



T.C.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUK İMMÜNOLOJİSİ ve ALERJİK HASTALIKLAR BİLİM DALI

**ASTIMLI ÇOCUKLARIN SERUM 25(OH) D VİTAMİNİ VE ÇİNKO
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzm. Dr. Zehra Şule HASKOLOĞLU

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

SİVAS

2012



T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK İMMÜNOLOJİSİ ve ALERJİK HASTALIKLAR BİLİM DALI

ASTIMLI ÇOCUKLARIN SERUM 25(OH) D VİTAMİNİ VE ÇİNKO
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzm. Dr. Zehra Şule HASKOLOĞLU
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

PROF. DR. ÖMER CEVİT
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

SİVAS

2012

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Pediatri Anabilim Dalı'nda yan dal uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Prof. Dr. Ömer CEVİT (Üye)

Prof. Dr. Dilara İÇAĞASIOĞLU(Üye)

Prof. Dr. Asım GÜLTEKİN (Üye)

Bu tez, tarih ve sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Gökhan Köylüoğlu
Tıp Fakóltesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerjik Hastalıklar yan dal uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, hekimliğin manevi yanlarını görmemi sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Ömer Cevit'e, tevazu ve zarafetiyle hepimize örnek olan Prof.Dr. Dilara İçağasıoğlu'na, öğrenmeye ve öğretmeye karşı bitmeyen enerjisi ile Prof.Dr. Asım Gültekin'e, Ankara Üniversitesindeki immünoloji rotasyon eğitimim boyunca ilgi ve bilgilerini benden esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Aydan İkincioglulları, Prof. Dr. Figen Doğu'ya tezimin proje ve çalışma aşamasında yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Köksal Deveci'ye, Biyokimya Anabilim Dalı çalışanlarına, istatistik analizlerini yapmamda yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Atilla Halil Elhan ve Yrd. Doç. Dr. Ziynet Çınar'a, örneklerin toplanmasında yardımlarını esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Uzm. Dr. Fatma Duksal'a, Hülya Söylemez, Fatma Polat, Sabiha Kaleli, Turgay Özdemir'e ve birlikte çalıştığım tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Uzm. Dr. Zehra Şule Haskoloğlu

ÖZET

ASTIMLI ÇOCUKLARIN SERUM 25(OH) D VİTAMİNİ VE ÇİNKO DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Zehra Şule Haskoloğlu

Çocuk İmmünolojisi ve Alerjik Hastalıklar Bilim Dalı

Sivas, 2012

Son yıllarda ülkemiz ve dünyada sıklığı giderek artan ve çocukluk çağının en sık hastalığı olan astımın etiyolojisi, patogenezi ve kliniği oldukça karmaşıktır. Artan astım prevalansından hijyen ve vitamin hipotezleri sorumlu tutulmakta, D vitamini ve çinkonun antienflamatuar ve antioksidan, immünomodülatör etkileri üzerinde durulmaktadır. Bu çalışmada astımlı çocukların 25(OH)D vitamini ve çinko düzeylerini, bunların hastaların klinik bulguları üzerine etkilerini değerlendirmeyi istedik.

Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Alerji polikliniğine 1 Ekim-31 Mart 2011 tarihleri arasında başvuran 6-17 yaşlarında 149 astımlı çocuk çalışma grubu olarak, genel pediatri polikliniğine başvuran 6-17 yaş arasındaki kronik hastalığı olmayan sağlıklı 97 çocukta kontrol grubu olarak alındı. Çalışma ve kontrol grubundan 25(OH)D vitamini ve serum çinko düzeyi için kan örnekleri alınıp santrifüj edilip -80°C buzdolabında saklandı. Çalışma grubundan tanı aşamasında alınan tam kan sayımı, eozinofil sayıları, total immünglobülin E düzeyleri, cilt (prick) test sonuçları, atak dışı dönemdeki solunum fonksiyon testi sonuçları kaydedildi. Beslenme alışkanlıkları, güneşte kalma süreleri, solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yıllık başvuru sayıları ve akut astım atağı geçirme sıklıkları sorulup kaydedildi. Ailelerin gelir düzeyi, yaşadıkları yer, ebeveynlerin sigara tüketme alışkanlığı sorularak kaydedildi.

Astımlı çocukların 25(OH)D vitamini düzeyi %98,7'nde düşük bulundu. Sağlıklı çocukların ise %87'sinin 25(OH)D vitamini düzeyi düşük bulundu. Astımlı çocuklarda serum çinko düzeyleri de sağlıklı çocuklara göre düşük bulundu, ancak ardaki fark anlamlı değildi.

Astımlı çocukların solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye başvuru sıklığı sağlıklı çocuklardan anlamlı oranda yüksekti.

Astımlı çocuklarda 25(OH)D vitamini düzeyi ile beslenme arasında anlamlı ilişki bulunmazken güneşte geçirilen süre ve evin güneş alması arasında anlamlı bir korelasyon görüldü ($p=0,001$).

Astımlı çocuklarda D vitamini düzeyinin düşük olmasının sık solunum yolu enfeksiyonu ve akut astım atağı geçirmede etkili bir faktör olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: çocuk, astım, 25(OH)D vitamini, çinko

ABSTRACT

ASSESSMENT OF THE SERUM 25(OH) D VITAMIN AND ZINC LEVELS OF ASTHAMATIC CHILDREN.

Dr. Zehra Şule Haskoloğlu

Specialty Thesis of Pediatric Immunology and Allergic Diseases

Sivas 2012

The most common childhood disease Asthma, whose etiology, pathogenesis and clinic is rather complicated, is on the rise both in Turkey and the world recently. Hygiene and vitamin hypothesis are regarded responsible for the increasing asthma prevalence, hence the anti-inflammatory, anti-oxidant and immunomodulator effects of vitamin D and zinc have been studied. In this study, we aimed to assess the levels of zinc and vitamin D on asthmatic children and their effects on the clinic symptoms of these patients.

On hundred fourty nine asthmatic children, aged between 6-17, who applied to allergy polyclinic in Cumhuriyet University Hospital between October 1 and March 31 are taken as general study group, while the healthy ones applying to general pediatric clinic, with no chronic disease, aged between 6-17 are taken as control group. In order to determine the zinc and 25 (OH) D vitamin levels, blood samples are taken from both groups and after centrifuge these blood samples were kept in a fridge at minus 80 centigrade degrees. Complete blood count taken from the study group at symptom stage, eosinophil numbers, total immunoglobulin E levels, skin(prick) test results, breathing function tests results during the period out of attack have been recorded. These children were asked about diet patterns, the time they spent in the sun, annually how often they applied to hospital due to breathing infections, and their acute asthma attack frequency and all these answers were recorded. They were also asked about their family income, the place they live in and their parents smoking habits, and again they are recorded.

In 98,7 % of the asthmatic children, the level of 25(OH) D Vitamin has been found low. The level in %87 of healthy children has been found low. Compared to healthy children, the level of serum zinc has been found lower but the difference is not considerable.

The frequency of applying to hospital due to respiratory tract infections was remarkably higher than the healthy children.

