁵⁾.

2.2. Wheezy İnfant

Wheezing (hışıltı) alt solunum yollarında obstrüksiyon sonucu gelişen, çoğunlukla ekspiratuar bazen bifazik duyulan, ekspiryum uzunluğunun eşlik ettiği müzikal bir sestir. Alt solunum yollarının kısmi obstrüksiyonu sonucu gelişir. Her yaşta görülebilmekle birlikte; bronkospazm, mukozal ödem ve aşırı sekresyon birikimi zaten küçük olan hava yollarında rölatif olarak fazla obstrüksiyon etkisi yarattığından küçük yaşlarda daha siktir. Bu sıklık yaş ilerledikçe belirgin şekilde azalmaktadır⁽⁷⁷⁾. Çocukların en az %30'u hayatın ilk 3 yılında bir veya daha fazla sayıda hırıltılı solunum atağı geçirmektedir⁽⁷⁸⁾.

Üç kere veya daha fazla hırıltılı solunum atağı geçiren ve yapılan incelemelerle altta yatan bir hastalık bulunamayan çocuk için “wheezy infant” terimi kullanılmaktadır⁽⁷⁹⁾. Çocukluk çağında tekrarlayan veya sürekli devam eden hırıltılı solunum; çoğu zaman reaktif hava yolu hastalığı, infantil astım veya viral bronşiolite bağlıdır. Ayırıcı tanı tablo 4’te gösterilmiştir⁽⁸⁰⁾.

Tablo 4: Çocukluk Çağında Kronik Veya Rekürren Wheezing Ayırıcı Tanısı (80)
Reaktif Hava Yolu Hastalığı

- İnfantil astım
- Egzersizindüklediği astım
- Enfeksiyonla ilişkili hava yolu reaktivitesi
- Hipersensitivite reaksiyonu
- Allerjik Bronkopulmoner Aspergillozis

Konjestif Kalp Yetmezliği

- Mitral stenoz
- Sol ventrikül yetmezliği

Tablo 4: Çocukluk Çağında Kronik Veya Rekürren Wheezing Ayırıcı Tanısı (Devamı)

Dinamik havayolu kollapsı

Bronkomalazi
Trakeomalazi
Vokal kord disfonksiyonu

Aspirasyon

Yabancı cisim
GÖR
Akalazya
Trakeoözafajiyal fistül

Havayolu basısı

Vasküler ring
Anormal indominate arter
Pulmoner arter dilatasyonu
Bronşiyal, pulmoner kist
Lenf nodu (tüberküloz vb)
Tümör (timoma, karsinoid tümör vb)

Bronşiyal sekresyon artışı

Bronşit, bronşektazi
Kistik fibröz
İmmotil silia sendromu
İmmün yetmezlikler (özellikle IgA eksikliği)
Vaskülit (Churg-Strauss sendromu vb)
Lenfanjektazi
Alfa-1 antitripsin eksikliği

İntrinsik havayolu lezyonları

Endobronşiyal tümör
Endobronşiyal granülasyon dokusu
Bronşiyal, trakeal stenoz (postentübasyon sendromu vb)
Bronşiolitis obliterans
Bronkopulmoner displazi sekeli
Sarkoidoz

2.2.1. Wheezy İnfant Risk Faktörü

2.2.1.1. Viral Enfeksiyonlar

İki yaş altında hırıltı atağının en sık nedeni viral enfeksiyonlardır. Bir çalışmada akut ekspiratuar wheezing nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %88'inde viral ajan saptanmıştır⁽⁸¹⁾.

En sık etken RSV (respiratuar sinsisyal virüs) iken, parainfluenza ve adeno virüs sık rastlanan diğer etkenlerdir⁽⁸²⁻⁸³⁾. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada 12-35 ayda en sık etken RSV(%54) ve respiratuar picornavirüs (%42) iken 3 yaş üzeri en sık etken respiratuar picornavirüs (%82) olarak saptanmıştır⁽⁸¹⁾.

Enfeksiyon bronş ağacında inflamasyona yol açarak hava yollarında ödem ve mukus artışı yapar. Bronşiolitlerin %30-50'sinde rekürrens görülür. Bir çalışmada bronşiolit geçiren çocuklar 10 yıl boyunca gözlemlendiğinde; solunum yollarında fonksiyon bozukluğu, solunum hastalıklarının ve bronşial hiperreaktivitenin arttığı saptanmıştır⁽⁸⁴⁾. Viral enfeksiyona sekonder gelişen bronş reaktivitesiyle hırıltılı solunum gelişimi arasındaki ilişki gösterilmiştir⁽⁸⁵⁻⁸⁶⁾. Normal popülasyona göre bronşiolit geçiren çocuklarda astım prevelansı daha yüksektir⁽⁸⁷⁻⁸⁸⁾.

2.2.1.2. İmmünolojik Faktörler ve Atopi

Viral enfeksiyon seyri sırasında spesifik IgE oluşan hastalarda wheezing atağının tekrarlama ihtimali daha fazladır⁽⁸⁶⁾. Kendisinde atopi olan (egzema, besin alerjisi, alerjik rinit) çocuklarda wheezing gelişme olasılığının belirgin arttığı gösterilmiş.

Ailesinde atopi öyküsü olan çocuklarda hırıltılı solunum riski artmıştır. Yapılan bir çalışmada ailesinde atopi öyküsü olan çocuklarda hırıltılı solunum oranı %58 olarak saptanmıştır⁽⁸⁹⁾. Başka bir çalışmada ise ilk 3 yaşına kadar 2 veya daha fazla wheezing geçiren çocuklarda 7 yaşına kadar astım gelişme riskinin ailede atopi öyküsü varsa 4 kat arttığı; ilk 3 yaşına kadar yılda 2 veya daha fazla wheezing geçiren çocuklarda 7 yaşına kadar astım gelişme riskinin ise ailede atopi öyküsü varsa 12 kat arttığı gösterilmiştir⁽⁹⁰⁾.

2.2.1.3. Anne Sütüyle Beslenme

Çeşitli ülkelerdeki çalışmalarda anne sütü alan bebeklerde hırıltılı solunum ataklarının daha az olduğu gösterilmiştir. Diğer beslenme şekillerinde erken antijenik duyarlanma ve besin alerjisine bağlı hırıltı gelişebilir ancak anne sütüyle beslenen bebeklerde bu risk yoktur. Ayrıca anne sütünün viral enfeksiyonlara karşı sağladığı

pasif immünite hırıltılı solunum sıklığını azaltmaktadır⁽⁸²⁾. Wright ve arkadaşlarının 1200'ün üzerinde infant ile yaptığı bir çalışmada anne sütü ile beslenmenin ilk 4 ay hırıltılı hastalık riskini azalttığını göstermiştir ancak bu koruyucu etkinin 4 aydan sonra devam etmediğini saptamıştır⁽⁹¹⁾. Benzer bir çalışmada ilk 4 ayda anne sütüyle beslenme ile 6 yaşta non-atopik çocuklarda rekürren hırıltılı hastalık sayısının azaldığı gösterilmiştir⁽⁹²⁾. Anne sütüyle beslenmenin ciddi astım gelişimini azalttığı gösterilmiştir⁽⁹³⁾.

2.2.1.4. Pasif Tütün İçiciliği ve İnhalan Alerjenler

Ailesi sigara içen çocuklarda wheezing ve alt solunum yolu hastalığı riski artmaktadır⁽⁹⁴⁾. Başka bir çalışmada ise sağlam çocuklara oranla, hırıltılı çocukların pasif sigara içiciliğinin daha fazla olduğu gösterilmiştir⁽⁹⁵⁾. Nikotinin başlıca metaboliti olan kotinin sigaraya maruz kalan annelerde plasental doku, amniyotik sıvı ve fetal serumda ilk trimesterden itibaren tespit edilmiştir⁽⁹⁶⁾. Hamilelikte sigara kullanımı; hipoksi nedeniyle fetal distres, düşük doğum tartısı ve akciğer elastin içeriğinde azalmaya sebep olmaktadır⁽⁹⁷⁾. Hamilelikte sigara içimi ile, doğum sonrası bebeğin yanında içilmese bile ilk 2 yaşta rekürren wheezing riski artmaktadır. Bu etki özellikle 2. trimesterde sigara içiminde daha belirgin olmaktadır⁽⁹⁸⁾.

Ev tozu akarları ve polenler gibi inhalan alerjenlere süt çocukluğunda yoğun temas atopik duyarlanma ve astım için risk faktörüdür⁽⁹⁹⁾. Ev içi alerjenlere temas ile astım gelişimi arasındaki ilişki uzun zamandır gösterilmesine rağmen alerjenlerle kritik karşılaşmanın zamanlaması net olarak bilinmemektedir⁽¹⁰⁰⁾.

Şehirlerde yaşayanlarda, kırsal bölgelerde yaşayanlara göre atopi, astım ve wheezing gelişme riski artmaktadır⁽¹⁰¹⁻¹⁰²⁻¹⁰³⁾.

2.2.1.5. Diğer Risk Faktörleri

Prematürelerde ve düşük doğum ağırlığı olan bebeklerde hırıltılı solunum daha sıktır. Bu bebeklerde akciğer gelişim bozukluğu ve bronş hiperreaktivitesi olduğu düşünülmektedir⁽¹⁰⁴⁾. Mekanik ventilatör tedavisi alan ve bronkopulmoner displazi gelişen hastalarda wheezing riski çok artmıştır⁽⁸²⁾.

Prevelans çalışmalarında hırıltı semptomunun adölesan döneme kadar erkek çocuklarda daha sık olduğu gösterilmiştir⁽¹⁰⁵⁾.

Kardeşlerle temas veya kreşe gitme ile enfeksiyon riski artar ve bu da erken wheezing riskini arttırırken, tekrarlayan geç başlangıçlı wheezing riskini azaltır⁽¹⁰⁶⁾. Kreşe giden çocuklarda ilk 2 yaşta viral enfeksiyon ve viral enfeksiyon ilişkili wheezing riski artar, fakat annede astım öyküsü yoksa 6 yaşına geldiğinde astım gelişme oranının daha düşük olduğu gözlenmiştir⁽¹⁰⁷⁾. Ayrıca kreşe giden veya kardeşle teması olan çocuklarda viral enfeksiyonun wheezinge sebep olma ihtimali artmıştır. Nedeni tam bilinmese de bu çocuklarda daha fazla miktarda virüse maruz kalmanın etkili olabileceği düşünülmektedir⁽¹⁰⁸⁾. İnfant dönemde sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda ilerleyen yaşlarda astım ve alerji gelişme riski daha azdır. Bu etkinin viral enfeksiyonlarla T helper 1 (Th1) yönünde stimülasyon ve interferon-gama cevabında değişiklik olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir⁽¹⁰⁸⁾.

Evcil hayvanlarla küçük yaşlarda temasın hırıltı ve astım için risk faktörü olduğu gösterilmiştir⁽¹⁰⁹⁾.

2.2.2. Wheezing Fenotipleri

Çocuklarda wheezing farklı yaşlarda başlayıp, bazı çocuklarda yaşla beraber geçerken, bir kısmında persistan seyretmektedir. Wheezing gelişim yaşıyla oluşum mekanizması ve persistansı yakın ilişkili olduğundan literatürde wheezing 3 grupta incelenmektedir:⁽¹¹⁰⁾

- 1. Geçici Wheezing:** Wheezing ilk 3 yaşta gelişir ve 3 yaşından sonra azalarak kaybolur.
- 2. Persistan Wheezing:** İlk 3 yaşta wheezing gelişir ve 3 yaş sonrası da devam eder ve büyük çoğunlukla ilerde astım tanısı alır.
- 3. Geç Başlangıçlı Wheezing:** İlk 3 yaşta wheezing yokken 3-6 yaş arasında başlar.

Bu 3 fenotipin oluşumunda hem virüsler hem de çocuğa ait faktörler rol oynar. Virüs spesifik IgE oluşumu (örneğin RSV ve parainfluenza virüsa karşı),⁽¹¹¹⁻¹¹²⁾ çeşitli viral peptidlere karşı oluşan sitokin cevabının tipi⁽¹¹³⁾ ve virüsün cinsi virüslere ait faktörleri oluşturur. Çocuğa ait faktörler geçici wheezingte doğumdaki düşük akciğer kapasitesiyken;⁽¹¹⁴⁾ persistan wheezingte pasif sigara içiciliği, annede astım öyküsü ve 9-12 aylarda saptanan serum IgE yüksekliğidir⁽¹¹⁵⁻¹¹⁶⁾. Altı yaşta alerjik sensitizasyon prevalansı hem persistanda hem de geç başlangıçlı wheezingte artmışken 9. ayda serum

IgE yüksekliđi sadece persistan wheezing grubunda armıřtır⁽¹¹⁰⁾. Bu farklılık; iki fenotip oluřumunda genetik ve çevresel etkileřimin deđiřen oranlarda etkili olduđunu dūřündürmektedir.

Wheezing fenotipleri ayrıca atopi durumuna göre de farklı bir biçimde sınıflandırılmaktadır⁽¹¹⁷⁾.

1. Nonatopik wheezing: Tüm yaşlarda atopi saptanmaz.

2. Erken çocukluk çağı atopik wheezing: 4 yaş öncesi atopi olup 10 yaşta atopi kaybolur.

3.Geç çocukluk çağı atopik wheezing: 4 yaşta atopi saptanmazken 10 yaşta atopi mevcuttur.

4.Kronik çocukluk çağı atopik wheezing: 4 ve 10 yaşta atopi mevcuttur.

Erken geçici wheezingin önemli bölümü nonatopiktir. Yapılan bir çalışmada 10 yaşında wheezingi olan çocukların yaklaşık yarısı atopiktir⁽¹¹⁸⁾.

Kurukulaaratchy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada wheezingli çocukların %57,6'sı nonatopik, %25,6'sı kronik çocukluk çağı atopik, %13,2'si geç çocukluk çağı atopik ve %3,5'i erken çocukluk çağı atopik wheezingli olduğu saptanmış. Wheezing atak sıklığı en çok kronik çocukluk çağı atopik wheezing grubunda iken, en az non-atopiklerde görülmüş. Kronik çocukluk çağı atopik wheezinglilerde astım tanısı konma oranı daha fazladır, bu fenotipte hastalık daha şiddetli ve daha fazla tedavi ihtiyaçları olduğu görülmüştür. Ayrıca 10 yaşta bronşiyal hiperreaktivite en sık bu fenotipte saptanmıştır⁽¹¹⁷⁾.

Nonatopik wheezing için tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, infat dönemde rekürren nazal semptomlar, ilk 4 yaşta sigara maruziyeti ve maternal astım risk faktörleridir. Erken çocukluk çağı atopik wheezinglilerde güçlü bir genetik predispozisyon yoktur ve anne sütünün koruyucu etkisi vardır. Kronik çocukluk çağı atopik wheezingliler için erkek cinsiyet, infant döneminde rekürren akciğer enfeksiyonları, egzema, ilk 4 yaşta sigara maruziyeti ve alerjik aile öyküsü (astım ve egzema) risk faktörleridir. Geç çocukluk çağı atopik wheezing; infant dönemde rekürren akciğer enfeksiyonları, maternal astım, ailede ürtiker öyküsü ve köpek maruziyetiyle ilişkilidir⁽¹¹⁷⁾.

Persistan wheezing ve astım oluşumunda başlıca iki faktör suçlanmaktadır: Atopi (genetik faktör) ve alt solunum yolu enfeksiyonları (çevresel faktör). Bu iki faktör

arasında iki yönlü ve dinamik bir etkileşim vardır. Atopik durum viral enfeksiyonlara alt solunum yolunun cevabını etkilerken, viral enfeksiyonlar alerji gelişiminde etkilidir⁽¹¹⁹⁾. Bazı araştırmacılar infantil RSV enfeksiyonlarının sonraki dönemlerde alerjik sensitizasyon riskini arttırdığını belirtmektedir⁽¹²⁰⁾.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların Seçimi

Bu çalışma Adana’da şubat 2010-şubat 2011 tarihleri arasında doğan 1377 çocuk ile alerji prevalansını araştırmak üzere yapılan doğum kohord çalışmasına paralel olarak planlandı. Bu polpulasyonundan Adana’da yaşayan ve alerji polikliniğinde takip edilen 1,5-2 yaş arasındaki 178 bebeğin ailesi çalışmaya davet edildi. Bebeklerin aileleri çalışmaya 2012 haziran-aralık ayları arasında davet edildi. 78 bebeğin ailesi daveti kabul etti. Daha sonra 4 bebeğin ailesi kendi istekleri ile çalışmadan ayrıldı. 2 bebeğin ailesi il dışına taşındıklarından dolayı çalışmadan ayrıldı. 8 bebeğin ailesine telefon değişikliğinden dolayı ulaşılamadı. 64 bebek değerlendirilmeye alındı.

İlk görüşme yüz yüze yapıldı. Ailelere çalışma hakkında bilgi verilerek Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Kurulu’nca onaylanan (proje no:TF2013LTP5) aydınlatılmış onam formu imzalatıldı. Bebeklerin kimlik bilgileri, doğum şekli, doğum kiloları, ne kadar vitamin D kullandıkları, vitamin D düzeyini etkileyen faktörler (ne kadar güneşlendirildikleri, balık alımı, yumurta alımı, süt alımı vs.), ne kadar enfeksiyon ve wheezing geçirdikleri, alerjik durumları sorgulandı ve bebeklerin fizik muayeneleri yapılarak ilk vizit formu dolduruldu (şekil 6). Bebeklerin yarısına düzenli olarak 400 ünite/gün dozunda D vitamin almaya devam etmesi önerildi.

3.2. Kan Örneklerinin Toplanması

Tüm bebeklerden birinci vizitte alınan venöz kan örnekleri EDTA’lı tüplere 2 cc konularak 25(OH)D₃ düzeyi çalışılması için 5000 devirde 5 dakika santrifuj edildikten sonra ayrılan plazma örnekleri -30 derecede saklandı.

3.3. Olguların İzlemi

- 1. İlk Vizit:** İlk görüşmede bebeklerin kimlik bilgileri, doğum şekli, doğum kiloları, ne kadar vitamin D kullandıkları, vitamin D düzeyini etkileyen faktörler (yumurta alımı, süt alımı, balık alımı, balık yağı alımı, güneşlenme, ishal geçirme, evin güneş görmesi, bebeğin ten rengi vs.), ne kadar enfeksiyon ve wheezing geçirdikleri, alerjik durumları sorgulandı ve bebeklerin fizik muayeneleri yapılarak ilk vizit formu dolduruldu (şekil 6). Tüm bebeklerden 25(OH)D₃ düzeyi çalışılmak üzere EDTA’lı tüpe 2 cc periferik venöz kan

örneği alındı. Anket sonucunda atopi düşündürecek bulgu tariflenen bebeklere deri prik testi uygulandı, besin spesifik Ig E çalışılması için kan örneği alındı.

2. Altıncı Ay Viziti: Altıncı ay vizitinde bebeklerin aileleri ile telefon görüşmesi yapılarak bilgi alındı ve anket uygulandı (şekil 7). Anket sonucunda atopi düşündürecek bulgu tariflenen bebekler deri prik testinin ve besin spesifik IgE ölçümünün tekrarı için hastaneye çağrıldı.

3. On İkinci Ay viziti: Çalışmanın on ikinci ayında kontrollere gelen bebeklerin tam fizik muayeneleri yapıldı. Anket formu dolduruldu (şekil 7). Tüm bebeklerden 25(OH)D₃ düzeyi çalışılmak üzere EDTA'lı tüpe 2 cc periferik venöz kan örneği alındı. Anket sonucunda atopi düşündürecek bulgu tariflenen bebeklere deri prik testi uygulandı, besin spesifik Ig E çalışılması için kan örneği alındı.

Tablo 5. Çalışmaya alınan bebeklerin izlem planı

	İlk vizit	6.Ay viziti	12. Ay viziti
Anket	+	+	+
Fizik muayene	+	-	+
Kan örneği	+	-	+
Deri testi	Öykü varlığında	Öykü varlığında	Öykü varlığında
Besin spesifik IgE	Öykü varlığında	Öykü varlığında	Öykü varlığında

Vitamin D ile Wheezing, Alerji ve Enfeksiyon İlişkisi Anketi

Ad Soyad: TC Kimlik No:

Protokol No:

Adres:

Tel.: Tel:

Doğum Tarihi:

Cinsiyet: ☐ K ☐ E

Gestasyonel Hafta:

Doğum Şekli: ☐ Normal Yol ☐ Sezaryan

Doğum Kilosu:

Anne sütü aldımı kaç ay?