While there has been no serious correlation between diet and level of 25(OH) D vitamin in asthmatic children, there has been a serious correlation between the time spent in sun and house receiving sunlight ($p=0,001$).

We are in the opinion that low level vitamin D is an effective factor in asthmatic children who suffer from acute asthma attacks and recurrent respiratory tract infections.

Key Words: child, asthma, 25(OH)D vitamin, zinc

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR SAYFASI	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
SİMGE VE KISALTMALAR	xiii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. Astım	3
2.1.1.Astım Prevalansı	4
2.1.2.Çocukluk Çağında Astım Morbidite ve Mortalitesi	5
2.2.Astım Gelişmesini ve Ortaya Çıkmasını Etkileyen Faktörler	6
2.2.1.Genetik	6
2.2.2.Bronş aşırı duyarlılığı	8
2.2.3.Cinsiyet	9
2.2.4.Obezite	10
2.2.5.Alerjenler	10
2.2.6.Beslenme	11
2.2.7.Enfeksiyonlar	14
2.2.8.Sigara	15
2.2.9. Hava Kirliliği	16
2.2.10.Anne Sütüyle Beslenmeme	16
2.3.Astımda PatogeneZ	17
2.3.1.İnflamatuvar hücreler ve mediatörler	17
2.3.1.1. Epitelyal hücreler	17
2.3.1.2.Epitelyal hücre-dendritik hücre ilişkisi	18
2.3.1.3.Mast hücreleri	18
2.3.1.4.Eozinofiller	18
2.3.1.5.T hücreler	19

2.3.1.6.T regülatör hücreler	19
2.3.1.7.Bazofil	20
2.3.2.Solunum Yolu Epitel Hücreleri ve Havayolu Düz Kas Hücreleri	20
2.3.2.1.Endotel Hücreleri	21
2.3.2.2.Fibroblastlar ve Miyofibroblastlar	21
2.4. Klinik Bulgular ve Tanı	22
2.4.1.Akciğer Fonksiyonu Değerlendirmeleri	22
2.4.2.Spirometri	23
2.4.3.Zirve Ekspirasyon Akımı Ölçümü	23
2.4.4.Bronş Provokasyon Testleri	23
2.4.5. Astım Fenotipleri	24
2.5.D VİTAMİNİ	26
2.5.1. D vitamini kaynakları	26
2.5.2. D vitamini metabolizması	26
2.5.3. D vitamini düzeyleri	28
2.5.4. Vitamin D reseptörleri (VDR)	30
2.5.6. Vitamin D reseptör gen polimorfizmi	30
2.5.7. D vitamini etkileri	31
2.5.7.1. Kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizmasına etkileri	31
2.5.7.2. D vitaminin iskelet sistemi dışı etkileri	32
2.5.7.3. D vitamini ve immün sistem	33
2.5.7.4. D Vitamini ve solunum yolu hastalıkları	35
2.6. ÇİNKO	38
2.6.1. Günlük Gerekşinim ve Çinkonun Besinsel Kaynakları	39
2.6.2. Çinko Eksikliğinin Tanısı	40
2.6.3. Çinko ve İmmün Sistem	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	45
3.1. Astım Tanımı	45
3.2.Olguların özellikleri ve çalışmanın şekli	45
3.2.1.Çalışma grubu	45
3.2.2.Kontrol grubu	46
3.2.3. D vitamini ve çinko düzeyini etkileyebilecek faktörler	46

3.2.4. 25(OH) D vitamini düzeyi ölçümü	46
3.2.5. Serum çinko düzeyi ölçümü	47
3.2.6. Verilerin İstatiksel Analizi	47
4. BULGULAR	48
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇLAR	72
7. ÖNERİLER	76
8. KAYNAKLAR	78

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1 Astım gelişmesini ve ortaya çıkmasını etkileyen faktörler	5
Tablo 2. Astımın klinik özellikleri yardımıyla şiddetine göre sınıflaması	23
Tablo 3. Serum 25(OH)D vitamin değerlerinin yorumu	26
Tablo 4 Astımlı ve sağlıklı çocukların 25(OH)D vitamini ve çinko Düzeyleri	44
Tablo 5. Astımlı çocukların 25(OH)D vitamini düzeyi ile solunum fonksiyon parametreleri aralarındaki korelasyon analizi	45
Tablo 6. Astımlı çocukların serum çinko düzeyi ile solunum fonksiyon parametreleri arasındaki korelasyon analizi	46
Tablo 7. Astımlı ve kontrol grubundaki çocukların solunum yolu enfeksiyonu geçirme sıklığı ile D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki	46
Tablo 8. Astımlı ve kontrol grubundaki çocukların solunum yolu enfeksiyonu geçirme sıklığı ile serum çinko düzeyleri arasındaki ilişki	47
Tablo 9. Astımlı çocukların hastaneye yatış ihtiyacı ile D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki	48
Tablo 10. Astımlı çocukların hastaneye yatış ihtiyacı ile serum çinko düzeyleri arasındaki ilişki	48
Tablo 11. Astımlı çocuklar içinde atopik alan ve atopik olmayanların 25(OH)D vitamini ve çinko düzeyleri	49
Tablo 12. Astımlı çocukların yaşadıkları evin güneş görme durumu ile D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki	49
Tablo 13. Astımlı çocuklarda güneşte geçirdikleri süre ile 25(OH)D vitamini düzeyi arasındaki ilişki	50
Tablo 14. Süt tüketimi ile serum 25(OH)D vitamini ve çinko düzeyi arasındaki ilişki	51
Tablo15. Kuru baklagil tüketimi ile serum 25(OH)D vitamini ve çinko düzeyi arasındaki ilişki	52
Tablo 16. Astımlı çocukların kırmızı et tüketimi ile 25(OH)D vitamini ve çinko düzeyi arasındaki ilişki	53

Tablo 17 Astımlı çocukların yoğurt tüketimi ile 25(OH)D vitamini ve çinko düzeyi arasındaki ilişki	53
Tablo 18. Astımlı çocukların taze meyve-sebze tüketim sıklığı ile 25(OH)D vitamini ve çinko düzeyi arasındaki ilişki	54
Tablo 19. Astımlı çocukların balık tüketim sıklığı ile 25(OH)D vitamini ve çinko düzeyi arasındaki ilişki	54
Tablo 20. Astımlı çocuklardan kabuklu çerez tüketim sıklığı ile çinko düzeyi arasındaki ilişki	55

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Astım patogenezi	19
Şekil 2. D vitamini metabolizması	29

SİMGE VE KISALTMALAR

25(OH)D	: 25 hidroksi vitamin D
BAD	: Bronşiyal Aşırı Duyarlılık
DH	: Dendritik Hücre
FEF25-75	: Zorlu vital kapasitenin %25'i ile %75'i arasındaki zorlu ekspiratuvar akım
FEV ₁	: 1.Saniye Zorlu Ekspiratuvar hacmi
FGF-23	: Fibroblast Growth Factor-23
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
GİNA	: Global Initiative for Asthma
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
HRV	: Human Rhino Virus
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
IRAK3	: Interleukin-1 receptor-associated kinase-3
ISAAC	: İnternational Study Of Asthma and Allergies in Childhood
LAB	: Laktoasit bakterisi
LT	: Lökotrien
MAP	: Mitojen Aktive Protein
NHANES III	: Third National Health and Nutrition Examination Survey
NK	: Doğal Öldürücü Hücre
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
PEF	: Zirve Ekspirasyon Akımı
PGE2	: Prostaglandin E 2
PTH	: Parathormon
RSV	: Respiratuvar Sinsityal Virüs
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
spIgE	: Spesifik immünglobülin E
STAT6	: Signal transducer and activator of transcription-6
Tb	:Tüberküloz
Th	: Yardımcı T hücre
TGF-β	: Transforme Edici Büyüme Faktörü-β
TLR	: Toll-Like Reseptör

TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
Treg	: Düzenleyici T hücre
TSLP	: Timik Stromal Lenfopoietinin
UVB	: Ultraviyole B
VDBP	: Vitamin D Bağlayıcı Protein
VDR	: Vitamin D reseptörü
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
V _T	: Tidal hacim

1.GİRİŞ

Astım ve alerjik hastalıkların sıklığında son yıllarda önemli oranda artış saptanmıştır. Alerjik hastalıkların gelişiminde güçlü genetik ilişki bilinmesine rağmen bu artıştan çevresel faktörlerdeki değişiklikler de sorumlu tutulmaktadır. Bu artışı açıklayacak iki hipotez ortaya atılmıştır. Bunlar; hijyen ve vitamin hipotezleridir. Beslenmenin, prenatal dönemde annenin beslenmesinden başlayarak astım üzerindeki etkisi çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir. Özellikle, immün sistem maturasyonunda rol alan element ve vitaminlerin yanı sıra antioksidan etki göstererek hücre stabilizasyonu sağlayan mikronütrientlerin besinlerle eksik alındığında astım riskinde artış görülmüştür. Vitamin E, A, C, magnezyum, çinko, bakır, selenyum bu amaçla çalışılan vitamin ve eser element öğelerindendir.

Son yıllarda Vitamin D'nin immün sistem, özellikle T hücreler ve antimikrobiyal peptidlere etkisini değerlendiren çalışmalarda Vitamin D'nin yardımcı T hücreleri (Th) özellikle düzenleyici T hücreleri (Treg) üzerinden etki ederek alerjinin gelişiminde etkili olabileceği, bakteriyel ve viral solunum yolu enfeksiyonları sırasında doğal ve kazanılmış immün sistemi modüle ettiği bu sayede solunum yolu patojenlerine defansta merkezi rol oynayan katelisinini artırdığı, yine astımdaki bronş düz kas hipertrofisi ve hiperplazisinde rol oynayan faktörler üzerinde vitamin D'nin süpresör etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Başka çalışmalarda da D vitamini eksikliğinin şiddetli astım atağı geçirme ve zayıf astım kontrolü ve daha yüksek steroid dozuna ihtiyaç duyulduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır. D vitamini, hem çinko emilimini arttırmakta hem de çinkonun kemiklere gidişini arttırmaktadır. Günümüzde çinkonun metabolik olaylarda, protein, karbonhidrat, enerji, nükleik asit, lipid ve hem sentezinde, gen ekspresyonunda, immün sistem maturasyonunda, doku sentezi ve embriyogenezisde önemli roller üstlendiği bilinmektedir. Özellikle solunum yolları epitelinde bulunması ve immün sistemin gerek hücresel gerekse hümmoral cevabının düzenlenmesinde rol oynaması, astım patogenezi ve tedavisindeki muhtemel yerinin araştırılmasına neden olmaktadır.

Çocukluk çağı astım prevalansı %5-20 arasındadır. Bu sıklıktaki hastalığın takip ve tedavisinin hastaya, ailelere ve ülkeye getirdiği yükler; hasta geçirilen gün sayısı, okul devamsızlığı ve tedavi maliyeti olarak düşünüldüğünde oldukça önemli kayıplara neden olmaktadır.

Biz de bu çalışmamızda Sivas ve yöresinde izlediğimiz astımlı çocukların D vitamini ve çinko düzeyleri ile klinik bulgularını arasındaki ilişkileri değerlendirip astım kontrolü, tedavi başarısı ve hastalığın neden olduğu kayıpların azaltılmasına katkıda bulunmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ASTIM

Astım, tüm dünyada yaygın görülen çocukluk çağıının en sık kronik hastalığıdır. Solunum yollarında daralma en belirgin özelliği olup bronkokonstrüksiyon değişik şiddetlerde ve geri dönüşümlüdür. Astım öksürük, hırıltı, nefes darlığı ve göğüste sıkışma ile kendini gösteren farklı fenotiplerden oluşan bir sendrom olarak tanımlanabilir. Aralıklı bronkospazm ve hipersekresyona bağlı gelişen astım ataklarının zemininde persistan hava yolu inflamasyonu ve havayolu *remodelling*'i sorumlu tutulmaktadır. Astımı olan kişilerde belirtiler ve hastalığın şiddeti değişkenlik göstermektedir. Hastalığın bu heterojenitesi astımın birbirinden farklı fenotiplerden mi oluştuğu yoksa astım dediğimizin, henüz daha birbirinden ayırt edemediğimiz bir hava yolu hastalıkları grubu mu olduğu net değildir (1-4).

Patogenezinde mast hücreleri, dendritik hücreler (DH), eozinofiller, T lenfositleri, sitokinler, kemokinler, adhezyon molekülleri ve bazı enzimler rol alır (1,2). Bu inflamasyon akciğerlerde en belirgin olarak büyük havayollarında ve daha sonra küçük hava yollarında vardır, akciğer parankimde inflamasyon yoktur. Hemen tüm astımlılarda hastalığın süresine ve inflamasyonun derecesine bağlı olmaksızın subepitelyal bağ dokusu artışı vardır ve bu astım için tipiktir. Bununla birlikte epitel desquamasyonu, bronş düz kas hipertrofisi ve hiperplazisi ve revaskülarizasyon gibi yapısaldeğişiklikler de görülür (3).

Son yıllarda çocukluk yaş grubunda astım ve alerjik hastalıkların sıklığı özellikle batılı ve gelişmiş olan ülkelerde, belirgin artış göstermektedir. Bu artış hem çevresel hem de bireysel faktörlere bağlıdır. Bireysel faktörler içinde genetik yatkınlık, atopi, havayolu aşırı duyarlılığı, cinsiyet, ırk, çevresel faktörler arasında da enfeksiyonlar, diyet alışkanlıkları, pasif sigara içiciliği, kapalı ortamlarda daha çok yaşama, daha az egzersiz ve sosyoekonomik durum sorumlu tutulmaktadır. Genetik yapının önemli bir değişikliğe uğramadığı göz önüne alındığında, temel olarak çevresel faktörlerdeki değişimin sorumlu olduğu iddia edilmektedir (4,5).

Dünyada 300 milyondan fazla, Türkiye'de 5 milyondan fazla kişiyi etkileyen astımın, çocukluk çağıında egzersiz kısıtlılığı, sık sağlık hizmeti kullanımı, hastaneye yatış, acil servis başvurusu, okul devamsızlığı, ebeveynlerin iş gücü kaybı, yaşam kalitesinde azalma gibi sorunlara yol açtığı bilinmektedir (1, 2). Bu nedenle astımdan

korunma için yapabileceklerimiz genetik dışındaki faktörlerin düzeltilmesine ve bunların sonuçlarını değerlendiremeye yönelik çalışmalar yapmak olacaktır.