Mama kullandımı kaç cc?

Kaçıncı ay ek besine başlandı?

Hangi ek gıdalar verildi?

D vitamini kullandı mı? (preparat adı?) Ne kadar?

Süt ve süt ürünü aldı mı? Ne kadar?

Balık yedi mi, balık yağı aldı mı ne kadar?

Yumurta yedirildi mi ne kadar?

Güneşlendirildi mi ne kadar? (kaç saat gün?)

İshal geçirdi mi kaç defa? İshalden dolayı yattı mı?

Gebelikte güneşlenildi mi ne kadar?

Gebelikte vitamin D kullanıldı mı ne kadar?

Gebelikte süt veya süt ürünleri kullanıldımı ne kadar?

Anne başörtüsü kullanıyor mu?

Yaşanılan ev güneş görüyor mu?

Bebeğin kaldığı oda güneş görüyor mu?

Bebeğin ten rengi?

Annenin ten rengi?

Alerjik hastalık öyküsü :

1. Daha önce hiç wheezing oldu mu?
2. Wheezing olduysa kaç defa oldu?
3. Wheezinge solunum sıkıntısı eşlik etti mi?
4. Soğuk algınlığı olmadan wheezing oldu mu?
5. Kaç defa enfeksiyon (üsye, asye) geçirdi?
6. Enfeksiyondan dolayı hastaneye yatış oldumu?
7. Hiç astım atağı geçirdi mi?
8. Hiç astım tedavisi (inhaler tedavi) aldı mı?
9. Nazal alerji veya saman nezleniz var mı?
10. İlaç alerjiniz var mı?
11. Besin alerjisi var mı?
12. Atopik Dermatit öyküsü var mı?
13. Egzema geçirdi mi?

FM:

Şekil 6. İlk ziyaret form örneği

KONTROL ANKET FORMU (6.-12. AY)

Ad Soyad:

TC Kimlik No:

Protokol No:

Tel.:

Tel:

Son 6 ay anne sütü aldımı kaç ay?

Son 6 ay mama kullandımı kaç cc/gün?

Son 6 ay D vitamini kullandı mı? Ne kadar?

Son 6 ayda süt ve süt ürünü aldı mı? Ne kadar?

Son 6 ayda balık yedi mi veya balık yağı aldı mı hangisinden ne kadar?

Son 6 ayda yumurta yedirildi mi ne kadar?

Son 6 ayda güneşlendirildi mi ne kadar? (kaç saat gün?)

Son 6 ayda ishal geçirdi mi kaç defa? İshalden dolayı hastaneye yattı mı?

Anne başörtüsü kullanıyor mu?

Yaşanılan ev güneş görüyor mu?

Bebeğin kaldığı oda güneş görüyor mu?

Alerjik hastalık öyküsü :

1. Son 6 ay hiç wheezing oldu mu?
2. Son 6 ay wheezing olduysa kaç defa oldu?
3. Son 6 ay wheezinge solunum sıkıntısı eşlik etti mi?
4. Son 6 ay soğuk algınlığı olmaksızın wheezing oldu mu?
5. Son 6 ay kaç defa enfeksiyon (üsye, asye) geçirdi?
6. Son 6 ay hastanede yatış öyküsü varmı?
7. Son 6 ay hiç astım atağı geçirdi mi?
8. Son 6 ay hiç astım tedavisi (inhaler tedavi) aldı mı?
9. Son 6 ay nazal alerji veya saman nezlesi oldu mu?
10. Son 6 ay ilaç alerjisi oldu mu?
11. Son 6 ay besin alerjisi oldu mu?
12. Son 6 ay atopik dermatit öyküsü var mı?
13. Son 6 ay egzema geçirdiniz mi?

FM:

Şekil 7. Kontrol anket form örneği

3.4. Laboratuvar Yöntemleri

3.4.1. Deri Prik Testi

Çalışmaya alınan bebeklerin atopik olup olmadıklarını saptamak için "deri-delme" test yöntemi ile major inhalan alerjenlere (ağaç, mantar karışımı, polen, Dermatophagoides pteronyssinus ve farinea), besinlere (süt, yumurta, buğday, fıstık, kakao) karşı duyarlılıkları değerlendirildi (Allergopharma, Almanya). Deri testi yapılırken 10 gün süresince antihistaminik almamış olmasına dikkat edildi. Standardı sağlamak için Allergopharma prick lanset kullanılarak ön kol volar yüze prik test uygulandı. Pozitif kontrol olarak 10mg/ml'lik histamin ve negatif kontrol olarak serum fizyolojik kullanıldı. Deri testi reaksiyonu 15. dakikada aynı kişi tarafından değerlendirildi. Deri testi reaksiyonu endürasyon çapına göre değerlendirildi. Endürasyonun 3mm'nin üzerinde olması pozitif kabul edildi.

3.4.2 Besin Spesifik IgE Ölçümü (121-122)

Serum örneklerinde besin karışımı (süt, yumurta, buğday, fıstık, soya, balık) spesifik IgE, Pharmacia CAP Sistem RAST FEIA yöntemi ile bakıldı. Serum örneklerinden 50'şer mikrolitre kuyucuklara yerleştirildi. Referans olarak 6 çift standart kullanıldı. Cap'ler ön yıkamadan geçirildi. Serumların üzerine yerleştirilerek yarım saat inkübe edildi. Bu sırada diğer kuyucuklara 50 mikrolitre enzim anti-IgE konuldu. İnkübasyon sonunda 'cap'ler yıkandı, hazırlanan enzim anti-IgE üzerine eklendi ve 2,5 saat inkübe edildi. Diğer boş kuyucuklara gelişim solüsyonu kondu, yıkanmış cap'ler bu solüsyonun üzerine eklendi ve 10 dakika beklendikten sonra okuma plate'ine geçildi. Durdurma solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu. Flourocount'tan okunan sonuçlar IgE standart kalibratörüne göre kU/l olarak değerlendirildi. Buradaki alerjen spesifik antikor yerine kullanılarak 0,35 kU/l ve üzerindeki değerler pozitif, altındaki değerler negatif veya okunamayacak kadar az antikor varlığının kanıtı olarak kabul edildi. RAST (Radio allerge sorbent testi) sınıflandırması bu değerlendirmeye göre Tablo 6'daki gibi yapıldı. 0,35 kU/l üzerinde saptanan değerlerde süt, yumurta, buğday, fıstık, soya ve balık spesifik IgE ölçümü tek tek yapıldı.

Tablo 6. Alerjen spesifik IgE için RAST sınıflaması.

Rast Skoru	kUA/l	Yorum
0	0,35 ve altı	Yok veya çok düşük
1	0,35-0,69	Düşük pozitif
2	0,7-3,4	Orta pozitif
3	3,5-17,4	Yüksek pozitif
4	17,5-49	Çok yüksek pozitif
5	50-99	Çok yüksek pozitif
6	100 ve üstü	Çok yüksek pozitif

3.4.3. Vitamin D Ölçümü

Bebeklerden alınan venöz kan örnekleri EDTA'lı tüplere 2 cc konularak 25(OH)D₃ düzeyi çalışılması için 5000 devirde 5 dakika santrifuj edildikten sonra ayrılan plasma örnekleri -30 derecede saklandı. Örnekler Çukurova Üniversitesi Merkez Laboratuvarı teknisyenince Shimadzu Beckman Coulter cihazında yüksek basınçlı sıvı kromatografi (HPLC) yöntemi ile çalışıldı. Serum 25(OH)D₃ düzeyi ≤ 20 ng/ml ise vitamin D eksikliği, 21-29 ng/ml ise vitamin D yetersizliği, ≥ 30 ng/ml ise vitamin D yeterli düzey olarak kabul edildi(121). Vitamin D düzeyi >150 ng/ml ise vitamin D intoksikasyonu kabul edildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu test edilmiş, normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin analizinde bağımsız gruplarda t testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin analizinde ise Mann whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare testi kullanılmıştır. p değerinin $<0,05$ olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma, gerekli yerlerde medyan-ortanca ve alt sınır – üst sınır, n ve yüzde olarak özetlenmiştir. Verilerin istatistiksel analizi *SPSS 17.0 Evaluation Version (Statistical Package for Social Sciences Chicago, USA)* paket programı ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışma Adana’da şubat 2010-şubat 2011 tarihleri arasında doğan 1377 çocuk ile alerji prevalansını araştırmak üzere yapılan doğum kohord çalışmasına paralel olarak planlandı. Bu polpulasyonundan Adana’da yaşayan ve alerji polikliniğinde takip edilen 1,5-2 yaş arasındaki 178 bebeğin ailesi çalışmaya davet edildi. Bebeklerin aileleri çalışmaya 2012 haziran-aralık ayları arasında davet edildi. 78 bebeğin ailesi daveti kabul etti. Daha sonra 4 bebeğin ailesi kendi istekleri ile çalışmadan ayrıldı. 2 bebeğin ailesi il dışına taşındıklarından dolayı çalışmadan ayrıldı. 8 bebeğin ailesine telefon değişikliğinden dolayı ulaşılamadı. 64 bebek değerlendirilmeye alındı.

4.1. Bebeklerin Demografik Özellikleri

Çalışmaya alınan bebeklerin yaş ortalaması 20,3 ay($\pm 1,5$), en düşük yaş değeri 18 ay, en büyük yaş değeri 24 ay idi. %46,9’u (n:30) kız, %53,1’i (n:34) erkekti. Bebeklerin %79,7’si (n:51) miadında, %20,3’ü prematüre doğmuştu. Bebeklerin %84,4’ü (n:54) 2500 gramdan daha ağır, %10,9’u (n:7) 1500-2500 gram arasında, %4,7’si (n:3) 1500 gramdan düşük ağırlıkta doğmuştu. Bebeklerin %39,1’i (n:25) normal vajinal yol ile, %60,9’u (n:39) sezeryan ile doğmuştu. (tablo 7)

Tablo 7. Bebeklerin demografik özellikleri

		n	%
Cinsiyet	Kız	30	46,9
	Erkek	34	53,1
Gestasyonel hafta	Miadında	51	79,7
	Prematüre	13	20,3
Doğum kilosu	2500 gr fazla	54	84,4
	1500-2500 gr arası	7	10,9
	1500 grdan az	3	4,7
Doğum şekli	Normal vajinal yol	25	39,1
	Sezeryan	39	60,9

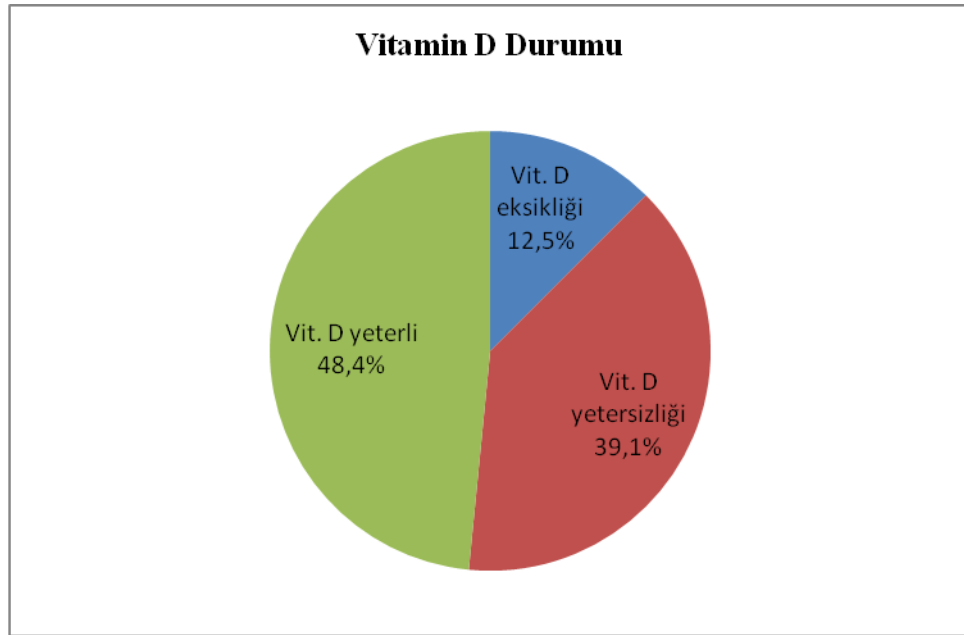
4.2. Çalışmanın Başlangıcında Bebeklerin Vitamin D Düzeyi, Alerji, Wheezing ve Enfeksiyon Durumları

4.2.1. Vitamin D Durumları

Çalışmanın başlangıcında bebeklerin %12,5'inde (n:8) serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik, %39,1'i nde (n:25) yetersiz, %48,4'ünde (n:31) yeterliydi. Bebeklerin vitamin D ortalaması 29,8ng/ml(±10,8) idi. Hiçbir bebekte vitamin D intoksikasyonu yoktu. (tablo 8)

Tablo 8. Çalışmanın başlangıcında bebeklerin Vitamin D durumları

Vitamin D durumu	Serum 25(OH)D ₃ düzeyi (ng/ml)	n	%
Vitamin D eksikliği	≤ 20	8	12,5
Vitamin D yetersizliği	21-29	25	39,1
Vitamin D yeterli	>30	31	48,4



Şekil 8. Çalışma başlangıcında bebeklerin vitamin D durumları

Çalışmanın başlangıcında bebeklerin %56,2'si (n:36) 6 ay veya daha az süreyle vitamin D (400 ü/gün) , %43,8'i (n:28) 6 aydan fazla vitamin D (400 ü/gün) almıştı.(Tablo 9)

Tablo 9. Çalışmanın başlangıcında Bebeklerin Vitamin D Alımları

	n	%
<=6 ay vitamin D (400 ü/gün) alanlar	36	56,2
>6 ay vitamin D (400 ü/gün) alanlar	28	43,8

4.2.2. Wheezing, Enfeksiyon ve İnhaler Tedavi Alma Durumları

Çalışma başlangıcında bebeklerin %29,7'si (n:19) hiç wheezing geçirmemişti, %70,3'ü (n:45) en az bir defa wheezing geçirmişti. Bebeklerin %37,5'i (n:24) 1-3 arası wheezing geçirirken %32,8'i (n:21) sık wheezing geçirmişti.

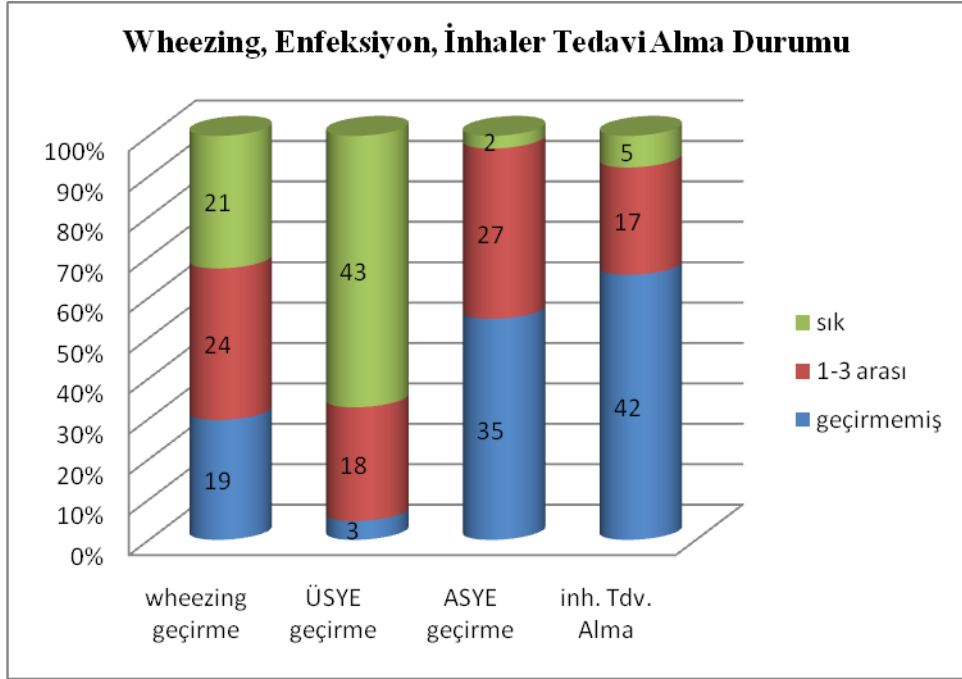
Bebeklerin %4,7'si (n:3) hiç ÜSİYE geçirmemişti, %28,1'i (n:18) 1-3 arası ÜSİYE geçirirken %67,2'si (n:43) sık ÜSİYE geçirmişti.

Bebeklerin %54,7'si (n:35) hiç ASİYE geçirmemişti, %42,2'si (n:27) 1-3 arası ASİYE geçirmişti, %3,1'i (n:2) sık ASİYE geçirmişti.

Bebeklerin %65,6'sı (n:42) hiç inhaler tedavi almamıştı, %26,6'sı (n:17) 1-3 arası inhaler tedavi almıştı, %7,8'i (n:5) sık inhaler tedavi almıştı.(Tablo 10)

Tablo 10. Çalışmanın başlangıcında wheezing, enfeksiyon ve inhaler tedavi alma durumları

		n	%
Wheezing	Hiç geçirmemiş	19	29,7
	1-3 arası geçirmiş	24	37,5
	Sık geçirmiş	21	32,8
ÜSİYE	Hiç geçirmemiş	3	4,7
	1-3 arası geçirmiş	18	28,1
	Sık geçirmiş	43	67,2
ASİYE	Hiç geçirmemiş	35	54,7
	1-3 arası geçirmiş	27	42,2
	Sık geçirmiş	2	3,1
İnhaler tedavi alma	Hiç almamış	42	65,6
	1-3 arası almış	17	26,6
	Sık almış	5	7,8



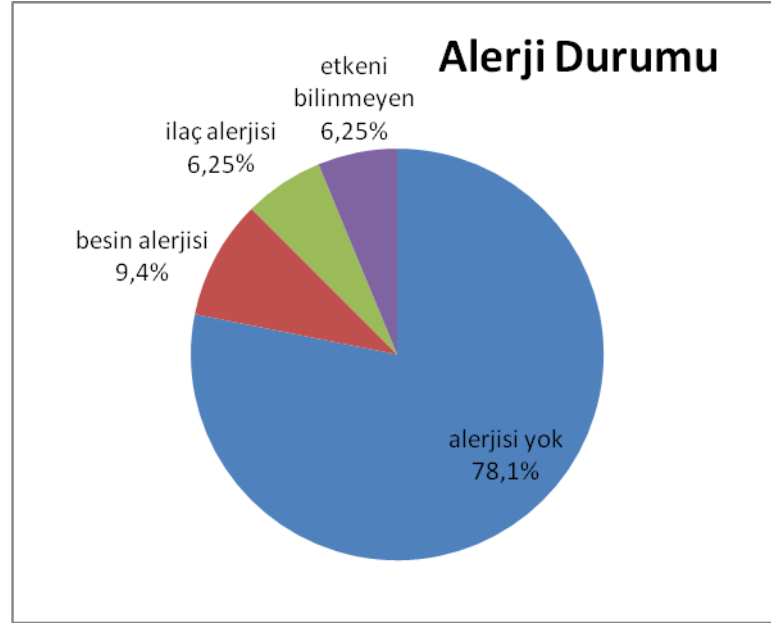
Şekil 9.Çalışma başlangıcında bebeklerin wheezing, enfeksiyon ve inhaler tedavi alma durumları

4.2.3. Alerjik Hastalık Varlığı

Çalışmanın başlangıcında bebeklerin %78,1'inde (n:50) alerjik hastalık yoktu. %9,4'ünde (n:6) besin alerjisi , %6,25'inde (n:4) ilaç alerjisi vardı. %6,25'inde (n:4) nedeni tespit edilemeyen spontan ürtiker vardı. Bu bebeklerde daha çok katkılı gıdalar aldığıında alerjisi olduğu öğrenilmiştir ve allerjik ürtiker tedavisinden fayda görmüşlerdir.