2.1.1.Astım Prevalansı

Astımın prevalansı ile ilgili veriler ülkelere, kullanılan yöntemlere, ırka, coğrafi bölgelere ve çevresel etkenlere göre değişmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, astımın genel nüfus içerisindeki prevalansının %5'in üzerinde olarak bildirmektedir. Bununla beraber, astım prevalansı son on yıl içinde her yaş grubu için yaklaşık olarak %40 artmıştır (6-8). GİNA verilerine göre 2025 yılına kadar bu sayıya 100 milyon astımlı daha eklenecektir (9).

İlk kez 1960'lı yıllarda başlayan astım prevalansı araştırmaları son 20 yılda gerçekleştirilen uluslararası çok merkezli araştırmalara kadar uzanmaktadır. Başlangıçta kullanılan metotların standart olmaması ülkeler arası karşılaştırmaları güçleştirirken son yıllarda yapılan çok merkezli araştırmalarda standardize anketlerin geliştirilmesi ile daha sağlıklı karşılaştırmalar mümkün olmuştur. Bu amaçla hazırlanan astım ve alerjik hastalıkların epidemiyolojik özelliklerini standardize yöntemlerle araştıran Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerjik Hastalıklar Çalışması (ISAAC- İnternational Study Of Asthma and Allergies in Childhood) tüm dünyada büyük ilgi gören ve yüksek katılımın sağlandığı bir proje olmuştur. Faz-I, faz-II ve faz III olarak üç kısım halinde gerçekleştirilmiştir. Sonuçlarına göre, merkezler arasında 20–30 kat farklılıklar saptanmıştır. Prevalans değerlerinin %1 ile %30,8 arasında değiştiği görülmüştür. En yüksek prevalans İngiltere'de, Yeni Zelanda ve Avustralya'da saptanmış, bunu ABD'deki merkezler takip etmektedir. En düşük prevalanslar Doğu Avrupa ülkeleri, Endonezya, Yunanistan, Çin, Tayvan, Özbekistan, Hindistan ve Habeşistan'da bulunmuştur. (8,9)

ISAAC protokolünün uluslararası ISAAC grubu ile bağlantılı olarak 1999–2000 yılları arasında Ankara'da 9–11 yaş arası 3041 öğrenciye anket doldurulmuş ve deri testi yapılmış, rasgele seçilen 333 çocuğa bronş provokasyon testi yapılmıştır. Bu çalışmada son bir yılda hışıltı varlığı %11,5, doktor tanılı astım %6,9 olup, deri testi ile atopi %20,6, bronş aşırı duyarlılığı oranı %22 bulunmuştur (2). İzmir'de 1992-1993 yıllarında yapılan 6-13 yaşları arasında 3152 öğrencinin katıldığı ISAAC faz 1 çalışmasında kümülâtif astım prevalansı %4,9, alerjik rinit ve atopik

dermatit prevalansları ise sırasıyla % 6,3 ve %13,6 bulunmuştur. Ailedeki atopi öyküsü bronşiyal astımlı hastalar için bir risk faktörü olarak bulunmuştur. On yıl sonra aynı bölgede 9–11 yaş grubunda ISAAC faz 2 çalışması yapılmış 1217 anket değerlendirilmeye alınmış. Bin dokuz yüz sekiz çocuğa fizik muayene ve epidermal deri testi yapılmış, kümülâtif astım prevalansı %15,9 olarak saptanmış (2). Ulusal Alerji ve İmmünoloji Derneği tarafından 1992 yılında ortak bir metot kullanılarak başlatılan araştırmada 6–14 yaş arası çocuklarda kümülatif astım prevalansı; Adana’da %12,9, Samsun’da %8,2, Ankara’da %6,9, İzmir’de %4,9, ve Eskişehir’de %5,5 olarak bulunmuştur (2,10).

2.1.2. Çocukluk Çağında Astım Morbidite ve Mortalitesi

Morbidite ölçütleri içinde sağlık hizmetlerinden yararlanma, tedavi kullanımı ve yaşam kalitesi yer alır. Amerika’da astıma bağlı hastaneye yatış hızı %3-4 düzeyinde olup, önemli kısmını beş yaş altı çocukların oluşturmaktadır. İngiltere’de eski yıllara göre gözlenen artış platoya ulaşmış, İsveç’te 1980’lerin ortasından beri azalma eğiliminde olduğu gözlenmiştir (11). Mortalite astım için nadirdir Ülkemizde çocukluk çağı astım morbidite ve mortalitesine ait sağlıklı resmi kayıtlar yoktur (10).

2.2. Astım Gelişmesini ve Ortaya Çıkmasını Etkileyen Faktörler

Çocukluk çağı astımı için belirlenmiş olan risk faktörleri tablo 1’de verilmiştir. Hayatın ilk 3 yılında sık vizing atağı geçirme, ebeveynlerde astım öyküsü, hastada alerjik rinit veya egzema öyküsü, üst solunum yolu enfeksiyonundan bağımsız vizing, periferik kanda eozinofili, aeroalerjenlere ve bazı besinlerle alerjik duyarlanmanın bulunmasıdır (2,3,5,10).

Tablo 1. Astım gelişmesini ve ortaya çıkmasını etkileyen faktörler

1.Konakçıya Ait Faktörleri	2. Çevresel Faktörler
Genetik	Ev içi alerjenler
Atopi	Ev dışı alerjenler
Hava yolu aşırı cevaplılığı	Solunum yolu enfeksiyonları
Cins	Beslenme
Etnik köken	Sigara
	Obezite
	Sosyoekonomik durum
	Aile büyüklüğü

2.2.1.Genetik

Astım kalıtımı tek genlerin geçişi ile tanımlanan Mendel yasalarına uymayan, çeşitli genlerin etkileşimleri ve genetik heterojenite varlığı nedeniyle karmaşık bir hastalıktır. Genetik ve çevresel faktörlerin birlikte etkilediği bu hastalığın genetiği, tüm karmaşıklığa rağmen son 10 yılda oldukça gelişme göstermiştir (12,13).

Çevresel alerjenlere karşı IgE üretimine genetik yatkınlık olarak tanımlanan atopi, astım ile yakın ilişki gösteren bir durumdur. Astım ve alerjik hastalıkların ortaya çıkmasında ailede atopi olmasının en önemli etken olduğu, ayrıca atopik hastalıkların belirli ailelerde birikim göstermesi, tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerinden daha sık görülmesi genetik faktörlerin de önemli bir rolü olduğunu göstermektedir (14). Genetik özellikler tek başına ele alındığında genel olarak astım %5–10 oranında görülürken, ebeveynlerden birinde astım olması durumunda bu oran %20–30, her ikisinde astım olması durumunda ise %60–70 gibi yüksek oranlara ulaşmaktadır (14-16).