Tablo 11. Çalışmanın başlangıcında bebeklerin alerjik durumları

	N	%
Alerjisi olmayan	50	78,1
Besin alerjisi olan	6	9,4
İlaç alerjisi olan	4	6,25
Nedeni tespit edilemeyen alerjik ürtiker geçiren	4	6,25



Şekil 10. Çalışma Başlangıcında Bebeklerin alerji durumları

4.3. Çalışmanın Başlangıcında Vitamin D Düzeyini Etkileyen Faktörlerin Araştırılması

Çalışmamızda cinsiyet, doğum şekli, doğum kilosu, gestasyonel haftası gibi demografik özelliklerin istatistiksel olarak serum 25(OH)D₃ düzeyi etkilemediği görülmüştür. Anneye ait faktörlerden; annenin gebelikte süt alımı, gebelikte güneşlenme, ten renginin de serum 25(OH)D₃ düzeyine etki etmediği görülmüştür. İki saatten fazla güneş gören bebeklerin %81,8'inin (n:9) serum 25(OH)D₃ düzeyi yeterli iken, bir saatten az güneş görenlerin %44'ünün (n:11) serum 25(OH)D₃ düzeyi yeterliydi ancak istatistiksel olarak anlam taşımadığı saptandı (p:0,15). Evin güneş görmesi, odanın güneş görmesi gibi faktörlerin serum 25(OH)D₃ düzeyini etkilemediği görüldü. Bebeğin beslenme öyküsü incelendiğinde anne sütü alımı, mama alımı, inek sütü alımı, balık tüketimi ile serum 25(OH)D₃ düzeyi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki görülmedi (p:0,27). 6 aydan az düzenli vitamin D takviyesi alan bebeklerin %44,4'ünün (n:16) serum 25(OH)D₃ düzeyi yeterli iken 6 aydan fazla vitamin D alanların %53,6'sının (n:15) serum 25(OH)D₃ düzeyi yeterli gelmiştir. Vitamin D takviyesi alma süresi ile serum 25(OH)D₃ düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,76). Günde ikiden fazla yumurta tüketen bebeklerin %57,1'inin (n:4) serum 25(OH)D₃ düzeyi yeterli gelirken günde birden az yumurta tüketenlerin %22,2'sinin (n:2) serum 25(OH)D₃ düzeyi yeterliydi ancak istatistiksel olarak anlamlı

ilişki saptanmadı (p:0,45). Bebeklerin ten renginin ve ishal geçirmesinin serum vitamin 25(OH)D₃ düzeyini etkilemediği görülmüştür. Tablo 12’de takibe alınan bebeklerin vitamin D düzeyini etkileyen faktörlerin etkileri topluca gösterilmektedir.

Tablo 12. Çalışmanın Başlangıcında vitamin D düzeyini etkileyen faktörlerin araştırılması

Değişkenler		D vitamini n(%)			P değeri
		<20	20-30	>30	
Cinsiyet	Kız	4(13,3)	13(43,3)	13(43,3)	0,74
	Erkek	4(11,8)	12(35,3)	18(52,9)	
Doğum şekli	Normal	3(12)	14(56)	8(32)	0,07
	Sezeryan	5(12,8)	11(28,2)	23(59)	
Doğum kilosu	2500 gramın üstü	7(13)	21(38,9)	26(48,1)	0,95
	1500-2500 gr arası	1(14,3)	3(42,9)	3(42,9)	
	1500 gram aşağısı	0(0)	1(33,3)	2(66,6)	
Gestasyonel hafta	38 GH üstü	7(13,7)	21(41,2)	23(45,1)	0,55
	38 GH altı	1(7,7)	4(30,8)	8(61,5)	
Gebelikte güneşlenme	Güneşlenmedi	1(16,7)	4(66,7)	1(16,7)	0,67
	0-1 saat arası	6(13,6)	16(36,4)	22(50)	
	1-2 saat arası	1(7,7)	5(38,5)	7(53,8)	
	2-3 saat arası	0(0)	0(0)	1(100)	
Gebelikte süt alımı	400 cc’den fazla	0(0)	0(0)	4(100)	0,18
	200-400 cc arası	0(0)	4(44,4)	5(55,6)	
	1-200 cc arası	4(11,1)	15(41,7)	17(47,2)	
	Hiç almamış	4(26,7)	6(40)	5(33,3)	
Anne tipi	Başörtü kullanmayan	2(8,3)	10(41,7)	12(50)	0,73
	Başörtü kullanan	6(15)	15(37,5)	19(47,5)	
Evin konumu	Güneş görmüyor	1(12,5)	3(37,5)	4(50)	0,99
	Güneş görüyor	7(12,5)	22(39,3)	27(48,2)	
Odanın konumu	Güneş görmüyor	2(18,2)	2(18,2)	7(63,6)	0,29
	Güneş görüyor	6(11,3)	23(43,4)	24(45,3)	
Anne sütü alımı	12 aydan fazla	6(12,5)	19(39,6)	23(47,9)	0,89
	6-12 ay arası	1(9,1)	5(45,5)	5(45,5)	
	6 aydan az	1(20)	2(20)	3(60)	
Mama alımı	Almamış	5(15,2)	15(45,5)	13(39,4)	0,51
	0-100 cc arası	0(0)	5(50)	5(50)	
	100-200cc arası	1(10)	3(30)	6(60)	
	200 cc den fazla	2(18,2)	2(18,2)	7(63,6)	
Bebek ten rengi	Beyaz	5(14,7)	14(41,2)	15(44,1)	0,75
	Buğday	2(10)	6(30)	12(60)	
	Esmer	1(10)	5(50)	4(40)	
Anne ten rengi	Beyaz	3(9,7)	12(38,7)	16(51,6)	0,17
	Buğday	5(22,7)	6(27,3)	11(50)	
	Esmer	0(0)	7(63,6)	4(36,4)	

Tablo 12. Çalışmanın başlangıcında vitamin D düzeyini etkileyen faktörlerin araştırılması devamı

Değişkenler		D vitamini n(%)			P değeri
		<20	20-30	>30	
Vitamin D alımı	6 aydan az	5(13,9)	15(41,7)	16(44,4)	0,76
	6 aydan fazla	3(10,7)	10(35,7)	15(53,6)	
Süt alımı	400 cc/gün fazla	1(11,1)	2(22,2)	6(66,7)	0,27
	200-400 cc arası	0(0)	7(43,8)	9(56,2)	
	0-200 cc arası	7(21,2)	12(36,4)	14(42,4)	
	Almamış	0(0)	4(66,7)	2(33,3)	
Levrek balığı alımı	Almamış	3(7)	20(46,5)	20(46,5)	0,07
	Ayda bir	5(23,8)	5(23,8)	11(52,4)	
Çupra balığı alımı	Almamış	5(9,4)	22(41,5)	26(49,1)	0,24
	Ayda bir	3(27,3)	3(27,3)	5(45,5)	
Yumurta alımı	Almamış	1(11,1)	6(66,7)	2(22,2)	0,45
	1 tane/gün	6(12,5)	17(35,4)	25(52,1)	
	2 tane/gün	1(14,3)	2(28,6)	4(57,1)	
Güneş görme	0-1 saat arası	3(12)	11(44)	11(44)	0,15
	1-2 saat arası	5(17,9)	12(42,9)	11(39,3)	
	2 saatten fazla	0(0)	2(18,2)	9(81,8)	
İshal geçirme	Geçirmemiş	4(10,8)	14(37,8)	19(51,4)	0,27
	1 defa	2(9,1)	10(45,5)	10(45,5)	
	2 defa	1(33,3)	1(33,3)	1(33,3)	
	3 defa	1(100)	0(0)	0(0)	
	3 ten fazla	0(0)	0(0)	1(100)	

4.4. Çalışmanın Başlangıcında Vitamin D Düzeyi ile; Wheezing, Alerji ve Enfeksiyon İlişkisinin Araştırılması

Çalışmanın başlangıcında bebeklerden sık wheezing geçirenlerden %33,3'ünün (n:7) serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik, %42,9'unun (n:9) yetersiz, %23,8'inin (n:5) yeterliydi. 1-3 arası wheezing geçiren bebeklerden %4,2'sinin (n:1) serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik, %33,3'ünün (n:8) yetersiz, %62,5'inin (n:15) yeterliydi. Wheezing geçirmeyen bebeklerin %42,1'inin (n:8) serum 25(OH)D₃ düzeyi yetersiz, %57,9'unun yeterliydi. Serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik gelen bebeklerin hepsi en az bir kere wheezing geçirmiştir. Serum 25(OH)D₃ düzeyi ile wheezing arasında istatistiksel olarak ters ilişki saptanmıştır (p:0,04).

Nefes darlığı geçiren bebeklerin %20'sinin (n:2) serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik, %50'sinin (n:5) yetersiz, %30'unun (n:3) ise yeterli gelmiştir. Nefes darlığı geçirmeyen bebeklerin %11,1'inin (n:6) serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik, %37'sinin (n:20) yetersiz, %51,9'unun (n:28) yeterli gelmiştir ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı

(p:0,4). Vitamin D düzeyi normal olan bebeklerin hiçbirinde enfeksiyonsuz dönemde nefes darlığı olmamıştır. Enfeksiyonsuz dönemde nefes darlığı geçiren bebeklerin %66,7'sinin (n:2) serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik, %33,3'ünün (n:1) yetersizdi. Serum 25(OH)D₃ düzeyi ile enfeksiyonsuz dönemde nefes darlığı geçirme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p:0,01).

ÜSYE, ASYE ve enfeksiyondan dolayı hastanede yatma ile serum 25(OH)D₃ düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Astım atağı geçiren bebeklerin %14,3'ünün (n:1) serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik, %71,4'ünün (n:5) yetersiz, %14,3'ünün (n:1) yeterliydi. Astım atağı geçirmeyen bebeklerin %12,3'ünün (n:7) serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik, %35,1'inin (n:20) yetersiz, %52,6'sının (n:30) normaldi. Serum 25(OH)D₃ düzeyi ile astım atağı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. (p:0,13)

Sık inhaler tedavi alan bebeklerin %60'ının (n:3) serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik, %20'sinin (n:1) yetersiz, %20'sinin (n:1) yeterliydi. 1-3 arası inhaler tedavi alan bebeklerin %5,9'unun (n:1) serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik, %58,8'inin (n:10) yetersiz, %35,3'ünün (n:6) yeterliydi. Hiç inhaler tedavi almayan bebeklerin %9,5'inin (n:4) serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik, %33,3'ünün (n:14) yetersiz, %57,1'inin (n:24) yeterliydi. Serum vitamin 25(OH)D₃ düzeyi ile inhaler tedavi alma arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. (p:0,006)

Besin alerjisi olan bebeklerin %16,7'sinin (n:1) serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik, %33,3'ünün (n:2) yetersiz, %50'sinin (n:3) yeterliydi. İlaç alerjisi olan bebeklerin hepsinin (n:4) serum 25(OH)D₃ düzeyi yetersiz geldi. Sebebi tespit edilemeyen alerjik ürtiker geçiren bebeklerin %75'inin (n:3) serum 25(OH)D₃ düzeyi yetersiz, %25'sinin (n:1) yeterliydi. Çalışmanın başlangıcında serum vitamin 25(OH)D₃ düzeyi ile besin alerjisi, ilaç alerjisi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.(p:0,13) Tablo 13'te vitamin D'nin Wheezing, enfeksiyon ve alerji ilişkisi gösterilmiştir.

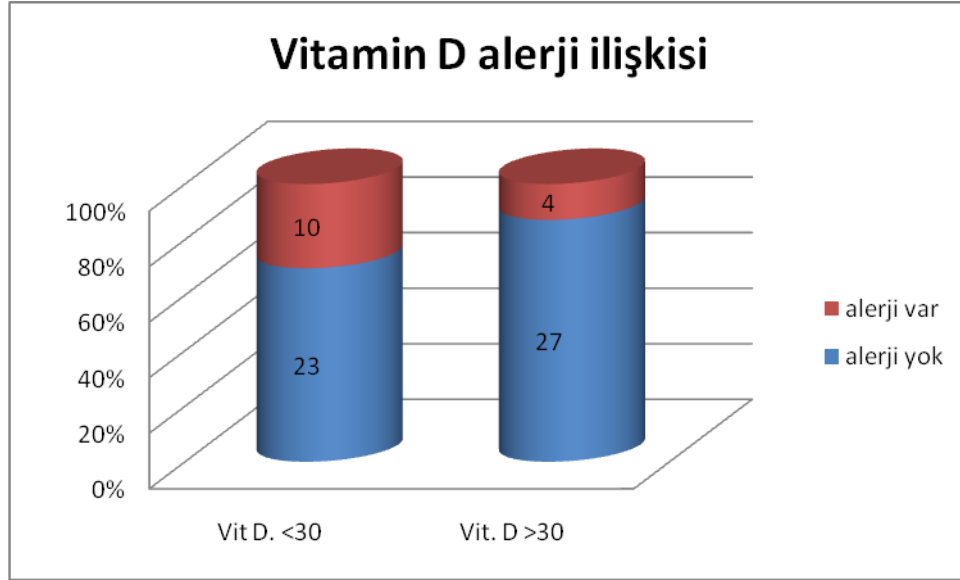
Tablo 13. Çalışmanın başlangıcında vitamin D ile wheezing, alerji ve enfeksiyon ilişkisi

Değişkenler		D vitamini n(%)			P değeri
		<20	20-30	>30	
Wheezing	Geçirmemiş	0(0)	8(42,1)	11(57,9)	0,04
	1-3 arası geçirmiş	1(4,2)	8(33,3)	15(62,5)	
	Sık	7(33,3)	9(42,9)	5(23,8)	
Nefes Darlığı	Geçirmemiş	6(11,1)	20(37)	28(51,9)	0,4
	Geçirmiş	2(20)	5(50)	3(30)	
Enfeksiyonsuz nefes darlığı	Geçirmemiş	6(9,8)	24(39,3)	31(50,8)	0,01
	Geçirmiş	2(66,7)	1(33,3)	0(0)	
ÜSYE	Geçirmedi	0(0)	1(33,3)	2(66,6)	0,43
	1-3 arası	3(16,7)	4(22,2)	11(61,1)	
	Sık	5(11,6)	20(46,5)	18(41,9)	
ASYE	Geçirmemiş	3(8,6)	14(40)	18(51,4)	0,43
	1-3 arası	5(18,5)	11(40,7)	11(40,7)	
	Sık	0(0)	0(0)	2(100)	
Enfeksiyondan Dolayı yatış	Yatmamış	4(9,1)	18(40,9)	22(50)	0,47
	Yatmış	4(20)	7(35)	9(45)	
Astım atağı	Geçirmemiş	7(12,3)	20(35,1)	30(52,6)	0,13
	Geçirmiş	1(14,3)	5(71,4)	1(14,3)	
İnhaler tedavi Alma	Almamış	4(9,5)	14(33,3)	24(57,1)	0,006
	1-3 arası almış	1(5,9)	10(58,8)	6(35,3)	
	Sık	3(60)	1(20)	1(20)	
Alerjik hastalık tanısı	Almamış	7(14)	16(32)	27(54)	0,13
	Besin alerjisi	1(16,7)	2(33,3)	3(50)	
	İlaç alerjisi	0(0)	4(100)	0(0)	
	Alerjik ürtiker	0(0)	3(75)	1(25)	

Bebeklerin alerjik durumları var yok şeklinde değerlendirildiğinde ve vitamin D düzeyleri 30ng/ml altında veya üstünde olarak değerlendirildiğinde; en az bir alerjene duyarlı olanların %71,4'ünün (n:10) serum 25(OH)D₃ düzeyi 30ng/ml'nin altında, %28,4'ünün serum 25(OH)D₃ düzeyi 30ng/ml'nin üstündeydi. Herhangi bir alerjene duyarlılığı olmayanların %46'sının serum 25(OH)D₃ düzeyi 30ng/ml'nin altında iken %54'ünün serum 25(OH)D₃ düzeyi 30ng/ml'nin üstündeydi. İstatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,083).

Tablo 14. Çalışmanın Başlangıcında Alerji ile Vitamin D Durumunun ilişkisi

	D Vitamini n(%)		
	<30	>30	P değeri
Allerjisi yok	23(46)	27(54)	0,083
Allerjisi var	10(71,4)	4(28,6)	



Şekil 11. Çalışma Başlangıcında Alerji ile vitamin D düzeyi ilişkisi

4.5. Çalışmanın Başlangıcında Vitamin D alımı ile Wheezing, Alerji ve Enfeksiyon İlişkisi

Çalışmanın başlangıcında hiç wheezing geçirmeyen bebeklerin %68,4'ü (n:13) 6 aydan az, %31,6'sı 6 aydan fazla vitamin D almıştı. 1-3 arası wheezing geçiren bebeklerin %41,7'si (n:10) 6 aydan az, %58,3'ü (n:14) 6 aydan fazla vitamin D almıştı. Sık wheezing geçiren bebeklerin %61,9'u (n:13) 6 aydan az, %38,1'i 6 aydan fazla vitamin D almıştı. Çalışmanın başlangıcında vitamin D alımı ile wheezing arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. (p:0,22)

Vitamin D alımı ile nefes darlığı geçirme, ÜSYE, ASYE, astım atağı geçirme, inhaler tedavi alma arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Alerjisi olmayan bebeklerin %52'si (n:26) 6 aydan az, %48'i (n:24) 6 aydan fazla vitamin D almıştı. Besin alerjisi olan bebeklerinin %50'si (n:3) 6 aydan az, %50'si (n:3) 6 aydan fazla vitamin D almıştı. İlaç alerjisi olan bebeklerin hepsi (n:4) 6 aydan az

vitamin D almıştı. Alerjik ürtiker geçiren bebeklerin %75'i (n:3) 6 aydan az, %25'i (n:1) 6 aydan fazla vitamin D almıştı. Çalışmanın başlangıcında istatistiksel olarak vitamin D alımı ile alerji arasında anlamlı ilişki saptanmadı. (p:0,26) (tablo 15)

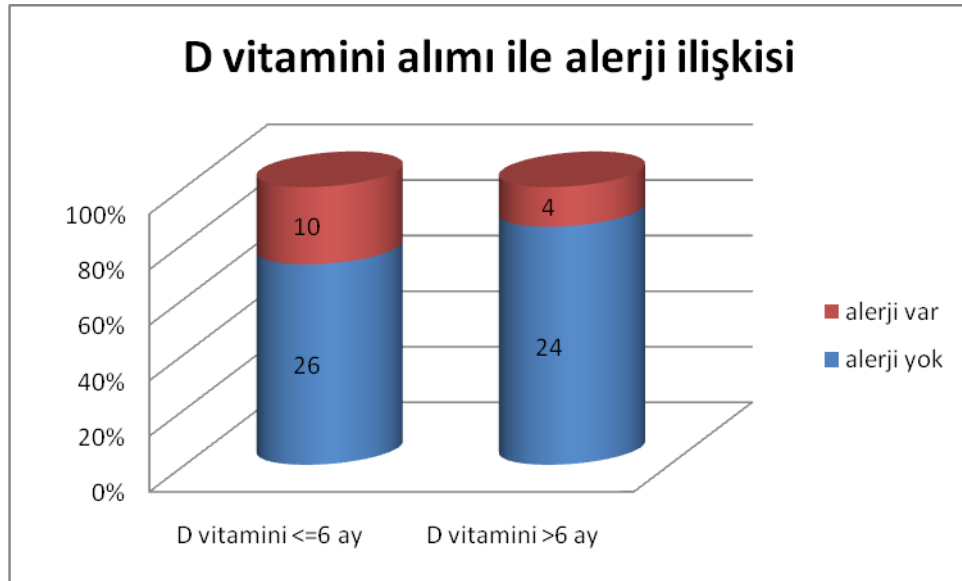
Tablo 15. Çalışmanın başlangıcında vitamin D alımı ile wheezing, alerji ve enfeksiyon ilişkisi

		D vitamini alımı/ay		
		<=6	>6	P değeri
Wheezing	Geçirmemiş	13(68,4)	6(31,6)	0,22
	1-3 arası	10(41,7)	14(58,3)	
	Sık geçirmiş	13(61,9)	8(38,1)	
Nefes darlığı	Geçirmemiş	31(57,4)	23(42,6)	0,46
	Geçirmiş	5(50)	5(50)	
Enfeksiyonsuz nefes darlığı	Geçirmemiş	33(54,1)	28(45,9)	0,17
	Geçirmiş	3(100)	0(0)	
ÜSYE	Geçirmemiş	1(33,3)	2(66,7)	0,32
	1-3 arası	12(66,7)	6(33,3)	
	Sık geçirmiş	23(53,4)	20(46,6)	
ASYE	Geçirmemiş	22(62,9)	13(37,1)	0,5
	1-3 arası	13(48,1)	14(51,9)	
	Sık geçirmiş	1(50)	1(50)	
Astım atağı	Geçirmemiş	33(57,9)	24(42,1)	0,35
	Geçirmiş	3(42,9)	4(57,1)	
İnhaler tedavi alma	Almamış	23(54,8)	19(45,2)	0,97
	1-3 arası	10(58,8)	7(41,2)	
	Sık almış	3(60)	2(40)	
Alerji geçirme	Geçirmemiş	26(52)	24(48)	0,26
	Besin alerjisi	3(50)	3(50)	
	İlaç alerjisi	4(100)	0(0)	
	Etkeni belli değil	3(75)	1(25)	