Astımın genetiği ile ilgili yapılan çalışmalarda yaklaşık yüz kadar genin astım ve atopi fenotipi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (15). Astım genlerinin bazıları koruyucu özellik gösterirken, büyük çoğunluğu astım patogeneze katkıda bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarla bunun için astım ve fenotipleri ile ilişkili olabilecek 19 kromozom belirlenmiştir. Ancak birçok araştırma grubunun üzerinde birleştiği en önemli lokalizasyonlar 2q33, 5q23-31, 6p24-21, 11q21-13, 12q24-12, 13q14-12 ve 16p olmaktadır. 5q bölgesindeki en az 14 genin astım ve atopi ile birlikteliği bildirilmiştir. IL-4, IL-13, CD14 bu genlerin en önemlilerindendir. IL-4 gen bölgesi olarak adlandırılan bu bölge, serum IgE yüksekliği ile ilişkili bulunmuştur. Monosit, makrofaj ve polimorfonükleer hücrelerin yüzeyinde yer alan CD14 molekülü güçlü bir lipopolisakkarit reseptörüdür ve immün yanıtın Th1 yönüne kaymasında önemli işlevi bulunmaktadır. Bu nedenle 5. kromozom üzerinde yerleşen CD14 geni astım gelişiminde önem kazanmaktadır (14,15,17).

Altıncı kromozomda yer alan insan lökosit antijeni (HLA) klas II genleri ve spesifik IgE yanıtları arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. (14,18).

Astım fenotipleri ile ilişkili kromozomlardan biri de 12. kromozomdur. Bu bölge üzerindeki aday genler IFN- γ geni, mast hücre büyüme faktörü geni, karboksipeptidaz geni, IL22 geni, *Interleukin-1 receptor-associated kinase-3*

(IRAK3), *Signal transducer and activator of transcription-6* (STAT6) genidir (18-21).

Vitamin D reseptör geni de 12. kromozomun uzun kolunda yer almaktadır. Astımla ilgili bu gen bölgesinde VDR geninin de olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Poon ve ark. (22) yaptığı çalışmada ise VDR polimorfizimleri ve haplotipleri ile astım ve atopik hastalıklara yatkınlık arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Yapılan kohort çalışmada bu ilişkinin kız çocuklarında daha belirgin olduğu görülmüştür.

On üçüncü kromozom üzerinde atopi, akar duyarlılığı ve total serum IgA düzeyleri ile ilişki saptanan majör atopi lokusu olarak adlandırılan bir bölge gösterilmiştir. Kromozom 20p üzerinde yer alan ve metalloproteinaz ailesinin bir üyesi olan ADAM33 geni ile astım ve bronş aşırı duyarlılığı arasında ilişki tanımlanmıştır (20). Bu gen ürünlerinin fibroblastların ve bronş düz kas hücrelerinin yüzeyinde gösterilmesinden sonra, ADAM33 genindeki polimorfizmlerin astımda remodeling sürecinde ve bronşiyal aşırı duyarlılık (BAD) gelişiminde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür.

Fillagrin, IL-13, IL-17F geni, sisteinil lökotrien reseptör genleri gibi astım duyarlılığında etkin olan genler gittikçe astım genetiğinde daha popüler olmaya başlamaktadır (15,21).

Özellikle çevresel faktörler ile ilişkili genlerin tanımlanması, ileride astım gelişme riski taşıyan çocuklarda yaşamlarının erken dönemlerinde koruyucu tedbirlerin alınmasına katkıda bulunacaktır.

2.2.2.Bronş aşırı duyarlılığı

Bronş aşırı duyarlılığı, hava yollarının endojen ve ekzojen uyaranlara karşı aşırı daralma ile yanıt vermesidir. Bu kişiler ya astımlıdır ya da astım gelişimi için risk taşırlar. Bronş aşırı duyarlılığı astımın bileşenlerinden biridir. Astımda inflamasyonun akut belirtileri (bronş obstrüksiyonu, ödem, mukus artışı) ile bronş aşırı duyarlılığında geçici iniş çıkışlar gözlenirken, kalıcı yapısal değişikliklerin oluşmasıyla kronik hiperreaktivite meydana gelir (2,23,24).

Çeşitli alerjenler, ozon ve mesleki etkenler ile geçici hiperreaktivite yaratarak yapılan çalışmalarda astımdakine benzer şekilde hücre ve mediyatörlerin oluşturduğu yangısal cevap gözlenmiştir. Hava yolu duvarında kalınlaşma, epitel harabiyeti, ödem, presinaptik asetilkolin salınışının değişimleri, lokal akson refleksi

aktivasyonu, hava yolu düz kas fonksiyonunda değişimler ve bunların pek çoğunun birlikteliğinin sonucunda geliştiği düşünülmektedir.

Bronşiyal aşırı duyarlılığın, yüksek serum IgE düzeyi, IL-4, IL-5, IL-13 ve eozinofili ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu durum, BAD geninin, IgE geninin lokalize olduğu beşinci kromozoma yakın olması ile açıklanmaktadır. Sonuçta asemptomatik olduğu halde hava yolu aşırı duyarlılığı test ile pozitif bulunmuş bir kişi, astım gelişimi için risk altındadır (25-28). Astımda alerjen yükünün ortadan kaldırılması bronş aşırı duyarlılığında düzelme sağlamakla birlikte kalıcı yapısal değişimden sonra BAD'ın azaltılamadığı gösterilmiştir (26,28).

2.2.3.Cinsiyet

Astım prevalansı, 14 yaşından önce erkek çocuklarda kız çocuklara göre yaklaşık 2 kat yüksektir. Erkeklerde puberte öncesi hava yollarının çapı daha dar, hava yolu tonusu daha fazla ve IgE daha yüksektir. Ancak puberte ile birlikte erkek çocuğun göğüs yapısındaki değişim sonucu prevalans kız ve erkek çocuklarda eşitlenir. Erişkin yaş grubunda ise astım prevalansı, kadınlarda erkeklerden daha yüksektir (2,5,10).

2.2.4.Obezite

Astım ve obezite arasındaki ilişkinin ana mekanizması tam olarak belirlenememiştir. Obezitenin mekanik etkilerine bağlı olarak göğüs duvarındaki elastikiyetin azalması fonksiyonel rezidüel kapasitenin azalmasına yol açmaktadır (29). Yine obez insan ve farelerde spontan solunumda tidal hacmin(V_T) azaldığı gösterilmiştir (30). Obeziteye bağlı bu azalma, hava yolu düz kaslarında kasılma ve daralma ile hem zorlu vital kapasitenin hem de 1.saniye zorlu ekspiratuar volümün (FEV_1) azalmasına neden olmaktadır. Astımın aksine obezlerde FEV_1/FVC oranı korunur. Obezlerin çoğunda sırtüstü yatar pozisyonda normal solunum sırasında havayollarında daralma izlenir, bu durum arteriyel parsiyel oksijen basıncını düşürür. Bu hipoksemik dönemler adipoz dokuda lokal hipoksiye neden olarak sistemik enflamasyon oluşumuna katkıda bulunur. Göğüs kafesine artmış yağ dokusu basısı, pulmoner kan hacminin artışı, solunum sisteminde kompliyans azalmasına neden olmaktadır. Solunum iş yükü ve oksijen tüketimi artmaktadır (32,33).