Bebeklerin alerjik durumları var yok şeklinde değerlendirildiğinde alerjisi olan bebeklerin %71,4'ü (n:10) 6 aydan az, %28,6'sı (n:4) 6 aydan fazla vitamin D almıştı. Alerjisi olmayan bebeklerin %52'si (n:26) 6 aydan az, %48'i (n:24) 6 aydan fazla vitamin D almıştı. Çalışmanın başlangıcında istatistiksel olarak vitamin D alımı ile alerji durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. (p:0,16)

Tablo 16. Çalışmanın başlangıcında vitamin D alımı ile alerji ilişkisi

		D vitamini alımı		
		<=6	>6	P değeri
Alerji durumu	Alerji yok	26(52)	24(48)	0,16
	Alerji var	10(71,4)	4(28,6)	



Şekil 12. Çalışma başlangıcında vitamin D alımı ile alerji ilişkisi

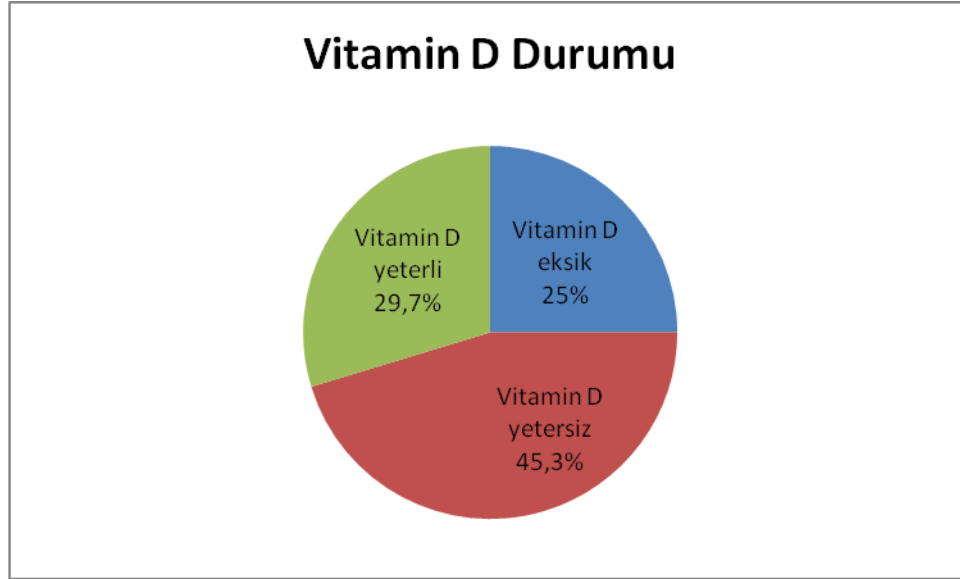
4.6. Çalışmanın Sonucunda Bebeklerin Vitamin D, Alerji, Wheezing ve Enfeksiyon Durumları

4.6.1. Vitamin D Durumları

Çalışma sonucunda bebeklerin %29,7'sinin(n:19) serum 25(OH)D₃ düzeyi yeterli, %45,3'ünün (n:29) yetersiz, %25'inin (n:16) eksikti. Bebeklerin vitamin D ortalaması 26,5(±10,3) idi. Hiçbir bebekte vitamin D intoksikasyonu saptanmadı (tablo 17).

Tablo 17. Çalışma sonucunda bebeklerin vitamin D durumları

Vitamin D durumu	Serum 25(OH)D3 düzeyi (ng/ml)	n	%
Vitamin D eksikliği	≤ 20	16	25
Vitamin D yetersizliği	21-29	29	45,3
Vitamin D yeterli	>30	19	29,7

**Şekil 13. Çalışma sonucunda bebeklerin vitamin D durumu**

Takipleri süresince bebeklerin %51,6'sı 6 ay ve 6 aydan daha az, %48,4'ü 6 aydan fazla vitamin D (400ünite/gün) aldı. (tablo 18)

Tablo 18. Takipleri süresince bebeklerin vitamin D alımları

	N	%
≤ 6 ay vitamin D alanlar	33	51,6
>6 ay vitamin D alanlar	31	48,4

4.6.2. Wheezing, Enfeksiyon ve İnhaler Tedavi Alma Durumları

Çalışma sonucunda bebeklerin %42,2'si (n:27) hiç wheezing geçirmedi, %57,8'i (n:37) en az bir defa wheezing geçirdi. %37,5'i (n:24) 1-3 arası, %20,3'ü (n:13) sık wheezing geçirdi.

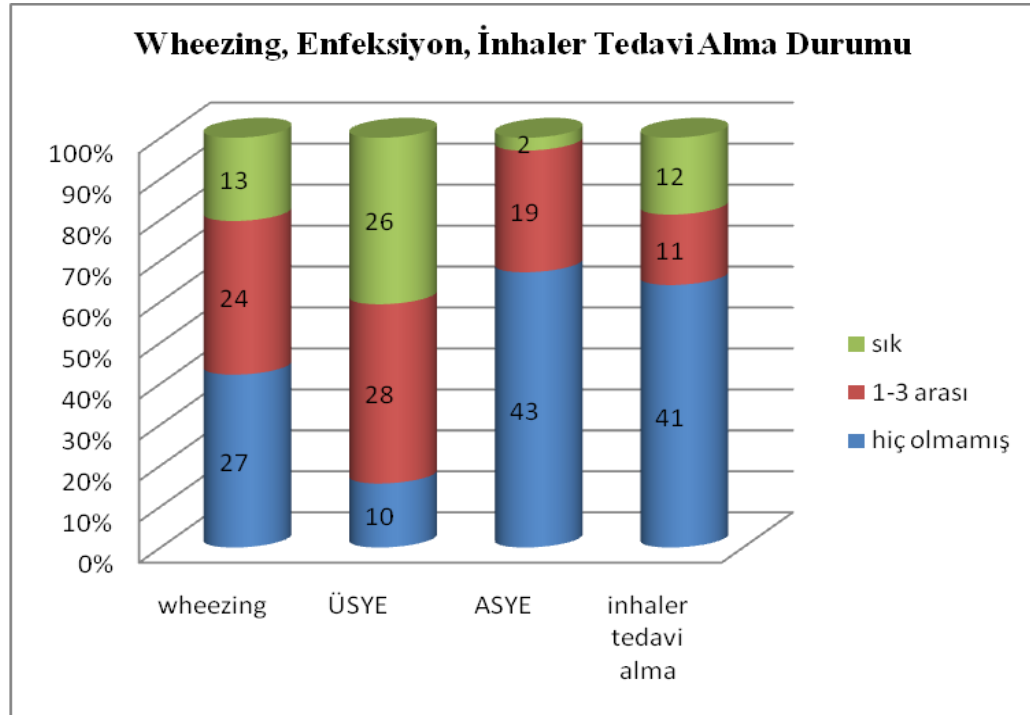
Bebeklerin %15,6'sı (n:10) hiç ÜSİYE geçirmemi, %43,8'i (n:28) 1-3 arası ÜSİYE geçirdi, %40,6'sı (n:26) sık ÜSİYE geçirdi.

Bebeklerin %67,2'si (n:43) hiç ASİYE geçirmemi, %29,7'si (n:19) 1-3 arası, %3,1'i (n:2) sık ASİYE geçirdi.

Bebeklerin %64,1'i (n:41) hiç inhaler tedavi almadı, %17,1'i (n:11) 1-3 arası, %18,8'i (n:12) ise sık inhaler tedavi aldı. (tablo 19)

Tablo 19. Çalışma sonucunda bebeklerin wheezing, enfeksiyon ve inhaler tedavi alma durumları

		n	%
Wheezing	Hiç geçirmemiş	27	42,2
	1-3 arası geçirmiş	24	37,5
	Sık geçirmiş	13	20,3
ÜSİYE	Hiç geçirmemiş	10	15,6
	1-3 arası geçirmiş	28	43,8
	Sık geçirmiş	26	40,6
ASİYE	Hiç geçirmemiş	43	67,2
	1-3 arası geçirmiş	19	29,7
	Sık geçirmiş	2	3,1
İnhaler tedavi alma	Hiç almamış	41	64,1
	1-3 arası almış	11	17,1
	Sık almış	12	18,8



Şekil 14. Çalışma sonucunda bebeklerin wheezing, enfeksiyon ve inhaler tedavi alma durumları

4.6.3. Alerjik Hastalık Durumları

Çalışma sonucunda bebeklerin %73,5'inin (n:47) alerjisi olmadı, %6,25'inin (n:4) besin alerjisi vardı, %6,25'inin (n:4) ilaç alerjisi vardı, %14'ünün (n:9) nedeni bilinmeyen alerjik ürtiker geçirme öyküsü mevcuttu. (tablo 20)

Tablo 20. Çalışma sonucunda bebeklerin alerjik durumları

	N	%
Alerjisi olmayan	47	73,5
Besin alerjisi	4	6,25
İlaç alerjisi	4	6,25
Nedeni tespit edilemeyen alerjik ürtiker geçiren	9	14



Şekil 15. Çalışma sonucunda bebeklerin alerji durumları

4.7. Çalışma Sonucunda Bebeklerin Vitamin D Düzeyini Etkileyen Faktörlerin Araştırılması

Çalışmanın sonucunda 6 aydan fazla vitamin D alan (400ünite/gün) bebeklerin %48,4'ünün (n:15) serum 25(OH)D₃ düzeyi yeterli, %41,9'unun (n:13) yetersiz, %9,7'sinin (n:3) eksikti. 6 aydan az vitamin D alan (400ünite/gün) bebeklerin %12,1'inin (n:4) serum 25(OH)D₃ düzeyi yeterli, %48,5'inin (n:16) yetersiz, %39,4'ünün (n:13) eksikti. Çalışma sonucunda D vitamini alımı ile serum 25(OH)D₃ düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı saptandı. (p:0,02)

Günde 2 saatten fazla güneş gören bebeklerin %40'ının (n:4) serum 25(OH)D₃ düzeyi yeterli, %50'sinin (n:5) yetersiz, %10'unun (n:1) eksikti. Günde 1 saatten az güneş alanların %15'inin (n:3) serum 25(OH)D₃ düzeyi yeterli, %50'sinin (n:10) yetersiz, %35'inin (n:7) eksikti. Güneş alımı ile serum 25(OH)D₃ düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. (p:0,38)

Bebeklerin mama alımı, süt alımı, yumurta alımı, balık alımı ve ishal geçirme ile serum 25(OH)D₃ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. (tablo 21)

Tablo 21. Çalışma sonucunda vitamin D düzeyini etkileyen faktörlerin araştırılması

Değişkenler		D vitamini n(%)			p değeri
		<20	20-30	>30	
Mama Alımı	Hiç almamış	7(21,2)	17(51,5)	9(27,3)	0,92
	0-100 cc	2(20)	4(40)	4(40)	
	100-200 cc	3(30)	4(40)	3(30)	
	200 cc den fazla	4(36,4)	4(36,4)	3(27,3)	
D vitamin alımı	6 aydan az	13(39,4)	16(48,5)	4(12,1)	0,02
	6 aydan fazla	3(9,7)	13(41,9)	15(48,4)	
Süt alımı cc/gün	400 cc/gün fazla	4(30,8)	5(38,5)	4(30,8)	0,33
	200-400 cc/gün	4(15,4)	14(53,8)	8(30,8)	
	0-200 cc	8(33,3)	10(41,7)	6(25)	
	Almamış	0(0)	0(0)	1(100)	
Yumurta alımı	Almamış	2(40)	2(40)	1(20)	0,66
	Günde 1 tane	11(21,2)	25(48,1)	16(30,8)	
	Günde 2 tane	3(42,9)	2(28,6)	2(28,6)	
Güneş alımı	0-1 saat/gün	7(35)	10(50)	3(15)	0,38
	1-2 saat/gün	8(23,5)	14(41,2)	12(35,3)	
	2-3 saat/gün	1(10)	5(50)	4(40)	
Ishal geçirme	Geçirmemiş	10(26,3)	17(44,7)	11(28,9)	0,35
	1 defa	3(14,3)	10(47,6)	8(38,1)	
	2 defa	0(0)	1(100)	0(0)	
	3 defa	2(66,7)	1(33,3)	0(0)	
	3'ten fazla	1(100)	0(0)	0(0)	
Levrek balığı alımı	Almamış	6(18,2)	15(45,5)	12(36,4)	0,31
	Almış	10(32,3)	14(45,2)	7(22,6)	
Çupra balığı alımı	Almamış	11(23,9)	20(43,5)	15(32,6)	0,71
	Almış	5(27,8)	9(50)	4(22,2)	

4.8. Çalışma Sonucunda Vitamin D Düzeyi ile; Wheezing, Alerji ve Enfeksiyon İlişkisi

Çalışmanın sonucunda nefes darlığı geçiren bebeklerin %66,7'sinin (n:2) serum 25(OH)D₃ düzeyi yetersiz, %33,3'ünün yeterliydi. İstatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,57). Çalışma sonucunda hiçbir bebeğin enfeksiyonsuz dönemde nefes darlığı olmadı.

Sık ÜSİYE geçiren bebeklerin %23,1'inin (n:6) serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik, %42,3'ünün (n:11) yetersiz, %34,6'sının (n:9) yeterliydi. 1-3 arası ÜSİYE geçiren bebeklerin %32,1'inin (n:9) serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik, %42,9'unun (n:12) yetersiz, %25'inin (n:7) yeterliydi. Hiç ÜSİYE geçirmeyen bebeklerin %10'unun (n:1) serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik, %60'ının (n:6) yetersiz, %30'unun (n:3) yeterliydi. Çalışma sonucunda yine ÜSİYE geçirme ile serum 25(OH)D₃ düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.(p:0,64)

Sık ASİYE geçiren hastaların hepsinin (n:2) serum 25(OH)D₃ düzeyi yetersiz geldi. 1-3 arasında ASİYE geçiren bebeklerin %31,6'sının (n:6) serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik, %42,1'inin (n:8) yetersiz, %26,3'ünün (n:5) yeterliydi. ASİYE geçirmeyenlerin %10'unun (n:1) serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik, %60'ının (n:6) yetersiz, %30'unun (n:3) yeterliydi. Çalışma sonucunda yine ASİYE geçirme ile serum vitamin 25(OH)D₃ düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,55).

Enfeksiyon geçirmeden dolayı hastanede yatan bebeklerin hepsinin (n:4) serum 25(OH)D₃ düzeyi yetersiz geldi. Hastanede yatmayan bebeklerin %26,7'sinin (n:16) serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik, %41,7'sinin(n:25) yetersiz, %31,7'sinin (n:19) yeterliydi. Çalışma sonucunda istatistiksel olarak enfeksiyondan hastanede yatma ile serum 25(OH)D₃ düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.(p:0,07)

Astım atağı geçiren bebeklerin hepsinin (n:4) serum 25(OH)D₃ düzeyi yetersizdi. Astım atağı geçirmeyen bebeklerin %26,7'sinin (n:16) serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik, %41,7'sinin(n:25) yetersiz, %31,7'sinin (n:19) yeterliydi. Astım atağı geçiren bebeklerin hepsinin serum 25(OH)D₃ düzeyi yetersiz gelmesine rağmen çalışma sonucunda istatistiksel olarak astım atağı geçirme ile serum 25(OH)D₃ düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,07).

Sık inhaler tedavi alan bebeklerin %8,3'ünün (n:1) serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik, %58,3'ünün (n:7) yetersiz, %33,3'ünün (n:4) yeterliydi. 1-3 arası inhaler tedavi

alan bebeklerin %45,5'inin (n:5) serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik, %36,4'ünün (n:4) yetersiz, %18,2'sinin (n: 2) yeterliydi. Hiç inhaler tedavi almayan bebeklerin %24,4'ünün (n:10) serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik, %43,9'unun (n:18) yetersiz, %31,7'sinin (n:19) yeterliydi. Çalışma sonucunda inhaler tedavi alma ile serum vitamin 25(OH)D₃ düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. (p:0,34) (tablo 22)

Çalışma sonucunda sık wheezing geçiren bebeklerin %23,1'inin (n:3) serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik, %53,8'inin yetersiz, %23,1'inin yeterliydi. 1-3 arası wheezing geçiren hastaların %41,7'sinin (n:10) serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik, %41,7'sinin (n:10) yetersiz, %16,7'sinin (n:4) yeterliydi. Hiç wheezing geçirmeyenlerin %11,1'inin (n:3) serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik, %44,4'ünün (n:12) yetersiz, %44,4'ünün (n:12) yeterliydi. Bu şekilde wheezing ile serum vitamin 25(OH)D₃ düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,72)(tablo:22). Ancak bebekler wheezing geçiren ve geçirmeyen olarak değerlendirildiğinde, vitamin D değeride normal olan ve olmayan olarak değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p:0,02)(tablo:23).

Çalışmanın sonucunda besin alerjisi olan bebeklerin %25'inin (n:1) serum vitamin 25(OH)D₃ düzeyi eksik, %50'sinin (n:2) yetersiz, %25'inin (n:1) yeterliydi. İlaç alerjisi olanların %50'sinin (n:2) serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik, %50'sinin yetertersizdi. Nedeni bilinmeyen alerjik ürtikeri olan bebeklerin %33,3'ünün (n:3) serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik, %55,6'sının (n:5) yetersiz, %11,1'inin (n:1) yeterliydi. Alerjisi olmayan bebeklerin %21,3'ünün (n:10) serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik, %42,5'inin (n:20) yetersiz, %36,2'inin (n:17) yeterliydi. İlaç, besin alerjisi ve nedeni bilinmeyen alerjik ürtiker geçirme ile serum vitamin 25(OH)D₃ düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. (p:0,55) (tablo:22) Ancak bebekler alerjisi olan ve olmayan olarak değerlendirildiğinde, vitamin D değeride normal olan ve olmayan olarak değerlendirildiğinde istatistiksel olarak sınırda anlamlı ilişki saptandı (p:0,052) (tablo:23).