Obez kişilerde leptin yüksektir. Leptin, lipopolisakkarit ile stimule edilmiş makrofajlardan TNF α , IL-6 ve IL-12 yapımını arttırmaktadır. Astımlı çocuklarda serum leptin düzeyinin sağlıklı çocuklara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Leptin havayolu aşırı duyarlılığını etkilemekte ve astım gelişme olasılığını arttırabilmektedir (29). Astım ve obezite genetiğini araştıran çalışmalarda bazı ortak genler saptanmaktadır. α 2-adrenerjik reseptör ve TNF α genleri her iki durumda da önemli rol oynamaktadır. Astımda genom çalışmaları, 5q, 6p, 11q ve 12q kromozom bölgelerinin kalıtımda rol oynadığını göstermektedir. Obezite genleri de ya yaklaşık aynı bölgelerde yer almaktadır. Glukokortikoid reseptör geni 5q31-32 bölgesinde yer almakta ve hem obezite hem de astımda rol oynamaktadır. İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 de 12q23 bölgesinde yer almakta ve hem obezite ile hem de astımdaki kronik değişiklikler sonucunda ortaya çıkan hava yolu yeniden yapılanması ile ilişkili bulunmaktadır (2,29).

Adipoz dokudan salınan bir hormon olan adiponektinin antienflamatuvar etkileri vardır. Obez kişilerde adiponektin azalmaktadır. Farelerde yapılan bir çalışmada adiponektinin dışarıdan verilmesi sonucunda alerjen bağımlı bronşiyal aşırı duyarlılık, havayolu enflamasyonu ve akciğerlerde Th2 sitokin salınımı tamamen baskılanmıştır (32,33).

Obez kişilerin tükettiği gıdaların besin değerleri genellikle düşük ve yağ oranları yüksektir. Vücut yağları arttıkça A, C, E, D vitaminleri, karotenler, riboflavin, piridoksin, çinko ve magnezyum azalmaktadır (29,34). Vitamin D reseptör geni ile (VDR,12q13) ile astım fenotipleri ve yağ kitlesi arasında ilişki gösterilmiştir. Vitamin D obez kişilerde yağ dokuda tutulup, serum D vitamini düzeyi düşmektedir. Bu vitaminlerin eksikliği ise astım semptomları ve bronş aşırı duyarlılığı ile ilişkilidir (34,35).

2.2.5.Alerjenler: Alerjenlerin havayollarında enflamasyonu başlatan ve hatta yönlendiren bazı özelliklere sahip oldukları bilinmektedir. Lokal savunma mekanizmalarını baskılayarak proinflamatuvar mekanizmaları uyararak, solunum yolu epitel hücrelerin aktivasyonu, alerjenlerin transepitelyal ilerleyişi, eozinofil kemotaksisi ve aktivasyonunu kolaylaştırma, dendritik hücre regülasyonu ve oksidatif stresi artıran mekanizmaları uyararak havayolu inflamasyonunu başlatan ve yönlendiren etkileri vardır. Alerjenler bu özellikleri ile kolayca subepitelyal

dokudaki antijen sunan hücrelere veya mast hücrelerine ulaşabilir, alerjik inflamasyonu başlatabilirler (3,25-27). Duyarlılaşıma alerjene, doza, maruziyet süresine, çocuğun yaşına ve olasılıkla genetik faktörlere bağlıdır (5,10).

2.2.6.Beslenme

Yardımcı T (Th) hücreleri, B hücrelerinin bir alerjene karşı vereceği yanıtın tipini belirlemektedir. Doğumda bebekte immün sistem Th2 baskın olacak şekilde IgE oluşturma ve alerjik potansiyele sahipken bağırsak bakterileri ile bağırsak ilişkili lenfoid dokudaki regülatör T (Treg) hücreleri indüklenerek denge sağlanır. Bağırsak bakterileri ile oluşan düşük düzey enflamasyonla Th1 yanıtı artar ve böylece Th1 ve Th2 dengelenmiş olur (10,36,37).

Artan astım prevalansı ile değişen diyet şekli arasında öne sürülen hipotezlerden birinde; diyetle antioksidanların alımının azalmasının artan astım prevalansı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Antioksidanlar akciğerlerin savunmasına katkı sağlarken oksidan maddeler hava yolu hasarını, hava yolu enflamasyonunu ve astımı artırmaktadır. Omega-3 ve omega-6 yağ asitleri çoklu doymamış yağ asitleridir. Diyetle alınan omega-6 yağ asitlerinin astım ve alerjik hastalıkların gelişiminde etkileri olduğu bilinmektedir. Omega-6 yağ asitlerinin vücuttaki metabolizması sonucunda prostaglandin 2 (PGE2), lökotrien 4 ve tromboksan 2 serisi açığa çıkmakta, bu ürünler de düz kas kasılması ve enflamatuar yanıtların oluşmasına neden olmaktadır. İn vitro olarak PGE2'nin Th1 farklılaşmasını baskıladığı, astım ve alerji ile ilişkili Th2 fenotipini desteklediği gösterilmiştir. Omega 3 yağ asitleri ise daha az enflamatuar potansiyeli olan metabolitlerin oluşmasını sağlar ve hava yolu enflamasyonu gelişimine karşı koruyucu olabilir (36-38).

Omega-6 yağ asitlerinden zengin olan bitkisel yağlar mısır özü, ayçiçeği, soya fasulyesi yağlarıdır. Omega-3 yağ asitleri ise balık yağında bulunur. Özellikle soğuk sularda yaşayan uskumru, somon, ton balığı gibi yağlı balıklarda bulunmaktadır. Balıklardan başka keten tohumu, soya yağı, fındık ve ceviz gibi bitkisel kaynaklarda da bir miktar omega-3 yağ asidi bulunmaktadır (38).

Bir çalışmada taze sebze ve balık yağı tüketen çocuklarda astım gelişim oranının oldukça düşük olduğu görülmüştür. Balık ağırlıklı beslenen Eskimolarda

astımın önemli ölçüde düşük olması bu hipotezin geliştirilmesine etkili olmuştur (39).

Omega-3 yağ asitlerinin önemli kaynağı olan balığın tüketimi artırılması, haftada en az 2 kez balık yenilmesi önerilmektedir (39). Montelone ve ark. (40) astımlı hastalarda diyetle balık yağı eklenmesiyle belirgin bir klinik iyileşme olmadığı, ancak yangısal hücre fonksiyonlarında birtakım değişiklikler olduğunu ileri sürmüşlerdir. Black ve Sharp'da (41) balık yağı tüketiminin doğrudan astıma etkili olmayıp alerji gelişme riskini azalttığını ve başta patates ve yeşil sebze tüketiminin azalması ile astım ve atopinin artışının paralel olduğuna işaret etmişlerdir.