Tablo 22. Çalışma sonucunda vitamin D düzeyi ile wheezing, alerji ve enfeksiyon ilişkisi

Değişkenler	D vitamini n(%)				P değeri
		<20	20-30	>30	
Wheezing	Hiç geçirmemiş	3(11,1)	12(44,4)	12(44,4)	0,72
	1-3 arası geçirmiş	10(41,7)	10(41,7)	4(16,7)	
	Sık geçirmiş	3(23,1)	7(53,8)	3(23,1)	
Nefes Darlığı	Geçirmemiş	16(26,2)	27(44,3)	18(29,5)	0,57
	Geçirmiş	0(0)	2(66,7)	1(33,3)	
ÜSYE	Geçirmemiş	1(10)	6(60)	3(30)	0,64
	1-3 arası geçirmiş	9(32,1)	12(42,9)	7(25)	
	Sık geçirmiş	6(23,1)	11(42,3)	9(34,6)	
ASYE	Geçirmemiş	10(23,3)	19(44,2)	14(32,6)	0,55
	1-3 arası geçirmiş	6(31,6)	8(42,1)	5(26,3)	
	Sık geçirmiş	0(0)(0)	2(100)	0(0)	
Enfeksiyondan Hastaneye yatış	Yatmayan	16(26,7)	25(41,7)	19(31,7)	0,07
	Yatanlar	0(0)	4(100)	0(0)	
Astım atağı geçirme	Geçirmeyen	16(26,7)	25(41,7)	19(31,7)	0,07
	Geçiren	0(0)	4(100)	0(0)	
İnhaler tedavi alma	Hiç almamış	10(24,4)	18(43,9)	13(31,7)	0,34
	1-3 arası almış	5(45,5)	4(34,6)	2(18,2)	
	Sık almış	1(8,3)	7(58,3)	4(33,3)	
Alerji	Alerjisi olmamış	10(21,3)	20(42,5)	17(36,2)	0,55
	Besin alerjisi	1(25)	2(50)	1(25)	
	İlaç alerjisi	2(50)	2(50)	0(0)	
	Nedeni bilinmeyen alerjik ürtiker	3(33,3)	5(55,6)	1(11,1)	

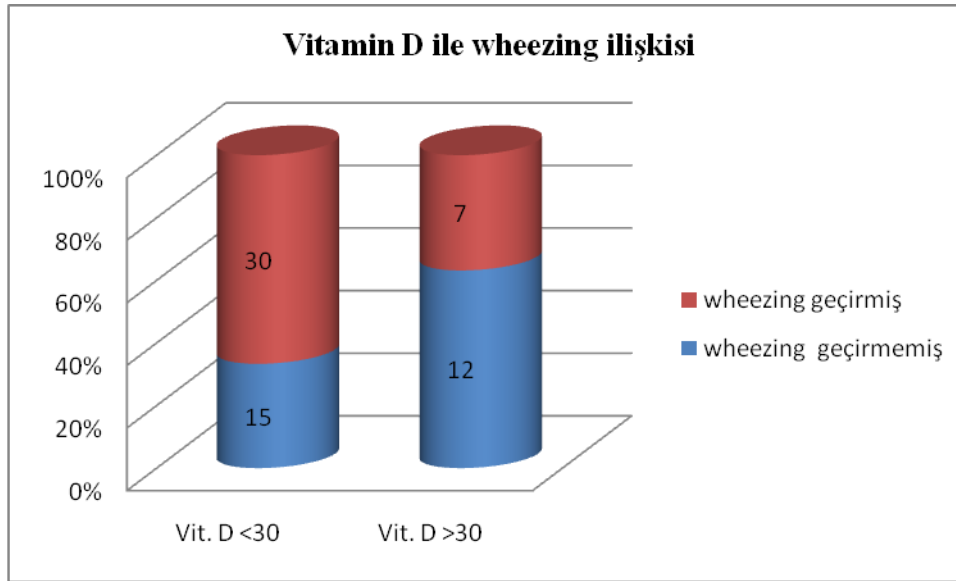
Bebeklerin vitamin D düzeyleri 30ng/ml altında veya üstünde olarak değerlendirildiğinde ve en az bir wheezing geçirme karşılaştırıldığında en az bir wheezing geçiren bebeklerin %81,1'inin (n:30) serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik veya yetersiz, %18,9'unun (n:7) yeterliydi. Wheezing geçirmeyen bebeklerin %55,6'sının (n:15) serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik veya yetersiz, %44,4'ünün (n:12) yeterliydi. En az bir wheezing geçirme ile serum vitamin 25(OH)D₃ düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p:0,02) (tablo23).

Alerjisi olan bebeklerin %88,2'inin (n:15) serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik veya yetersiz, %11,8'inin (n:2) yeterliydi. Alerjisi olmayan bebeklerin %63,8'inin (n:30)

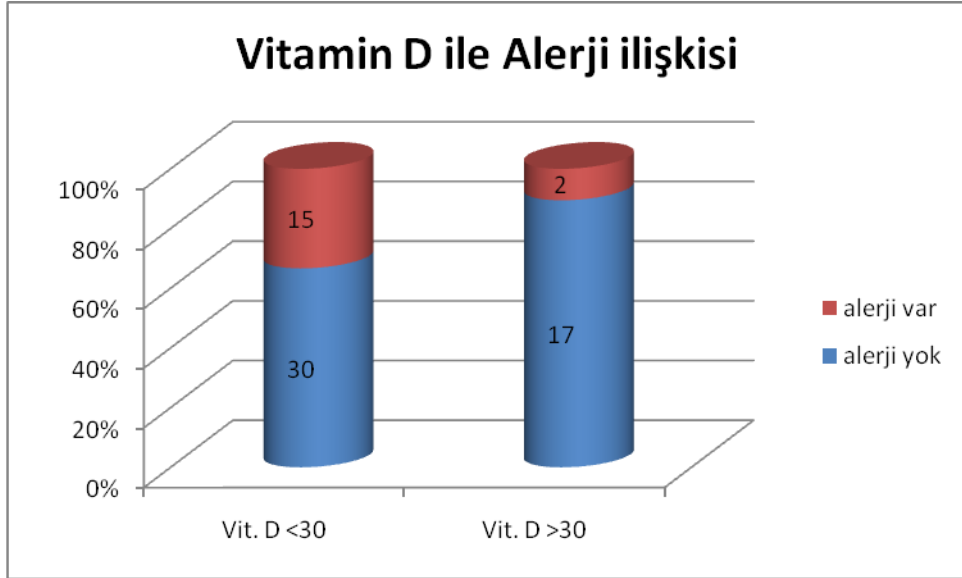
serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik veya yetersiz, %36,2'sinin (n:17) yeterliydi. Alerjisi olanlar ile serum 25(OH)D₃ düzeyi arasında istatistiksel olarak sınırda anlamlı ilişki saptandı. (p:0,052)(tablo 23)

Tablo 23. Çalışma sonucunda vitamin D düzeyi ile wheezing, alerji ilişkisi

		D vitamini n(%)		
Değişkenler		<30	>30	p değeri
Wheezing	Hiç geçirmemiş	15(55,6)	12(44,4)	0,02
	Geçirmiş	30(81,1)	7(18,9)	
Alerji	Alerji yok	30(63,8)	17(36,2)	0,052
	Allerji var	15(88,2)	2(11,8)	



Şekil 16. Çalışma sonucunda serum vitamin D düzeyi ile wheezing ilişkisi



Şekil 17. Çalışma sonucunda serum vitamin D düzeyi ile aleji ilişkisi

Serum 25(OH)D₃ düzeyi normal olan ile olmayanlar arasında inhaler tedavi alma, nefes darlığı geçirme, ÜSYE, ASYE, astım atağı geçirme, enfeksiyondan hastanede yatma arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.(tablo 24)

Tablo 24. Vitamin D düzeyi ile enfeksiyon, nefes darlığı ve inhaler tedavi alma ilişkisi

		D vitamini n(%)		p değeri
		<30	>30	
Inhaler tedavi	Hiç almamış	28(68,3)	13(31,7)	0,43
	Almış	17(73,9)	6(26,1)	
Nefes darlığı	Geçirmemiş	43(70,5)	18(29,5)	0,65
	Geçirmiş	2(66,7)	1(33,3)	
ÜSYE	Geçirmemiş	7(70)	3(30)	0,62
	Geçirmiş	38(70,4)	16(29,6)	
ASYE	Geçirmemiş	29(67,4)	14(32,6)	0,33
	Geçirmiş	16(76,2)	5(23,8)	
Astım atağı geçirme	Geçirmemiş	41(68,3)	19(31,7)	0,23
	Geçirmiş	4(100)	0(0)	
Enfeksiyondan hastanede yatma	Yatmamış	41(68,3)	19(31,7)	0,23
	Yatmış	4(100)	0(0)	

4.9. Çalışma Sonucunda Vitamin D Alımı ile Wheezing, Alerji ve Enfeksiyon İlişkisi

Çalışma sonucunda wheezing geçiren bebeklerin %56,8'i (n:21) 6 aydan az, %43,2'si (n:16) 6 aydan fazla vitamin D(400ü/gün) aldı. Wheezing geçirmeyen bebeklerin %44,4'ü (n:12) 6 aydan az, %55,6'sı (n:15) 6 aydan fazla vitamin D aldı. İstatistiksel olarak vitamin D alımı ile wheezing geçirme arasında anlamlı ilişki saptanmadı. (p:0,44)

Alerjisi olmayan bebeklerin %44,6'sı (n:21) 6 aydan az, %55,4'ü (n:26) 6 aydan fazla vitamin D(400ü/gün) aldı. Besin alerjisi olan bebeklerin %75'i (n:3) 6 aydan az, %25'i (n:1) 6 aydan fazla vitamin D aldı. İlaç alerjisi olan bebeklerin hepsi (n:4) 6 aydan az vitamin D aldı. Etkeni bulunamayan alerjisi olan bebeklerin %55,5'i (n:5) 6 aydan az, %44,5'i (n:4) 6 aydan fazla vitamin D aldı. İstatistiksel olarak vitamin D alımı ile ilaç alerjisi, besin alerjisi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. (p:0,24)

Vitamin D alımı ile inhaler tedavi alma, nefes darlığı geçirme, ÜSYE, ASYE, astım atağı geçirme arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. (tablo 25)

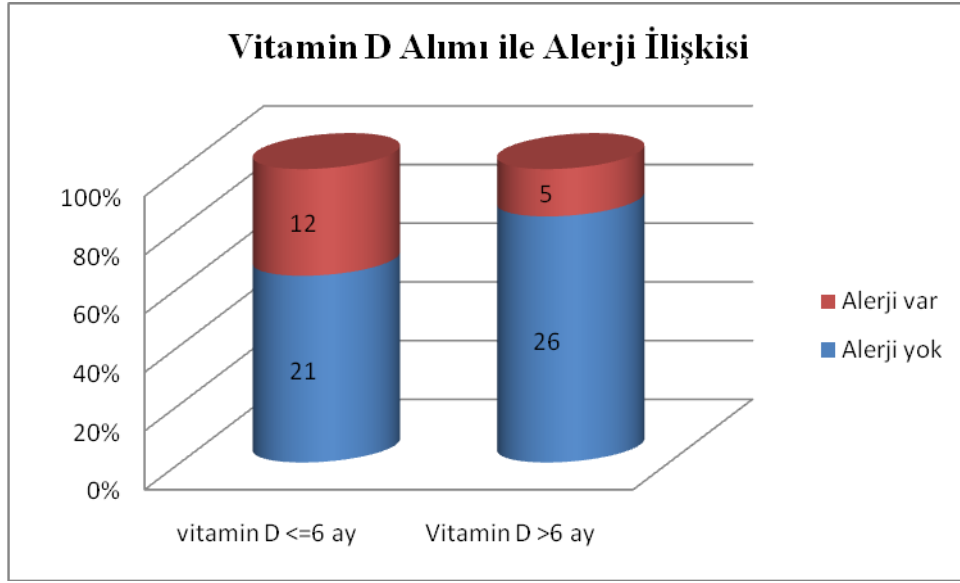
Tablo 25. Çalışma sonucunda vitamin D alımı ile alerji, wheezing ve enfeksiyon ilişkisi

		D vitamini alımı		P değeri
		<=6	>6	
Wheezing	Geçirmemiş	12(44,4)	15(55,6)	0,44
	Geçirmiş	21(56,8)	16(43,2)	
Alerji	Alerji yok	21(44,6)	26(55,4)	0,24
	Besin alerjisi	3(75)	1(25)	
	İlaç alejisi	4(100)	0(0)	
	Etkeni bulunamayan	5(55,5)	4(45,5)	
İnhaler tedavi	Almamış	22(53,7)	19(46,3)	0,88
	1-3 arası almış	5(45,5)	6(54,5)	
	Sık almış	6(50)	6(50)	
Nefes darlığı	Olmamış	30(49,2)	31(50,8)	0,13
	Olmuş	3(100)	0(0)	
ÜSYE	Geçirmemiş	5(50)	5(50)	0,51
	1-3 arası geçirmiş	15(53,6)	13(46,4)	
	Sık geçirmiş	13(50)	13(50)	
ASYE	Geçirmemiş	22(51,2)	21(48,8)	0,99
	1-3 arası geçirmiş	10(52,6)	9(47,4)	
	Sık geçirmiş	1(50)	1(50)	
Enfeksiyondan hastanede yatma	Yatmamış	31(51,7)	29(48,3)	0,66
	Yatmış	2(50)	2(50)	
Astım atak	Geçirmemiş	31(51,7)	29(48,3)	0,66
	Geçirmiş	2(50)	2(50)	

Bebekler alerjisi olan ve olmayan şeklinde değerlendirildiğinde alerjisi olan bebeklerin %70,5'i (n:12) 6 aydan az, %29,5'i (n:5) 6 aydan fazla vitamin D aldı. Alerjisi olmayan bebeklerin %44,6'sı (n:21) 6 aydan az, %55,4'ü (n:26) 6 aydan fazla vitamin D aldı. Çalışma sonucunda alerji durumu ile vitamin D alımı arasında istatistiksel olarak sınırda anlamlı ilişki saptandı (p:0,06) (tablo 26).

Tablo 26. Çalışma sonucunda alerji durumu ile vitamin D alımı ilişkisi

		Vitamin D alımı		P değeri
		<=6	>6	
Alerji geçirme	Alerji yok	21(44,6)	26(55,4)	0,06
	Alerji var	12(70,5)	5(29,5)	



Şekil 18. Çalışma sonucunda vitamin D alımı ile alerji ilişkisi

5. TARTIŞMA

Yeni bilgilere göre insan vücudundaki tüm dokularda vitamin D reseptörü bulunmaktadır ve birden fazla etkiye sahip bu hormona olan ilgi artmaktadır. Vitamin D eksikliği yaygındır ve artmaktadır. Global sağlıkta uygun serum vitamin D düzeyinde, eksikliğin limiti veya ilave tedavisinin dozunda fikir birliği bulunmamaktadır. Vitamin D'nin tekrarlayan çeşitli respiratuar enfeksiyonlarla yakından ilişkili olduğu görülmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar çocuklarda düşük 25(OH)Vit D düzeyi ile üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları arasında ilişki olduğunu göstermiştir ve vitamin D eksikliği astımlı hastalarda semptomlarda ve morbidite oranında katkısı olduğu düşünülmektedir. Çalışmalarda maternal vitamin D eksikliği ile fetal akciğer gelişimi, immünite gelişimi ve çocukluk çağı astım ile yüksek oranda bir ilişki olduğu görülmektedir. Aynı zamanda vitamin D eksikliğinde çocukluk çağı atopisi ve yiyecek alerjisinde ilişkili olduğu düşünülmektedir⁽¹²⁴⁾.

Amacımız bebeklerde vitamin D düzeyini etkileyen faktörleri ve sonuçlarını incelemektir. Bu amaçla Adana'da Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesinde şubat 2010-şubat 2011 tarihleri arasında doğan ve Adana'da ikamet eden 64 sağlıklı bebek izlendi. Bebeklerin serum vitamin D düzeyleri ile onu etkileyen faktörler ve vitamin D'nin wheezing, alerji ve enfeksiyon hastalıkları arasındaki ilişkisi araştırıldı.

Bu çalışmada vitamin D serum düzeyi yüksek basınçlı sıvı kromatografi ile 25(OH)D₃ düzeyine bakılarak değerlendirilmiştir. 25(OH)D₃, vitamin D'nin yarı ömrü 2-3 hafta olan major sirkulatuar formudur. Hem vitamin D alımını hem de endojen yapımı göstermektedir⁽¹²⁵⁾. Biyolojik aktif form 1,25(OH)₂D ideal ölçüm için uygun değildir çünkü yarı ömrü 4-6 saat kısa ve sirkulatuar düzeyleri 25(OH)D'den 1000 kat düşüktür.

D vitamini yetersizliği ve eksikliğin tanımlanmasında 25(OH)D₃'ün normal aralığının belirlenmesi için birçok çalışma yapılmıştır. Malabanan ve ark. tarafından 25(OH)D₃ düzeyleri 11-25 ng/ml olan sağlıklı erişkinlere 8 hafta boyunca 50.000 IU vitamin D verilmesinin ardından 25(OH)D₃ düzeylerinin ortalamadan % 100 arttığı, PTH düzeylerinin 25(OH)D₃ düzeyi 11-15 ng/ml olanlarda % 55, 16-19 ng/ml

olanlarda % 35 arttığı saptanmıştır. Ancak >20 ng/ml olanlarda değişiklik saptanmamıştır⁽¹²⁶⁾. Benzer birçok çalışmadan yola çıkarak 25(OH)D₃ düzeyi; 20 ng/ml'den düşük ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29 ng/ml arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/ml'den yüksek ise normal D vitamini düzeyi, 150 ng/ml'den yüksek ise D vitamini intoksikasyonu olarak belirlenmiştir⁽⁴¹⁾.

Bizim çalışmamızdan elde edilen bulgular değerlendirilirken çalışmamızın bazı kısıtlılıkları dikkate alınmalıdır. Bunlar; çalışmaya alınan hasta sayısının az olması, alınan kan örneklerinden VDR genetik varyantlarının incelenmemesi sayılabilir.

Epidemiyolojik çalışmalar vitamin D eksikliği prevalansının kuzey Amerika ve batı Avrupa başta olmak üzere tüm dünyada giderek arttığını göstermektedir⁽¹²⁷⁾. Bazı ülkelerde besinlerin vitamin D ile güçlendirilmesi ve vitamin D içeren multivitaminler önerilmesine rağmen vitamin D eksikliği görülmektedir. Bunda yaşam tarzında olan değişiklikler suçlanmaktadır⁽¹⁶⁾.

Vitamin D'nin iki kaynağı güneş ışınları ve diyetdir. İnsanlarda temel vitamin D kaynağı ciltten UVB ışınlarıyla sentezlenen vitamin D'dir. Kuzey bölgelerde 37° üzeri enlemlerde Kasım-Mart aylarında UVB ışınlarının yetersiz olması, cilt kanserinden korunma amaçlı güneş kremlerinin kullanımı ve son yıllarda görülen yaşam tarzı değişiklikleriyle dışarıda daha az zaman geçirilmesi vitamin D eksikliğinde artışa neden olmaktadır⁽¹²⁸⁾. Ülkemizde vitamin D eksikliğinin en sık nedeni, D vitaminin yetersiz sentezi ve besinlerle yetersiz alımıdır⁽²²⁾. Deriye penetre olan solar ultraviyole B (UVB) fotonlarının sayısını etkileyen faktörler veya derideki 7-dehidrokolesterolün miktarındaki değişiklikler vitamin D'nin ciltteki üretimini etkilemektedir⁽²³⁾. Bu sebebler arasında, pigmentasyon artışı, ileri yaş, güneş koruyucu kullanımı, mevsimler ve enlem, kapalı giyim tarzı, obezite, hava kirliliği sayılabilir⁽²³⁾.

Vitamin D'nin cinsiyet ile ilişkisini araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde 14,091 kişi üzerinde yapılan NHANES(National Health and Nutrition Examination Survey) III çalışmasının verilerinin Black ve ark. tarafından incelendiğinde serum ortalama vitamin D düzeyi kadınlarda (28,72 ng/ml) erkeklere (31,37 ng/ml) oranla anlamlı düşük bulunmuştur⁽⁵⁾. Bizim çalışmamızda vitamin D düzeyi ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmadı. (p:0,74)

Bizim çalışmamızın sonucunda vitamin D düzeyini etkileyen faktörler araştırıldığında sadece çalışma sonucunda vitamin D alımı ile ilişkili olduğu tespit edildi. (p:0,02)

Ülkemizdeki vitamin D eksikliği sıklığına ait kesin veriler bulunmamakla beraber % 40-75 arasında değişen değerler gösterilmiştir. Bir çalışmada Türk ve Fas'lı kadınlarda D vitamin eksikliği sırayla % 55 ve % 84 oranlarında saptanmıştır. Doğru grubu olan ülkelerdeki D vitamini eksikliği batılı ülkelere % 5-8 daha fazla bulunmuştur. Bu durum, ülkelerin 51° kuzey enleminde olmasından dolayı güneş ışınlarına yalnız Nisan-Eylül ayları arasında maruz kalmalarına bağlanmıştır⁽¹²⁹⁻¹³⁰⁾.

Dünya çapında yaklaşık 1 milyar insanda, vitamin D düzeylerinde bozukluk olduğu öngörülmektedir. Avrupa ve ABD'de yaşlılarda yapılan çalışmalarda, % 40 ila % 100 arasında değişen vitamin D eksikliği tespit edilmiştir⁽¹³¹⁻¹³²⁻¹³³⁾. NHANES verilerine göre ise ABD'de % 25-57 oranında vitamin D eksikliği saptanmaktadır. Aynı çalışmanın hastanede yapılan ayağında ise bu oran % 57 olarak bulunmuştur⁽¹³⁴⁻¹³⁵⁾.

Bizim çalışmamızın başlangıcında bebeklerin %48,4'ünün (n:31) vitamin D düzeyi yeterli, %39,1'inin (n:25) yetersiz, %12,5'inin (n:8) eksikti. Çalışmanın sonucunda vitamin D düzeyi yeterli olan bebeklerin oranı %29,7'ye (n:19) düştü. Vitamin D düzeyi yetersiz bebeklerin oranı %45,3'e (n:29), eksik olan bebeklerin oranı %25'e (n:16) çıktı. Bu durumun nedeni olarak bebeklerin çoğu diyetten yeteri kadar vitamin D alamaması, bebeklerin güneşe yeteri kadar çıkarılmaması ve özellikle bir yaşından sonra vitamin desteğinin kesilmesi olduğu düşünülmüştür.

Bener ve ark. yaptığı çalışmada Katar'da 671 astımlı ve 603 sağlıklı çocuk Ekim 2009-Haziran 2010 tarihleri arasında çalışmaya dahil edilmiş; radioimmunoassay ile belirlenen vitamin D düzeyi ve eksikliği açısından iki grup karşılaştırılmıştır. Astımlı grubun % 68'inde vitamin D eksikliği saptanırken, serum ortalama vitamin D düzeyi $17,2 \pm 11,0$ bulunmuştur. Astımlı grupta vitamin D eksikliği kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha sık ve vitamin D ortalaması anlamlı derecede düşük bulunmuştur⁽¹³⁶⁾.

2001-2006 yılları arasında yaşları 6-14 arasında değişen 616 astımlı Costa-Ricolu çocukla yapılan Brehm ve ark. çalışmasında ise astımlı grubun sadece % 28'inde vitamin D yetersizliği saptanmış, vitamin D eksikliği prevalansı ise sadece % 3,4

bulunmuştur⁽⁶⁴⁾. Bu sonuç ülkenin 10. Enlemde bulunmasına ve ortalama günlük vitamin D alımının önerilen değere yakın olmasına bağlanmıştır.

Astımda vitamin D eksikliği sıklığını araştıran Freishtat ve ark. 'nın kentte yaşayan Afriko-Amerikan gençlerde yaptığı çalışmada, vitamin D yetersizliği ve eksikliği prevalansı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada 85 astımlı hasta ile 21 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış ve hasta grubunun % 54'ünde vitamin D eksikliği ve % 86'sında vitamin D yetersizliği saptanmıştır⁽¹³⁷⁾. Bu çalışmada astımlı hastalarda mevsimler arasında serum vitamin D düzeyleri arasında anlamlı fark olduğu gösterilmiştir. Kış aylarında yaz aylarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde vitamin D düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir⁽¹³⁷⁾.

Bizim çalışmamıza alınan bebekler haziran ve aralık ayları arasında çalışmaya alındı ve böylece mevsimsel farklılık ortadan kaldırılmaya çalışılmıştır.

Camargo ve akadaşlarının Yenizelanda'da yaptığı 2011 yılındaki bir prospektif çalışmasında, doğumdan itibaren 5 yıl takip edilen 922 çocukta, kordon kanı 25 OH vitamin D düzeyi ile respiratuar enfeksiyon ve çocukluk çağı wheezing arasında ters bir ilişki olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmadaki sonuçlara göre gebelikte alınan vitamin D'nin in utero dönemde ve doğumdan sonraki ilk birkaç ayda immün sistemin gelişmesine yardımcı olabileceği düşünülmüştür⁽⁷³⁾. Yine 2006 yılında camargo ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada annede gebelik boyunca alınan vitamin D ile çocuklarda terarlayan wheezing arasında ters ilişki saptamıştır. Gebelik boyunca daha fazla vitamin D alan annelerin çocuklarında daha az wheezing olduğu görülmektedir⁽⁵⁶⁻¹³⁸⁾. Yakın zamanda japon araştırmacılar infantil wheezing ile maternal vitamin D düzeyi arasında ters ilişki olduğunu rapor etmişlerdir⁽¹³⁹⁾. Yalnız bu çalışmalarda sadece kord kanından vitamin D düzeyi çalışılmıştır, çocuklardan daha sonra vitamin D düzeyi çalışılmamıştır.

Zosky ve ark. tarafından vitamin D eksikliğinin akciğer yapı ve fonksiyonlarını etkileyip etkilemediğini göstermek amacıyla yapılan fare çalışmasında, diyet düzenlemesiyle vitamin D eksikliği geliştirilen farelerin yavrularının 2 haftalıkken somatik gelişmeleri (kilo ve boy), akciğer fonksiyonları ve akciğer yapıları incelenmiştir. Vitamin D'nin somatik gelişimi etkilemediği ancak akciğer hacmini azalttığı bulunmuştur. Akciğerlerin somatik büyümesini değiştirmedeği, histolojik olarak akciğer dokusunun hemen hemen korunduğu ancak akciğer hacminde azalma

olduğu saptanmıştır⁽¹⁴⁰⁾. Bu çalışma sonucunda vitamin D eksikliğinin öncelikle akciğer hacim değişimlerinden kaynaklanan fonksiyon kayıplarına neden olduğu bulunmuş ve vitamin D ile obstruktif akciğer hastalıkları arasındaki ilişkiyi açıklayabileceği savunulmuştur.

Yapılan diğer son çalışmalarda vitamin D'nin de akciğer fonksiyonları üzerine olumlu etkisi olabileceği düşünülmüştür. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) Black ve ark. tarafından NHANES III çalışmasının verilerinin incelendiği bir çalışmada, yaş cinsiyet, ırk, vücut kitle indeksi ve sigara öyküsüne göre standardizasyon yapıldıktan sonra, serum vitamin D düzeyi ile FEV1 ve FVC arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır⁽⁵⁾.

Sutherland ve ark. tarafından yapılan çalışmada 54 astımlı erişkin hasta değerlendirilmiş, serum ortalama vitamin D düzeyi $28,1 \pm 7,3$ saptanmıştır. Bu çalışmada serum vitamin D düzeyi, daha iyi akciğer fonksiyonları ile ilişkili bulunmuştur⁽⁴⁾. Bizim çalışmamızda vitamin D düzeyi ile akciğer fonksiyonu bebeklerin yaşlarından dolayı çalışılamamıştır.

Poon ve ark.'nın yaptığı Fransız ve Kanadalı aileler üzerinde yaptığı çalışmada 223 bağımsız aile incelenmiş toplamda 1139 kişi ve 570 astımlı hastada genotiplendirme çalışması yapılmış ve VDR allellik varyantlarının (6 farklı tek nükleotid polimorfizmi) astım ve atopi ile ilişkisi gösterilmiştir⁽¹⁴¹⁾. Raby ve ark. tarafından yürütülen Childhood Asthma Management Programme çalışmasının bilgilerini içeren ailesel çalışma ve Nurses' Health Study'nin parçası olan vaka kontrol kesitsel çalışma verileri de VDR polimorfizmleri ile astım arasında ilişki gösterilmiştir⁽¹⁴²⁾. Bosse ve ark. yaptıkları çalışmada $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin astım patogenezinde önemli rolü olan bronş düz kas hücrelerinde VDR üzerinden etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu hücrelerdeki öncesinde astıma yatkınlık ve patogenezinde rol aldığı bilinen birçok genin (düz kas kasılması, düz kas enflamasyonu, glukokortikoid ve prostaglandin) düzenlenmesinde vitamin D'nin etkili olduğu gösterilmiştir. Daha ayrıntılı analizlerle hücresel hareket, büyüme ve proliferasyonu ile ilgili genlerinde vitamin D ile up-regüle edildiği gösterilmiştir. Bu bulgularla, bronş düz kaslarındaki vitamin D tarafından aktive edilmiş genlerin hava yolu remodelingini etkileyerek astım patogenezinde rol oynayabileceği savunulmuştur⁽¹⁴³⁾.

Bu çalışmaların umut veren sonuçları ile vitamin D'nin immün sistem ve astım patogenezi üzerine etkileri araştırılmaya başlanmıştır. Astımda ana patofizyolojik olay

Th1/Th2 dengesinin Th2 yönünde bozulmasıdır. Th1 hücreler hücrel immünitede görevli IFN- γ , IL-2 ve TNF- α salgılayan; Th2 hücreler ise antikor-aracılıklı immünitede görevli IL-4 ve IL-5 salgılayan. Astımda Th2 aktivitesindeki artışa bağlı IgE üretimi artar ve bu artış hava yolu enflamasyonu ve hava yolu aşırı duyarlılığına sebep olur. 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 'ün Th hücrelerden IFN- γ , IL-2 ve IL-5 salınımını azaltırken IL-4 salınımını arttırdığı ve dengeyi Th2 yönünde bozduğu Mahon ve ark. çalışmasında gösterilmiştir⁽¹⁴⁴⁾.

Vitamin D'nin immün sistem etkileri üzerine bilgiler giderek artarken astımın klinik bulguları üzerine etkileri ikinci planda kalmaktadır⁽¹⁴⁵⁾. NHANES III sonuçlarında serum vitamin D düzeyi ile solunum yolu enfeksiyonları arasında ilişki gösterilmiş ve bu ilişkinin astım ve kronik obstruktif akciğer hastalığı olanlarda daha da belirgin olduğu saptanmıştır⁽³⁷⁾.

Vitamin D'nin astım gelişimi ile temel ilişkisi tartışma konusudur; bazı araştırmacılara göre vitamin D takviyesi astıma neden olabilmektedir. Hypponen ve ark.'nın kuzey Finlandiya'da yaptığı doğum kohord çalışmasında süt çocukluğu döneminde yüksek doz (2000 IU/gun) D vitamini kullananlarda 31 yaşında atopi, alerjik rinit ve astım görülme sıklığının arttığı gösterilmiş ancak bu çalışmada annenin vitamin D alımı ve çocukluk çağı alerji/atopi durumu incelenmemiştir⁽⁵⁴⁾. Gale ve arkakadaşlarının yaptığı çalışmada gebelikte serum vitamin D düzeyleri yüksek olan annelerin çocuklarında 9. ay ve 9. yılda astım riskinde artış olduğu saptanmıştır⁽⁵⁵⁾. Ancak bu çalışmada 9 yıllık takipte hastaların yalnızca % 40'ı çalışmayı tamamlamıştır.

Astımda hava yolu enflamasyonun temel olay olduğu ve inhale glukokortikoidlerin de temel tedavi olduğu bilinmektedir ancak bazı astımlı hastalarda yüksek doz oral glukokortikoid tedaviye rağmen klinik cevabın kötü olduğu görülmekte ve bu hastalar steroid-rezistan hastalar olarak sınıflandırılmaktadırlar⁽¹⁴⁶⁾. Steroid rezistan hastaların CD4+ hücreleri deksametazon ile uyarıldığında IL-10 salgılamamaktadır⁽¹⁴⁷⁾. Xystrakis ve ark. steroid-dirençli IL-10 salınımı bozulmuş olan astım hastalarına *in vitro* vitamin D verilmesi IL-10'da artışla birlikte deksametazona cevapta artış gözlemlemişlerdir. Buna bağlı olarak vitamin D'nin steroid-dirençli astımda glukokortikoidlere cevabı arttırdığını savunmuşlardır⁽³⁾. Ancak yakın zamanda yapılan *in vivo* çalışmalarda, *in vitro* çalışmaların aksi sonuçlar elde edilerek, glukokortikoid maruziyetinde periferik kan mononükleer hücrelerinden IL-10

salınımının artmadığı da Sutherland ve ark. tarafından gösterilmiştir⁽⁴⁾. Vitamin D'nin insan hava yolu düz kas hücrelerinin kemokin ekspresyonunu değiştirdiği ve ek olarak steroid rezistan geninin ekspresyonunu inhibe ettiği öne sürülmüştür⁽¹⁴⁸⁾.

Bizim çalışmamızda bebekler takibe alındıkları sırada bakılan değerlerde vitamin D düzeyi ile wheezing geçirme (p:0,04) ve ihaler tedavi alma arasında (p:0,006) istatistiksel olarak anlamlı ters ilişki saptandı. Vitamin D düzeyi düşük olan hastalar daha çok wheezing geçirdi ve daha çok inhaler tedavi aldı. Astım atağı geçirenlerin %85,7'sinin (n:6) vitamin D düzeyi eksik veya yetersizdi ancak astım atağı ile vitamin D düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. (p:0,13) Nefes darlığı geçiren bebeklerin %70'inin (n:7) vitamin D düzeyi eksik veya yetersizdi ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. (p:0,4) ***Ancak enfeksiyonsuz dönemde nefes darlığı geçiren tüm bebeklerin (n:3) hepsinin vitamin D düzeyi yetersiz veya eksikti istatistiksel olarak vitamin D düzeyi ile anlamlı ters ilişki saptandı. (p:0,01)***

Çalışmanın sonucunda da wheezing ile vitamin D arasında istatistiksel olarak anlamlı ters ilişki saptandı. (p:0,02) Vitamin D düzeyi eksik veya yetersiz olan bebekler daha çok wheezing geçirdi. İnhaler tedavi alanların %73,9'unun vitamin D düzeyi eksik veya yetersiz geldi ancak çalışma sonucunda istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (P:0,43). Nefes darlığı geçirme ile vitamin D düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,65). Takipleri süresince hiçbir bebeğin enfeksiyonsuz dönemde nefes darlığı olmadı.

Bizim çalışmamızda vitamin D alımı ile wheezing geçirme, inhaler tedavi alma ve nefes darlığı geçirme arasında bir ilişki saptanmadı.

Vitamin D-astım hipotezini araştıran deneysel modellerde eozinofilik inflamasyon oluşturulan murinlere Vitamin D'nin eklenmesinin eozinofil göçünü ve IL-5 düzeyini azalttığı gösterilmiştir⁽⁶¹⁾. Hypponen ve arkadaşları tarafından yapılan İngiltere'de 9377 katılımcıyla yapılan doğum kohord çalışmasında ise IgE düzeyi ile vitamin D arasında lineer olmayan bir ilişki saptanmıştır. IgE düzeyleri çok düşük olanlarda ve yüksek olanlarda Vitamin D düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır⁽⁶³⁾.

2001-2006 yılları arasında yaşları 6-14 arasında değişen, % 28'inde vitamin D eksikliği saptanan, 616 astımlı Costa-Ricolu çocukta yapılan Brehm ve ark.'nın çalışmasında vitamin D'nin astım şiddeti belirteçleri olan serum düzeylerinin total IgE

ve eozinofil sayısı ile ters ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Vitamin D düzeyleri yüksek olan hastaların son bir yılda daha nadir hastane yatışı olduğu da gösterilmiştir. Aynı çalışmada vitamin D düzeyi yüksekliği ile anti-enflamatuvar tedavi ihtiyacında azalma arasında ilişki gösterilmiştir. Yine bu çalışmada vitamin D ile hava yolu aşırı duyarlılığı ile ters orantılı bulunmuştur⁽⁶⁴⁾. Li ve ark. Tarafından Çin’de 435 astım hastasının değerlendirildiği başka bir çalışmada, 25(OH)D serum düzeyi ile total IgE düzeyi arasında ilişki gösterilememiştir⁽¹⁴⁹⁾.

2013 yılında Almanya’da Heimbeck ve arkadaşlarının yaptığı 1-17 yaş arası 9838 kişinin katıldığı çalışmada düşük vitamin D düzeyi ile egzema arasında anlamlı ters ilişki saptanmıştır. Vitamin D yüksekliği ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. Vitamin D düzeyi düşük olan bireylerde daha az egzema saptanmıştır⁽¹⁵⁰⁾. İki çocuk kohord çalışmasında ve üç erişkin kesitsel çalışmasında yapılmış 5 farklı çalışmada araştırmacılar serum 25-OH-vitamin D ile filaggrin geni arasında ilişki saptamışlardır. Filaggrin mutasyonu saptananlarda 25-OH-vitamin D düzeyi yüksek saptanmıştır⁽¹⁵¹⁾. Ayrıca filaggrin gen mutasyonun olması egzema için bilinen güçlü bir risk faktörüdür, belkide bu durum Almanya’da yapılan çalışmada neden düşük 25-OH-vitamin D düzeyi ile egzema arasında ters ilişki olduğunu açıklamaktadır.

Gale ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yaşamının ilk bir yılı boyunca yüksek miktarda vitamin D alan bebeklerde 6 yaşına geldiklerinde daha yüksek oranda egzema olduğu gösterilmiştir⁽⁵⁵⁾. İtalya’da 37 atopik dermatitli çocukta yapılan bir çalışmada vitamin D düzeyi ile atopik dermatit şiddeti arasında ters ilişki saptanmıştır. Hafif atopik dermatiti olan hastalarda vitamin D düzeyi yüksek bulunurken şiddetli atopik dermatiti olanlarda düşük vitamin D düzeyi saptanmıştır⁽¹⁵²⁾.

Thorp ve arkadaşları, 25 erişkin kronik ürtikerli hasta ile 25 kontrol grubu arasında yapılan araştırmada kronik ürtikerli hastalarda vitamin D düzeyinin kontrol gruba göre daha düşük olduğunu bulmuşlardır⁽¹⁵³⁾. Bu çalışmada kronik ürtikerli hastalarda vitamin D düzeyi ortalaması 29,4ng/ml, kontrol grubunda 39,6ng/ml saptanmıştır ancak vitamin D eksikliği açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

2011 yılında Sharief ve arkadaşları tarafından NHANES 2005-2006 verileriyle 3136 çocuk ve adolesan ile 3454 erişkinde yapılan bir çalışmada; çocuk ve adolesanlarda düşük 25(OH)D düzeyi ile alerjen duyarlılığı, çeşitli yiyecek ve çevresel

alerjenler arasında ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada meşe, yer fıstığı ve saman nezlesi ile vitamin D düşüklüğü arasında güçlü anlamlı bir ilişki saptanmıştır.($p<0,01$) Ayrıca bu çalışmada vitamin D düşüklüğü ile köpek, hamam böceği, alternaria, karides, çayır, bermuda çimi, huş ağacı ve deve dikenini arasında ilişki saptanmıştır. ($p:0,01-0,05$) Bu çalışmada yine çocuk ve adolesanlarda düşük vitamin D düzeyi ile alerji semptomları arasında ilişki saptanmıştır. Erişkinlerde vitamin D düşüklüğü ile hamam böceği, köpek ve saman nezlesi ile anlamlı ilişki saptanmıştır. Alerjen duyarlılığı ile daha düşük anlamlı ilişki saptanmıştır. Alerji semptomları ile anlamlı ilişki bulunmamıştır⁽¹⁵⁴⁾.