Astımda beslenmenin en önemli rollerinden biri antioksidan A, C ve E vitaminlerinin alımı ile ilişkilidir. E vitamininin astımın oluşumunda, astımdan korunmada veya astım semptomlarının azaltılmasında önemli etkileri mevcuttur. Maternal E vitamini alımının hayatın erken dönemlerinde vizing ve astımdan koruyucu olduğu görülmüştür (44). E vitaminin en zengin kaynakları; yeşil yapraklı sebzeler, yağlı tohumlar ve bunlardan elde edilen yağlar, sert kabuklu meyveler (fındık, ceviz vb.), tahıl taneleri ve kuru baklagillerdir. Et, yumurta ve balıkta da bir miktar vardır. Amerika'da yapılan iki çalışmada vitamin C alımının FEV1'i artırdığı bildirilmiş. Başka bir çalışmada da serum askorbat düzeyinin artması ile hışıltı oranının %40 azaldığı bildirilmiştir (42). Taze sebze ve meyvelerde C vitamininin en önemli kaynaklarıdır. Vitamin A kuvvetli antioksidan etkiye sahiptir. Retinol normal solunum epitelinin ve akciğerin gelişiminde önemli role sahiptir. Yaşları 4-17 arasında olan çocuklarda yapılan bir çalışmada serum karoten düzeylerindeki artış ile astım görülme sıklığı arasında negatif ilişkinin olduğu, karoten düzeyi arttıkça klinik belirtilerin azaldığı bildirilmiştir (37,38). A vitamini ise hayvansal yiyeceklerden en çok balık karaciğer ve vücut yağı, karaciğer, süt ve süt yağı, yumurta sarısında bulunur. A vitamini öncüsü karotenoidler en çok sarı, turuncu ve yeşil sebze ve meyvelerde bulunur.

Diyetle antioksidan alımı özellikle havayolunun gelişmekte olduğu hamilelik ve çocukluk döneminde önem kazanmaktadır. Bu dönemde artan oksidatif strese karşı azalan antioksidan alımı fetüste, bozulmuş akciğer gelişimi ve doğumdan sonra buna bağlı olarak hırıltılı solunum, astım ve yaşamın ilerleyen döneminde azalan

akciğer fonksiyonu ile ilişkilendirilebilir. Benzer ilişki hamilelik döneminde sigara içen (oksidatif stres) gebelerde de görülmüştür (36-38).

Selenyum, glutatyon peroksidazın fonksiyonunda yer alarak organizmayı oksidatif hasara karşı korur. Selenyum alımının ve kan düzeyinin artmasının astım semptomları ve solunum fonksiyonlarında iyileşme yaptığı gösterilmiştir (36).

Magnezyum yaşam için elzem bir mineraldir. Magnezyumun astım üzerindeki etkisi, bronşiyal düz kasa doğrudan etki etmesi sonucu oluşan hava yolu dilatasyonu olarak ifade edilebilir. Diyetle yüksek magnezyum alımının, akciğer fonksiyonlarında iyileşme ve düşük BAD ile ilişkisi olabileceği bildirilmektedir. Magnezyumun en iyi kaynakları; tahıllar, yeşil sebzeler, süt ürünleri, yağlı tohumlar ve kuru baklagillerdir (36-38).

İnsanların sodyum tüketimi kentleşmenin artışı ile birlikte artmıştır. Sodyum ve potasyum hücre zarının geçirgenliğinde rol oynamaktadırlar. Bu etkileri nedeni ile astımda oluşan enflamasyon ve hava yolu aşırı duyarlılığına karşı oluşan hücresel yanıtı etkileyebileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda, astımlı bireylerin düşük tuzlu diyetler tüketmelerinin yararlı olacağı ve ayrıca tedavide kullanılan ilaçlara olan ihtiyacı azaltabileceği belirtilmiştir (37).

Son dönemde bağırsak hipotezi gündeme gelmiştir. Atopi prevalansı yüksek olan ülkelerdeki bağırsak flora içeriği ile atopi prevalansı düşük olan ülkelerdeki bağırsak flora içeriğinin farklı olduğu gözlenmiştir. Dahası alerjik çocuklarda alerjik olmayanlarla karşılaştırıldığında laktobasillus ile kolonize olma sıklığının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Probiyotikler hem özgül, hem de özgül olmayan yanıtları etkiler. Bu etkilerini makrofaj aktivasyonu, sitokin düzeylerini, doğal öldürücü hücre aktivitesini ve/veya immünglobülin düzeylerini arttırarak yerine getirir (45,46).

Yoğurdun istilacı patojenlere karşı konak savunmasına desteği bilinmektedir, ancak bunun mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. İmmunostimülatör etkisinin içerdiği bakteriler sayesinde olduğu düşünülmektedir. Nobel ödülü kazanmış olan Elie Metchnikoff 1908 yılında bağırsaklardaki yararlı mikroorganizmaların sağlık üzerindeki olumlu etkilerine dikkat çeken ilk kişidir. Metchnikoff (47) bağırsaklardaki zararlı mikroorganizmaların yaşamı kısaltan ve hastalıkları davet

eden toksinler salgıladığını, yoğurt tüketimi ile laktobasillerin egemen duruma geçip zararlı mikroorganizmaların yerini aldığını ileri sürmüştür. Probiyotik tüketiminin çeşitli yararları arasında; immün sistemin uyarılması ve regülasyonu, enterik enfeksiyonlara karşı koruma, atopinin ve immünoenflamatuvar hastalıkların önlenmesi, laktoz intoleransı belirtilerinin hafifletilmesi, kan kolesterol düzeylerinin düşürülmesi ve kanserin önlenmesi vardır. Yoğurt bağırsağa ulaştığında laktoasit bakterilerin (LAB) canlı veya biyolojik aktif parçaları bağırsak ilişkili lenfoid doku veya sistemik immün cevabı spesifik veya non spesifik olarak uyarır. Lakto asit bakteriler gram (+) bakterilerdir, hücre duvarlarında peptidoglukan, polisakkarit ve teikoik asit içerirler. Tüm bunların immünostimulan etkileri vardır (48,49). Yoğurt içerdiği Lakto Asidofilus sayesinde Th1 hücrelerin IFN α üretimini artırması ve eozinofil sayısının azalmasına neden olur. Th2 sitokini IL4 sayesinde IgM'in IgE'e izotip dönüşümünü artırırken, Th1'lerin ürettiği IFN α bu izotip dönüşümünü inhibe eder. Uzun dönem 450g/gün miktarda yoğurt tüketiminin lenfositlerin ve monositlerin IFN α yapımını artırdığı gösterilmiştir (50,51). Başka çalışmalarda da uzun dönem canlı LAB içeren yoğurt tüketiminin IL-1 α , IL6, IL10, IFN α , TNF α üretimini artırdığı gösterilmiştir. Kefir de Th2/Th1 dengesinin sağlanmasında immün modülatör rol oynayarak, transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) ve IL-10 düzeyini artırır, barsakta düşük pH sağlar, sekretuar İmmunglobulin A (IgA)nın sentezini artırır (50-52).

Tüm bu immün değişikliklerin astımın klinik parametrelerinde değişiklik yaptığı henüz gösterilememiştir (52).