Almanya’da 2013 yılında 378 anne ve bebeğinde Weisse ve arkadaşları tarafından yapılan bir kohord çalışmasında bebekler doğumdan itibaren 2 yaşına kadar takip edilmişlerdir. Gebeliğin 34. Haftasında anneden ve ayrıca doğum sırasında kordon kanı alınmıştır. Bu çalışmada anne ve kordon kanı 25(OH)D₃ düzeyi ile ikinci yılda bakılan besin spesifik IgE arasında pozitif anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu ilişki kordon kanı ile daha yüksek oranda bulunmuştur. Vitamin D değeri yüksek olanlarda besin spesifik IgE değeri yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda kordon kanındaki 25(OH)D₃ ile düzenleyici T hücreleri sayısı arasında ters ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada inhaler alerjen spesifik IgE düzeyi, total IgE düzeyi ve atopik dermatit ile 25(OH)D₃ düzeyi arasında bir ilişki saptanmamıştır⁽¹⁵⁵⁾. Hinz ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada kordon kanındaki düzenleyici T hücre sayısı düşük olan bebeklerde yaşamın ilk bir yılı boyunca atopik dermatit gelişme riski ve besin alerjisi hassasiyeti yüksek oranda bulunmuştur⁽¹⁵⁶⁾. Weisse ve arkadaşlarının yaptığı kohort çalışmasında bulunan vitamin D düzeyi ile besin spesifik Ig E arasındaki pozitif ilişkisinin nedeni olarak düzenleyici T hücrelerinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Bizim çalışmanın başlangıcında bebeklerin %21,9’unda (n:14) alerji mevcuttu. Bu bebeklerin %71,4’ünün (n:10) serum 25(OH)D₃ düzeyi yetersiz veya eksikti. Vitamin D düzeyi eksik veya yetersiz olanlarda alerji oranı daha yüksek çıkmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p:0,08$). Bebeklerin %9,4’ünde (n:6) besin alerjisi mevcuttu. Besin alerjisi olanların yarısının serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik veya yetersizdi, yarısının yeterliydi. Besin alerjisinin vitamin D düşüklüğü ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Bebeklerin %6,25’inde (n:4) ilaç alerjisi vardı, bebeklerin hepsinin serum 25(OH)D₃ düzeyi yetersizdi ancak istatistiksel olarak anlamlı

ilişki saptanmadı. Vitamin D alımı ile alerji arasındaki ilişkiye bakıldığında 6 aydan az vitamin D alanların %27,7'sinde(n:10) alerji saptanırken 6 aydan fazla vitamin D alanların %14,2'sinde(n:4) alerji saptanmıştır. Oran olarak 6 aydan az vitamin D alanlarda daha yüksek oranda alerji saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p:0,16)

Çalışmamızın sonucunda bebeklerin %26,5'inde (n:17) alerji saptandı. Bu bebeklerin %88,2'sinin (n:15) serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik veya yetersizdi. Yine vitamin D düzeyi düşük olan bebeklerde alerji oranı yüksek saptandı. İstatistiksel olarak sınırda anlamlı ters ilişki saptandı. (p:0,052) Besin alerjisi olan bebeklerin (n:3) %75'inde serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik veya yetersiz geldi. İlaç alerjisi olan bebeklerin hepsinin serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik veya yetersizdi. Ancak istatistiksel olarak ilişki saptanmadı. (p:0,55) Vitamin D alımı ile alerji arasında ilişkiye bakıldığında 6 aydan az vitamin D alan bebeklerin %36,3'ünde (n:12) alerji saptanırken 6 aydan fazla vitamin D alan bebeklerin %16,1'inde (n:5) alerji saptandı. **Oran olarak 6 aydan az vitamin D alan bebeklerde daha yüksek oranda alerji saptandı. İstatistiksel olarak sınırda anlamlı ters ilişki saptandı. (p:0,06)**

Vitamin D eksikliği respiratuar sekresyonların elimini zorlaştırır ve enfeksiyon gelişimini kolaylaştırır. Son yıllarda yayınlanmış çalışmalarda Vitamin D eksikliği veya şiddetli düzeyde fazla olması tüberküloz enfeksiyonuna hassasiyet geliştiği kanıtlanmıştır⁽¹⁵⁷⁾. Vitamin D ile enfeksiyon arasındaki ilişki yüzyıl öncesinde ilişkilendirilmiştir. Riketsli ve vitamin D eksikliği olan hastalarda daha kolay pnömoni geliştiği Hindistan⁽³⁵⁾, Ethopya⁽¹⁵⁸⁾, Türkiye⁽³⁶⁾, Kuveyt⁽¹⁵⁹⁾ ve Yemen'deki⁽¹⁶⁰⁾ çalışmalarda gösterilmiştir. Wayse ve arkadaşları Hindistanda riketsi olmayanlarda serum vitamin D düzeyi ile ağır akut alt solunum yolu enfeksiyonu (AASYE) ile ilişkisi olduğunu göstermiştir⁽³⁵⁾. Karatekin ve arkadaşları raşitizmi olmayan Türk yenidoğan bebeklerde serum vitamin D konsantrasyonu 10ng/ml den az olanlarda AASYE geçirme ihtimalinin daha yüksek olduğunu göstermiştir⁽³⁶⁾.

Leow ve arkadaşları yakın zamanda toplum kökenli pnömonisi olan hastalarda vitamin D eksikliği ile mortalite arasında ilişki olduğunu göstermiştir⁽¹⁶¹⁾. Mc nally ve arkadaşları yoğun bakımda yatan ağır ASYE hastalarının vitamin D düzeyinin daha hafif ASYE hastalarından ve diğer enfeksiyonu olmayanlardan daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Vitamin D eksikliği aynı zamanda ÜSYE ve viral enfeksiyonlarda da

artış gösterilmiştir⁽¹⁶²⁾. Vitamin D eksikliği ile sezonal influenza virüs ve bronşioliti indükleyen RSV arasında ilişki görülmüştür. (bu ilişki kışın daha yaygındır)⁽¹⁶³⁻¹⁶⁴⁾ Prospektif bir kohord çalışmasında vitamin D eksikliği ile doğan bebeklerde yaşamın ilk birkaç yılında RSV enfeksiyonunun gelişme ihtimalinin daha fazla olduğu ispat edilmiştir⁽¹⁶⁵⁾. Amerika’da geniş bir popülasyonda yapılan çalışmada, ÜSYE ile vitamin D düzeyi arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir ve girişimsel çalışmalar vitamin D desteği alan çocukların daha az hava yolu enfeksiyonu geçirdiği gösterilmiştir⁽¹⁶⁶⁻¹⁶⁷⁾. Bu ilişki özellikle astım gibi hava yolu hastalığı olanlarda daha belirgindir⁽³⁷⁻¹⁶⁸⁾. NHANES verileri ile yapılan bir çalışmada özellikle astım hastalarında düşük vitamin D düzeyi ile ÜSYE arasında ilişki bulunmuştur⁽³⁷⁾. Majek ve arkadaşları randomize çift kör çalışmasında eylül ayından haziran ayına kadar 500IU/gün vitamin D alan astımlı hastalarda astımın alevlenmesini tetikleyen respiratuar yol enfeksiyonlarının azaldığını göstermişlerdir⁽¹⁶⁹⁾. Kısaca bu çalışmalar vitamin D’nin tekrarlayan alt ve üst solunum yolu enfeksiyonlarında defansif bir role sahip olduğunu göstermektedir ancak vitamin D desteğinin hangi immünolojik yol ile enfeksiyonu etkilediğini araştırmak için daha ileri randomize ve kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Bizim çalışmamızda bebekler takibe alındıkları sırada ve çalışma süresince vitamin D düzeyi ile ASYE, ÜSYE arasında bir ilişki bulunmadı. Çalışma sonucunda enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatan bebeklerin hepsinin (n:4) vitamin D düzeyi yetersiz bulundu. Ancak vitamin D düzeyi ile hastaneye yatma arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Bunun nedeni enfeksiyon nedeni ile hastaneye yatan hasta sayısının az olduğu düşünüldü. Vitamin D alımı ile enfeksiyon geçirme ve enfeksiyondan dolayı hastanede yatma arasında bir ilişki saptanmadı.

Bizim çalışma sonucunda vitamin D düzeyi ile wheezing arasında anlamlı ters ilişki, alerjik hastalıklarla sınırda anlamlı ters ilişki saptandı. Vitamin D düzeyi ile enfeksiyon geçirme arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Yine de vitamin D’nin alerji ve wheezing gelişimindeki etkisini ortaya koymada genetik çalışmalarla desteklenen ve daha fazla hasta sayısının irdelendiği ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR

Bebeklerde serum vitamin D ile wheezing, alerji ve enfeksiyon hastalıkları arasındaki ilişkiyi incelediğimiz araştırmamızda kısaca aşağıdaki sonuçları elde ettik.

- Bebeklerin çalışma başlangıcında ki serum vitamin 25(OH)D₃ düzeyleri incelendiğinde; %12,5'inin eksik, %39,1'inin yetersiz, %48,4'ünün yeterliydi. Bebeklerin vitamin D ortalaması 29,8ng/ml(±10,8) idi. Çalışmanın sonucunda ise %25'inin serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik, %45,3'ünün yetersiz, %29,7'sinin yeterliydi. Bebeklerin vitamin D ortalaması ise 26,5ng/ml (±10,3) idi. Vitamin D düzeyindeki düşüşün nedeni olarak bebeklere özellikle 1 yaşından sonra vitamin desteğinin kesilmesi, bebeklerin az güneşlenmesi ve diyetten yeteri kadar vitamin D alamadıkları olduğu düşünüldü.
- Vitamin D düzeyini etkileyen faktörlere bakıldığında çalışmanın sonucunda vitamin D alımı ile doğru ilişki saptanmıştır (p:0,02). Bunun dışında güneşlenme, bebeğin ten rengi, yumurta alımı, balık alımı, mama alımı, süt alımı, evin güneş görmesi, ishal geçirme, cinsiyet, doğum kilosunu, doğum şekli ile vitamin D düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.
- Çalışmanın başlangıcında bebeklerin %70,3'ü en az bir kere wheezing geçirdi. %32,8'i sık wheezing geçirmişken %29,7'si hiç wheezing geçirmedi. Vitamin D düzeyi ile wheezing arasında ters ilişki saptandı (p:0,04). Çalışma sonucunda bebeklerin %57,8'i en az bir kere wheezing geçirdi, %20,3'ü sık wheezing geçirmişken %42,2'si hiç wheezing geçirmedi. Yine vitamin D düzeyi ile wheezing arasında ters ilişki saptandı (p:0,02).
- Çalışmanın başlangıcında bebeklerin %34,4'ü en az bir kere inhaler tedavi aldı, %7,8'i sık inhaler tedavi almışken %65,6'sı hiç inhaler tedavi almadı. Çalışma başlangıcında vitamin D düzeyi ile inhaler tedavi alma arasında ters ilişki saptandı (p:0,006). Çalışmanın sonucunda %35,9'u en az bir kere inhaler tedavi aldı, %18,8'i sık inhaler tedavi almışken %64,1'i hiç inhaler tedavi almadı. Oran olarak vitamin D eksikliği veya yetersizliği olanlarda inhaler tedavi alma daha çok görülmüştür ancak çalışma sonucunda istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,34).

- Çalışmanın başlangıcında bebeklerin %10,1'inde astım atağı geçirme öyküsü vardı. Astım atağı geçirenlerin %85,7'sinin serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik veya yetersizdi ancak istatistiksel olarak ilişki saptanmadı (p:0,13). Çalışmanın sonucunda bebeklerin %6,25'i astım atağı geçirdi. Astım atağı geçiren bebeklerin hepsinin serum 25(OH)D₃ düzeyi yetersizdi ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,23).
- Çalışmanın başlangıcında bebeklerin %15,6'sı nefes darlığı geçirdi. Vitamin D düzeyi eksik veya yetersiz olanlarda daha yüksek oranda nefes darlığı tespit edildi ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,4). Çalışmanın sonucunda bebeklerin %4,6'sı nefes darlığı geçirdi ve vitamin D düzeyi ile anlamlı ilişki saptanmadı. (p:0,57)
- Çalışmanın başlangıcında bebeklerin %4,6'sının enfeksiyonsuz dönemde nefes darlığı oldu ve hepsinin serum 25(OH)D₃ düzeyi eksik veya yetersizdi. Vitamin D düzeyi ile enfeksiyonsuz dönemde nefes darlığı arasında ters ilişki saptandı (p:0,01). Bebeklerin takipleri süresince hiçbirinin enfeksiyonsuz dönemde nefes darlığı olmadı.
- Çalışmanın başlangıcında bebeklerin %67,2'si sık ÜS YE geçirmişti. %28,1'i 1-3 arası ÜS YE geçirmişti, sadece %4,7'si hiç ÜS YE geçirmemişti. ÜS YE ile vitamin D arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,43). Takipleri süresince bebeklerin %40,6'sı sık ÜS YE geçirdi, %43,8'i 1-3 arası ÜS YE geçirdi, %15,6'sı hiç ÜS YE geçirmede. Çalışmanın sonucunda da bebeklerde ÜS YE ile vitamin D arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p: 0,64)
- Çalışmanın başlangıcında %45,3'ü en az bir kere AS YE geçirmişti, %3,1'i sık AS YE geçirmişti. AS YE ile Vitamin D arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,43). Takipleri süresince bebeklerin %32,8'i en az bir kere AS YE geçirdi, %3,1'i sık AS YE geçirdi. Çalışmanın sonucunda da AS YE ile vitamin D arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
- Çalışmanın başlangıcında bebeklerin %21,9'unda alerji saptandı. Vitamin D eksikliği veya yetersizliği olanlarda daha yüksek oranda alerji saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,08). Çalışmanın sonucunda %26,5'inde alerji mevcuttu, vitamin D eksikliği veya yetersizliği olanlarda daha

yüksek oranda alerji saptandı. İstatistiksel olarak sınırda anlamlı ters ilişki saptandı. (p:0,052)

- Çalışmanın başlangıcında 6 aydan az vitamin D alan bebeklerde daha yüksek oranda alerji saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,16). Çalışmanın sonucunda yine 6 aydan az vitamin D alanlar bebeklerde daha yüksek oranda alerji saptandı istatistiksel olarak sınırda anlamlı ters ilişki saptandı (p:0,06).
- Çalışmanın başlangıcında ve sonucunda D vitamini alımı ile enfeksiyon, wheezing, nefes darlığı, astım atağı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.
- Yine de vitamin D'nin alerji ve wheezing gelişimindeki etkisini ortaya koymada genetik çalışmalarla desteklenen ve daha fazla hasta sayısının irdelendiği ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. **Dursun A.** D vitaminin kemik metabolizması dışındaki etkileri. Beslenmede yenilikler I-II, *Katkı Pediatri Dergisi* **2007**; 28:225-234
2. **Iqbal SF, Freishtat RJ.** Mechanism of action of vitamin D in the asthmatic lung. *Journal of Investigative Medicine* **2011**; 59:8
3. **Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, Peek E, Urry Z, Richards DF, et al.** Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J Clin Invest* **2006**;116:146-55
4. **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.
5. **Black PN, Scragg R.** Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in The Third national Health and nutrition examination survey. *Chest* **2005**; 128:3792–3798.
6. **Seif O Shaheen,1 Karen A Jameson, Sian M Robinson, Barbara J Boucher, Holly E Syddall, Avan Aihie Sayer, Cyrus Cooper, John W Holloway, Elaine M Dennison.** Relationship of vitamin D status to adult lung function and COPD. *Thorax* **2011**; 66:692-698.
7. **Holick MF, Chen TC.** Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* **2008**; 87(4): 1080-1086.
8. **Adams JS, Chen H, Chun R et al.** Substrate and enzyme trafficking as a means of regulating 1,25-dihydroxyvitamin D synthesis and action= The human innate immune response. *J Bone Miner Res* **2007**; 22 (Suppl. 2):20–24
9. **Adams JS, Hewison M.** Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on The regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* **2008**; 4:80–90.
10. **Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M.** Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D₃, and The immune system. *Am J Clin Nutr* **2004**;80(6 suppl):1717-1720
11. **Lin WY, Wan L, Tsai CH.** Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with risk of Hashimoto's Thyroiditis in Chinese patients in Taiwan. *J Clin Lab Anal* **2006**; 20:109-112.
12. **Tsoukas CD, Provini DM, Manolagar SC.** 1,25 Dihydroxyvitamin D₃: a novel immunoregulatory hormone. *Science* **1984**; 14:423-430.
13. **Palomer X, Gonzalez-Clemente JM, Blanco-Vaca F.** Role of vitamin D in The pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* **2008**;10:185-197.
14. **Cantorna MT, Mahon BD.** Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease. *Exp Biol Med* **2004**; 29: 1136-1142.
15. **Wjst M.** Introduction of oral vitamin D supplementation and the rise of the allergy pandemic. *Allergy, Asthma& Clin Immunol* **2009**;5:8.
16. **Litonjua AA.** Childhood asthma may be a consequence of vitamin D deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* **2009**;9:202-7

17. **Arslan D.** Yaşlılarda oral ve parenteral D vitamininin etkisi: Prospektif çift kor plasebo kontrollü çalışma. Yandal uzmanlık tezi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, **2007**.
18. **Searing DA, Leung DYM.** Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. *Immunol Allergy Clin N Am* **2010**; 30:397-409
19. **Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ, Veith R, Kips P.** 13Th Workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* **2010**; 103(3-5):204-205.
20. **Bozzetto S, Carraro S, Giordano G, Boner A, Baraldi E.** Asthma, allergy, and respiratory infections: the vitamin D hypothesis. *Allergy* **2012**; 67:10–17
21. **Bringham FR, Demoy MB, Kronenberg HM.** Vitamin D. *Williams Textbook of Endocrinology* (Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS ed). TenTh edition. Philadelphia, Saunders Elsevier 2003; 1317-1323.
22. **Özkan B, Döneray H.** Vitamin D eksikliğine bağlı rikets. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* **2008**; 4(5): 38-44
23. **Holick MF.** Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* **2004**; 80: 1678-1688
24. **Ercin S.** 1-24 ay sağlıklı süt çocuklarında serum 25-OHD düzeyi. Uzmanlık tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği, İstanbul, **2008**
25. **Zittermann A.** Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring The evidence? *Br J Nutr* **2003**; 89:552-572
26. **Holick MF.** Vitamin D status: Measurement, interpretation and clinical application. *Ann Epidemiol* **2009**; 19(2):73-78.
27. **Holick MF.** Vitamin D: a D-Lightful Health perspective. *Nutr Rev* **2008**; 66(10 Suppl 2): 182-194.
28. **Holick MF.** The Dilemma: To screen or not to screen for 25-hydroxyvitamin D concentrations. *Clinical Chemistry* **2010**; 56(5): 729-731.
29. **Deluca HF.** Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* **2004**; 80(suppl): 1689-1696.
30. **Baeke F, Etten EV, Gysemans C, Overbergh L, Mathieu C.** Vitamin D signaling in immunemediateddisorders: Evolving insights and Therapeutic opportunities. *Mol Aspects Med* **2008**; 29:376–387.
31. **Dimeloe S, Nanzer A, Ryanna K, Hawrylowicz C.** Regulatory T cells, inflammation and The allergic response-The role of glucocorticoids and vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol* **2010**; 120:86-95.
32. **Mora JR, Iwata M, von Andri an UH.** Vitamin effects on The immune system: vitamins A and Dtake centre stage. *Nat Rev Immunol* **2008**; 8:685–698.
33. **Barnes PJ.** New Concepts In Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annu Rev Med* **2003**; 54:113.

34. **Walker VP, Modlin RL.** The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatr Res* **2009**; 65: 106-113.
35. **Wayse V, Yousafzai A, Morgan K, Filteau S.** Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. *Eur J Clin Nutr* **2004**;58: 563-567
36. **Karatekin G, Kaya A, Salihoğlu O, Balcı 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
37. **Ginde AA, Mansbach J, Camargo C Jr.** Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* **2009**; 169:384–390.
38. **Leandro A, Rocha M, Cardoso C, Bonecini-Almeida M.** Genetic polymorphisms in vitamin D receptor, vitamin D-binding protein, Toll-like receptor 2, nitric oxide synthase 2, and interferon- γ genes and its association with susceptibility to tuberculosis. *Braz J Med Biol Res* **2009**; 42:312-322
39. **Nursyam E, Rumende C.** The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculous lesion. *Acta Med Indones* **2006**; 38:3–5.
40. **Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan B, Krutzik S, Ochoa M, Schaubert J, Wu K, Meinken C.** Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* **2006**; 311:1770–1773.
41. **Holick MF.** Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* **2007**; 357:266–281.
42. **Ralph AP, Kelly PM, Anstey NM.** L-arginine and vitamin D: novel adjunctive immunotherapies in tuberculosis. *Trends Microbiol* **2008**; 16:336–344.
43. **Krutzik S, Hewison M, Liu PT.** IL-15 links TLR2/1-induced macrophage differentiation to the vitamin D-dependent antimicrobial pathway. *J Immunol* **2008**; 181:7115–7120.
44. **Janssen R, Bont L, Siezen CL, Hodemaekers HM, Ermers MJ, Doornbos G, Vant Slot R, Wijmenga C, Goemann JJ, Kimpfen JL, van Houwelingen HC, Kimman TG, Hoebee B.** Genetic susceptibility to respiratory syncytial virus bronchiolitis is predominantly associated with innate immune genes. *J Infect Dis* **2007**; 196: 826-834.
45. **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.
46. **Roth DE, Jones AB, Prosser C.** Vitamin D receptor polymorphisms and risk of acute lower respiratory tract infection in early childhood. *JID* **2008**; 197:676-680.
47. **Ozkan B.** Nutritional rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* **2010**; 4: 137-143.
48. **Bikle DD.** Vitamin D: newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements. *Trends Endocrinol Metabol* **2010**; 21: 375-384.
49. **Szodoray P, Nakken B, Gaal J, et al.** The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scand J Immunol* **2008**; 68: 261-269.
50. **Hyppönen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM.** Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* **2001**; 358: 1500-1503.

51. **Lemire JM, Archer D.** 1,25-OH(2)D₃ prevents the in vivo induction of the murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest* **1991**; 87: 1103- 1107.
52. **Mahon B, Gordon Z, Cruz J, Osman F, Cantorna M.** Cytokine profile in patients with MS following vitamin D supplementation. *J Neuroimmunol* **2003**; 134: 128- 132.
53. **Wjst M.** The Vitamin D slant on allergy. *Pediatr Allergy Immunol* **2006**;17:477-83.
54. **Hyppönen E, Sovio U, Wjst M, Patel S, Pekkanen J, Hartikainen AL, et al.** Infant vitamin D supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort 1966. *Ann NY Acad Sci* **2004**;1037:84-95.
55. **Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, Javaid MK, Jiang B, Martyn CN, et al.** Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr* **2008**;62:68-77
56. **Camargo CA, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, et al.** Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* **2007**;85:788-95
57. **Taback SP, Simons FER.** Anaphylaxis and Vitamin D: a role for the sunshine hormone? *J Allergy Clin Immunol* **2007**;120:128-30.
58. **Vassallo MF, Camargo C.** Potential mechanisms of the hypothesized link between sunshine, vitamin D and food allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* **2010**;126:217-22
59. **Miller J, Gallo RL.** Vitamin D and innate immunity. *Dermatologic Therapy* **2010**;23:13-22.
60. **Hata TR, Kotol P, Jackson M, Nguyen M, Paik A, Udall D, et al.** Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals. *J Allergy Clin Immunol* **2008**;122:828-31.
61. **Froicu M, Weaver V, Wynn TA, Welsh JE, Cantorna MT.** A crucial role for the vitamin D receptor in experimental inflammatory bowel diseases. *Mol Endocrinol* **2003**;17:2386-92
62. **Searing DA, Zhang Y, Murphy J, Hauk PJ, Goleva E, Leung DY.** Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol* **2010**;125:995-1000.
63. **Hyppönen E, Berry DJ, Wjst M, Power C.** Serum 25- hydroxyvitamin D and IgE- a significant but nonlinear relationship. *Allergy* **2009**;63:613-20.
64. **Brehm JM, Celedon JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E, et al.** Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med* **2009**;179:765-771.
65. **Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA.** Vitamin D, respiratory infections and asthma. *Current Allergy and Asthma Reports* **2009**;9:81-7.
66. **Jackson DJ, Gangnon RF, Ewans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al.** Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high risk children. *Am J Respir Crit Care Med* **2008**;178:667-72.
67. **Brehm JM, Schuermann B, Fuhlbrigge AL, Hollis BW, Strunk RC, Zeiger RS, et al.** Serum Vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma and Management Program study. *J Allergy Clin Immunol* **2010**;126:52-8.

68. **Zhang Y, Goleva E, Leung DY.** Vitamin D enhances glucocorticoid-induced mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 (MKP-1) expression and their antiproliferative effect in peripheral blood mononuclear cells. *J Allergy Clin Immunol* **2009**;123:121.
69. **Marin L, Dufour ME, Nguyen TM, Tordet C, Garabedian M.** Maturation changes induced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 in type II cells from fetal rat lung explants. *Am J Physiol* **1993**;265:45–52
70. **Nguyen M, Trubert CL, Rizk-Rabin M, Rehan VK, Besanc, on F, Cayre YE et al.** 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and fetal lung maturation: immunogold detection of VDR expression in pneumocytes type II cells and effect on fructose 1,6 biphosphatase. *J Steroid Biochem Mol Biol* **2004**;89–90:93–97.
71. **Phokela SS, Peleg S, Moya FR, Alcorn JL.** Regulation of human pulmonary surfactant protein gene expression by 1a,25-dihydroxyvitamin D3. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* **2005**;289:617–626.
72. **Sakurai R, Shin E, Fonseca S, Sakurai T, Litonjua AA, Weiss ST et al.** 1alpha,25(OH)2D3 and its 3-epimer promote rat lung alveolar epithelial-mesenchymal interactions and inhibit lipofibroblast apoptosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* **2009**;297:496–505.
73. **Camargo CA Jr, Ingham T, Wickens K, Thadhani R, Silvers KM, Epton MJ et al.** Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics* **2011**;127:180–187
74. **Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Hirota Y.** Dairy food, calcium and vitamin d intake in pregnancy, and wheeze and eczema in infants. *Eur Respir J* **2010**;35:1228–1234.
75. **Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S et al.** Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr* **2007**;85:853–859.
76. **Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI, Kronberg-Kippila" C, Ahonen S, Nevalainen J et al.** Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin Exp Allergy* **2009**;39:875–882.
77. **Wilson NH.** the significance of early wheezing. *Clin. Exp. Allergy*, **1994**;24:522-529
78. **Martinez F.D.** Recognizing early astma. *Allergy*, **1999**; 54 (suppl 49):24-28.
79. **Bousquet J, Clark TJ, Hurd S, Khaltaev N, Lenfant C, O'byrne P, Sheffer A.** GINA guidelines on asthma and beyond. *Allergy*, **2007**;62(2):102-12
80. **Modified Keresmar CM.** The respiratory system. In Behrman RE, Kleigman RM (eds): *Nelson Essentials of pediatrics*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, **1994**, p 445.
81. **Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Osterback R, van den Hoogen B, Osterhaus AD, Ruuskanen O.** Respiratory picornaviruses and Respiratory syncytial virus as causative agents of acute expiratory wheezing in children. *Emerging Infectious Diseases*, **2004**;10(6):1095-1101.
82. **Morgan WJ; Martinez FD.** Risk factors for developing Wheezing and asthma in childhood. *Ped Clin North Am*, **1992**;39:1185-1203.
83. **Martinez FD.** Wheezy infant and wheezy children. *Ped Clin North Am*, **1998**:25-33.
84. **Reijonen T, Korppi M, Kuikka L.** Anti-inflammatory therapy reduces wheezing after bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*, **1996**;150:512-7.

85. **Rooney JC, Williams HE.** The relationships between proved viral bronchiolitis and subsequent wheezing. *J Pediatr*, **1971**;79:744-747.
86. **Robert C, Welliver MD, Martha S.** Predictive value of respiratory syncytial virus specific IgE responses for recurrent wheezing following bronchiolitis. *J Pediatr*, **1986**;109:776-780.
87. **Pattemore PK, Johnston SL, Bardin PG.** Viruses as precipitants of asthma symptoms. *Clin and Exp Allergy*, **1992**;22:325-336
88. **Buss WW.** the relationship between viral infections and a subset of allergic diseases and asthma. *Clin and Exp Allergy*, **1989**;19:1-9.
89. **Van A, Kemp AS, Mukhi A.** Atopy in infancy predicts the severity of bronchial hyperresponsiveness in later childhood. *J Allergy Clin Immunol*, **1990**;85:790-795.
90. **Ly NP, Gold DR, Weiss ST, Celedon JC.** Recurrent wheeze in early childhood and asthma among children at risk for atopy. *Pediatrics*, **2006**;117:1132-8.
91. **Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD.** Relationship of infant feeding to recurrent wheezing at age 6 years. *Arch Pediatr Adolesc Med*, **1995**;149:758-763.
92. **Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Morgan WJ, Taussig LM.** Breastfeeding and lower respiratory tract illness in the first year of life. *BMJ*, **1989**;299:945-949.
93. **Wafula EM, Limbe MS, Onyango FE.** Effects of passive smoking and breastfeeding on childhood bronchial asthma. *East Afr Med J*, **1999**;76:606-609.
94. **Duff A, Pomeranz E, Gelber L, Price GW, Farris H, Hayden FG, Platts-Mills TA, Heymann PW.** Risk factors for acute wheezing in infant and children: viruses, passive smoke and IgE antibodies to inhalant allergen. *Pediatrics*, **1993**;92:535-534.
95. **Chang MY, Hogan AD, Rakes CP.** Salivary cotinine levels in children presenting with wheezing to an emergency department. *Ped Pulmonol*, **2000**;29:257-263.
96. **Jauniaux E, Gulbis B, Acharya G, Thiry P, Rodeck C.** Maternal tobacco exposure and cotinine levels in fetal fluids in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol*, **1999**;93:25-9.
97. **Tager I, Hanrahan JP, Tosteson TD, Castile RG, Brown RW, Weiss ST, Speizer FE.** Lung function, pre- and postnatal smoke exposure and wheezing in the first year of life. *Am Rev Res Dis*, **1993**;147:811-817.
98. **Lannerö E, Wickman M, Pershagen G, Nordvall L.** Maternal smoking during pregnancy increases the wheezing during the first years of life (BAMSE). *Respir Res*, **2006**;7(1):3.
99. **Peat JK, Tovey E, Toelle B, Haby MM, Gray EJ, Mahmic A, Woolcock AJ.** House dust mite allergens: a major risk factor for childhood asthma in Australia. *Am J Respir Crit Care Med*, **1996**;153:141-146.
100. **Platts TA, Rakes G, Heymann PV.** The relevance of allergen exposure to the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol*, **2000**;105:503-508.
101. **Ernst P, Cormier Y.** Relative scarcity of asthma and atopy among rural adolescents raised on a farm. *Am J Respir Crit Care Med*, **2000**;161:1563-1566.
102. **Dik N, Tate RB, Manfreda J, Anthonisen NR.** Risk of physician-diagnosed asthma in the first 6 years of life. *Chest*, **2004**;126(4):1147-53.

103. **von Mutius E.** Environmental factors influencing the development and progression of pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol*, **2002**;109(6):525-32.
104. **Rona RJ, Gulliford MC, Chinn S.** Effects of prematurity and intrauterine growth on respiratory health and lung function in children. *BMJ*, **1993**;306:817-820.
105. **Skoner D.** The wheezing infant. *Ped Clin North Am*, **1998**;35:1011-27.
106. **Rusconi F, Galassi C, Bellasio M, Piffer S, Lombardi E, Bonci E, Armenio L.** Risk factors in the pre-, perinatal and early life (first year) for wheezing in young children. *Epidemiol Prev*, **2005**;29:47-51
107. **Celedon JC, Wright RJ, Litonjua AA, Sredl D, Ryan L, Weiss S, Gold DR.** Day care attendance in early life, maternal history of asthma and asthma at the age of 6 years. *Am J Respir Crit Care Med*, **2003**;167:1239-1243..
108. **Christopher C. Copenhaver, James E. Gern, Zhanhai Li, Peter a. Shult, Louis A. Rosenthal.** Cytokine response patterns, exposure to viruses, and respiratory infections in the first year of life. *Am J Respir Crit Care Med*, **2004**;170:175-80.
109. **Apelberg BJ, Aoki Y, Jaakola JJK.** Systematic review: exposure to pets and risk of asthma and asthma-like symptoms. *J Allergy Clin Immunol* **2001**;107:455-460.
110. **Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ.** Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med*, **1995**;332:133-8.
111. **Welliver RC, Sun M, Rinaldo D, Ogra PL.** Predictive value of respiratory syncytial virus-specific IgE responses for recurrent wheezing following bronchiolitis. *J Pediatr*, **1986**;109:776-80.
112. **Welliver RC, Wong DT, Sun M, McCarthy N.** Parainfluenza virus bronchiolitis. Epidemiology and pathogenesis. *Am J Dis Child* , **1986**;140:34-40.
113. **Alwan WH, Kozłowska WJ, Openshaw PJM.** Distinct types of lung disease caused by functional subsets of antiviral T cells. *J Exp Med*, **1994**;179:81-9.
114. **Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg C, Taussig LM.** Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med*, **1988**;319:1112-7.
115. **Martinez F, Cline M, Burrows B.** increased incidence of asthma in children of smoking mothers. *Pediatrics*, **1992**;89:21-26.
116. **Halonen M, Stern D, Taussig LM, Wright A, Ray CG, Martinez FD.** The predictive relationship between serum IgE levels at birth and subsequent incidences of lower respiratory illness and eczema in infants. *Am Rev Respir Dis*, **1992**;146:866-70.
117. **Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH.** Relationship between childhood atopy and wheeze: what mediates wheezing in atopic phenotypes? *Ann Allergy Astma Immunol*, **2006**;97:84-91.
118. **Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S, Arshad SH.** Characterisation of atopic and nonatopic wheeze in 10 years old children. *Thorax*, **2004**;59:563-568.
119. **Lemanske RF, Jr.** The childhood origins of asthma (COAST) study. *Ped Allergy Immunol* **2002**;13:38-43.

120. **Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B.** Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med*, **2000**;161:1501-7.
121. **Wide L, Bennich H, Johansson SG.** Diagnosis of allergy by an in-vitro test for allergen antibodies. *Lancet* **1967**;2:1105-7.
122. **Johansson SG, Bennich H, Foucard T.** Quantitation of IgE antibodies and allergens by the radioallergosorbent test, RAST. *Int Arch Allergy Appl Immunol* **1973**;45:55-6.
123. **Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF.** Vitamin D deficiency: An important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol* **2008**; 52: 1949-1956.
124. **Bozzetto S, Carraro S, Giordano G, Boner A, Baraldi E.** Asthma, allergy, and respiratory infections: the vitamin D hypothesis. *Allergy* **2012**; 67:10–17.
125. **Bouillon R.** Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology* **2001**: 1009-1012.
126. **Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF.** Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* **1998**; 351:805-856.
127. **Henry HL, Bouillon R, Norman AW, Gallagher JC, Lips P, Heaney RP, Vieth R, Pettifor JM, Dawson-Hughes B, Lambergh-Allardt CJ, Ebeling PR.** 14th vitamin D workshop consensus on vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* **2010**; 121:1-2:4-6.
128. **Raiten DJ, Picciano MF.** Vitamin D and health in the 21st century: bone and beyond. Executive summary. *Am J Clin Nutr* **2004**; 80(suppl):2673-1677.
129. **Salle BL, Delvin EE, Lapillonne A, Bishop NJ, Glorieux FH.** Perinatal metabolism of vitamin D. *Am J Clin Nutr* **2000**;71(suppl 5): 1317-1324
130. **Vigano P, Mangioni S, Pompei F, Chiodo I.** Maternal-conceptus cross talk:a review. *Placenta* **2003**;2 (suppl B): 56-61.
131. **Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ, Veith R, Lips P.** 13Th Workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* **2010**; 103(3-5):204-205.
132. **Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ.** Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* **1997**; 7:439–443.
133. **Dawson Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R.** Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* **2005**; 16:713–716.
134. **Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS.** Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone* **2002**; 30:771-777.
135. **Haney EM, Stadler D, Blizotes MM.** Vitamin D insufficiency in internal medicine residents. *Calcif Tissue Int* **2005**; 76:11-16.
136. **Bener A, Ehlayel M, Tulic M, Hamid Q.** Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children. *Int Arch Allergy Immunol* **2012**; 157:168-175.

137. **Freishtat R, Iqbal S, Pillai D.** High prevalence of vitamin D deficiency among inner-city African American youth with asthma in Washington, DC. *J Pediatr* **2010**; 156:948–952.
138. **Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, et al.** Prospective study of maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of wheezing illnesses in children at age 2 years [abstract]. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(suppl):721–722
139. **Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Hirota Y.** Dairy food, calcium and vitamin D intake in pregnancy, and wheeze and eczema in infants. *Eur Respir J.* 2010;35(6):1228 –1234
140. **Zosky GR, Berry LK, Eliot JG, James AL, Gorman S, Hart PH.** Vitamin D deficiency causes deficits in lung function and alters lung structure. *Am J Respir Crit Care Med* **2011**; 183:1336-1343
141. **Poon AH, Laprise C, Lemire M.** Association of vitamin D receptor genetic variants with susceptibility to asthma and atopy. *Am J Respir Crit Care Med* **2004**; 170:967–973.
142. **Raby BA, Lazarus R, Silverman EK.** Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with childhood and adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* **2004**; 170:1057–1065.
143. **Bosse Y, Maghni K, Hudson TJ.** 1- α ,25-dihydroxy-vitamin D3 stimulation of bronchial smooth muscle cells induces autocrine, contractility, and remodeling processes. *Physiol Genomics* **2007**; 29:161–168.
144. **Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantorna MT.** The targets of vitamin D depend on The differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem* **2003**; 89:922–932.
145. **Garbo M, Nicola AH.** Vitamin D and asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* **2011**; 17:1-5.
146. **Gregori S, Casorati M, Amucha S.** Regulatory T cells induced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and mycophenolate mofetil treatment mediate transplantation tolerance. *J Immunol* **2001**;167:1945–1953.
147. **Hawrylowicz C, Richards D, Loke TK.** A defect in corticosteroid-induced IL-10 production in T lymphocytes from corticosteroid-resistant asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* **2002**; 109:369–370.
148. **Banerjee A, Damera G, Bhandare R.** Vitamin D and glucocorticoids differentially modulate chemokine expression in human airway smooth muscle cells. *Br J Pharmacol* **2008**; 155:84–92.
149. **Li F, Peng M, Sun Q, Zhang K, Lian F, Litonjua AA, Gao J, Gao X.** Vitamin D deficiency is associated with decreased lung function in Chinese adults with asthma. *Respiration* **2011**; 81:469-475.
150. **Heimbeck I, Wjst M, Apfelbacher C. J.** Low vitamin D serum level is inversely associated with eczema in children and adolescents in germany. *Allergy* **2013**; 68: 906-910
151. **Tysen JP, Thuesen B, Huth C, Standl M, Carson CG, Heinrich J et al.** Skin barrier abnormality caused by filaggrin (FLG) mutations is associated with increased serum 25-hydroxyvitamin D concentrations. *J Allergy Clin Immunol* **2012**; 130:1204-1207
152. **Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, Chinellato I, Boner AL.** Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *Br J Dermatol* **2011**; 164:1078-1082

153. **Thorp WA, Goldner W, Meza J, Poole JA.** Reduced vitamin D levels in adult subjects with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* **2010**;126:413.
154. **Sharief S, Jariwala S, Kumar J, Muntner P, Melamed ML.** Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006. *J Allergy Clin Immunol* **2011**;127:1195–1202.
155. **Weisse K, Winkler S, Hirche F, Herberth G, Hinz D, Bauer M, Röder S, Rolle-Kampczyk U, Von Bergen M, Olek S, Sack U, Richter T, Diez U, Borte M, Stangl G. I, Lehmann I.** Maternal and newborn vitamin D status and its impact on food allergy development in the German LINA cohort study. *Allergy* **2013**; 68:220-228
156. **Hinz D, Bauer M, Roder S, Olek S, Huehn J, Sack U, et al.** Cord blood Tregs with stable *FOXP3* expression are influenced by prenatal environment and associated with atopic dermatitis at the age of one year. *Allergy* **2012**; 67:380-389
157. **Noaham KE, Clarke A.** Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* **2008**;37:113–119.
158. **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
159. **Molla AM, Al Badawi M, Hammoud MS, Molla AM, Shukkur M, Thalib L et al.** Vitamin D status of mothers and their neonates in Kuwait. *Pediatr Int* **2005**;47:649–652.
160. **Banajeh SM.** Nutritional rickets and vitamin D deficiency-association with the outcomes of childhood very severe pneumonia: a prospective cohort study. *Pediatr Pulmonol* **2009**;44:1207–1215.
161. **Leow L, Simpson T, Cursons R, Karalus N, Hancox RJ.** Vitamin D, innate immunity and outcomes in community acquired pneumonia. *Respirology* **2011**;16:611–616.
162. **McNally J, 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.
163. **Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S et al.** Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* **2006**;134:1129–1140.
164. **Mansbach JM, Camargo CA.** Bronchiolitis: lingering questions about its definition and the potential role of vitamin D. *Pediatrics* **2008**;122:177–179.
165. **Belderbos M.** Cord blood vitamin D deficiency predisposes to RSV lower respiratory tract infection. Oral presentation. 7th International Respiratory Syncytial Virus Symposium. December 2010.
166. **Linday LA, Shindledecker RD, Tapia-Mendoza J, Dolitsky JN.** Effect of daily cod liver oil and a multivitamin-mineral supplement with selenium on upper respiratory tract pediatric visits by young, inner-city, Latino children: randomized pediatric sites. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **2004**;113:891–901.
167. **Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H.** Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* **2010**;91:1255–1260.

- 168. Jartti T, Ruuskanen O, Mansbach MJ, Vuorinen T, Camargo CA.** Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with increased risk of viral coinfections in wheezing children. *J Allergy Clin Immunol* **2010**;126:1074–1076.
- 169. Majek P, Olszowiec-Chlebna M, Smejda K, Stelmach I.** Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection. *J Allergy Clin Immunol* **2011**;127:1294–1296.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Umut MANSUROĞLU

Doğum Tarihi ve Yeri : 14.12.1983 Adana

Medeni Durumu : Evli

Adres : Güzelyalı Mh. 81030 Sk. No: 10 Hasan Batu
Apt. Kat:5 ÇUKUROVA/ADANA

Telefon : 05057706033

E-mail : doktor-umut@hotmail.com

Mezun olduğu tıp fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Görev yerleri : Kahramanmaraş/Pazarcık 2 No'lu S.O.
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Yabancı Dil(ler) : İngilizce