2.2.7.Enfeksiyonlar

Gebeliğin doğal seyri sırasında bağışıklık sistemi hücrelerinin Th2 tipe farklılaştığı; doğumdan sonra ise genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile immün yanıtın Th1 yönünde değiştiği kabul edilmektedir. Bu farklılaşmada etkin olan faktörlerin en önde geleni erken çocukluk çağında karşılaşılan viral, bakteriyel ve paraziter enfeksiyonlardır. Solunum yollarının viral enfeksiyonları, epitelde harabiyet yaparak aeroalerjenlerin mukozaya kolayca ulaşmasına ve hava yolu duyarlanmasına yol açar. Bunun sonucunda immün sistem Th2 sitokin profili yönünde uyarılarak atopinin gelişmesine ve sonrasında astımın ortaya çıkmasına neden olur (53,54).

Erken çocukluk döneminde RSV bronşioliti geçiren hastaların %40-50'sinde postbronşiolitik tekrarlayan hışıltı atakları gelişmekte, beraberinde kalıcı bronşiyal aşırı duyarlılık ve akciğer fonksiyon bozukluğu meydana gelmektedir (55,56). Süt çocukluğu dönemindeki RSV enfeksiyonu ile sonrasında pulmoner semptomların artışı arasındaki bağlantıyı gösteren güçlü veriler vardır ve bu ilişki 8-13 yıl devam edebilir. Ayrıca, bu çocuklarda atopik astımdan ilişkisiz olarak geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonunda artış gözlenmiştir (55-58).

Sonuç olarak RSV ile ilk enfeksiyon sırasında bebeğin yetersiz immün cevabı, havayollarında yoğun inflamasyonun meydana gelmesine, hastalığın daha ağır seyretmesine ve geç düzelmesine, sonrasında kalıcı BAD nedeni ile tekrarlayan hışıltı ataklarının varlığı ve takibinde özellikle atopiye eğilimi olan çocuklarda astım gelişiminden önemli derecede sorumlu olabilmektedir (55-58).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda hayatın ilk 12 ayındaki bronşiolitlerin en önemli nedeninin *human rhino virus* (HRV) olduğu görülmüştür. Özellikle buna neden olacak düşük interferon yanıtı ve rino virüs bronşioliti ile ilişkili atopik genetik yapının varlığında HRV bronşioliti prevalansı artmaktadır. Vizingli çocuklarda başlangıçtaki zayıf antiviral savunma atopik havayolu inflamasyonu gelişmesine katkı sağlar. Rino virüs bronşiolitinin 6 yaşında hala persistan vizing ve çocukluk çağı astımı için yüksek risk olmayı sürdürdüğü görülmüştür. Yine bebeklik döneminde geçirilen rino virüs enfeksiyonunun, kronik astım gelişmesinde indirek etkisi vardır (59,60). Erken viral solunum yolu enfeksiyonları genetik olarak yatkın kişilerde astım gelişimini tetikleyebilir ve bu yolağın bir kısmının Vitamin D yolu ile sağlandığı fikri gündemdedir. Bu durum astımın önlenmesi için bu yeni bir tedavi modeli oluşturabilecek gibi gözükmektedir.

2.2.8. Sigara

Sigara dumanı astımlı hastalarda solunum fonksiyonlarında azalmaya, astım ağırlığında artışa, inhale ve sistemik steroit tedavisine yanıtsızlığa neden olmaktadır. Gebelikte sigara içiminin bebeğin akciğer gelişimini olumsuz yönde etkilediği ve solunum fonksiyonlarını olumsuz etkilediği bildirilmiştir. Gebeliğinde sigara içen annelerin çocuklarında ilk bir yaş içinde hışıltı gelişme riskinin 4 kat fazla olduğu bildirilmiştir. Yine sigaraya maruziyetin erken bebeklikte hatta prenatal dönemden

itibaren alerjik duyarlılaşma ve astım gelişme riskini artırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir (61-63).

2.2.9. Hava Kirliliği

İç ve dış ortam hava kirliliğinin astıma yol açtığına dair kesin veri olmamakla birlikte; sülfür dioksit, ozon, nitrojen oksit ve egzoz gazının bronş spazmını tetiklediği, havayolu aşırı duyarlılığını artırdığı ve alerjik yanıtı indükledikleri gösterilmiştir. Hava kirliliği olan bölgelerde yaşayan çocukların akciğer fonksiyonlarının azaldığı gösterilmiş, ancak astım gelişimine neden olduğu gösterilememiştir (64,65).

2.2.10. Anne Sütüyle Beslenmeme

Anne sütü alan bebeklerde hırıltılı solunum ataklarının daha az olduğu gösterilmiştir. Anne sütü dışında beslenme erken antijenik duyarlanmaya ve besin alerjisine bağlı hışıltı ataklarına neden olmaktadır (5,34,37). Wright ve ark. (66) 1200'ün üzerinde infant ile yaptıkları çalışmalarında anne sütü ile beslenmenin viral enfeksiyonlara karşı sağladığı pasif immünite sayesinde ilk 4 ayda hışıltılı hastalık riskinin azaldığını göstermişlerdir. Benzer bir çalışmada ilk 4 ayda anne sütüyle beslenme ile 6 yaşta nonatopik çocuklarda rekürren hışıltılı hastalık ve ciddi astım gelişiminin azaldığı gösterilmiştir (67). Amerikan Pediatri Akademisinin uzlaş raporunda hamilelik döneminde antijenik diyetten kaçınma ve doğumdan sonraki 4-6 ay süresinde ek gıda ile beslenmemesinin atopi gelişimine karşı koruyucu rolü olduğu bildirilmiştir. Erken bebeklik döneminde anne sütü ile beslenme, besinlere tolerans gelişmesini ve hayatın sonraki dönemlerinde karşılaşılabilecek besinlere de tolerans gelişimini sağladığı gösterilmiştir (37,66-68).

2.3. Astımda Patogenez

Astımda havayolu enflamasyonu için en önemli risk faktörü atopidir. Besin alerjisi ya da atopik dermatitli çocuklarda inhalen alerjenlere karşı duyarlılık gelişmeden hava yollarında inflamasyon geliştiği ve kliniğe bu çocukların tekrarlayan vizing ile geldiği bilinmektedir. (2,10,69,70).

Astımda hava yolları enflamasyonunda merkezi rol Th2 hücrelerdedir. Astımlı hastada hava yollarında oluşan allerjik inflamasyonu yönlendiren hücreler

Th2 lenfositlerdir. Th2 lenfositlerden salınan sitokinler ortaya çıkan birçok immünolojik olaylardan sorumludur. IL-4 ve IL-13 aşırı miktarda IgE yapımında, IL-5 ve IL-9 eozinofil kemotaksisi ve maturasyonunda, IL-3 ve IL-9 mast hücre gelişiminde, IL-9 ve IL-13 bronş hiperreaktivitesinde, IL-4, IL-9 ve IL-13 ise aşırı müküs yapımında rol oynarlar. Alerjenler, Th2 hücrelerin regülasyonunda etkili sitokinler, kemokinler, epitelyal hücreler, dendritik hücreler, T hücre alt grupları, B hücreler ve havayolu remodelingi astım enflamasyonunda rol oynamaktadır (3,10,15).

2.3.1. İnflamatuvar hücreler ve mediatörler:

Astımlı hastalardan alınan bronş biyopsilerinde eozinofil, aktive mukozal mast hücresi ve aktive T hücre infiltrasyonu vardır. Yapısal değişiklikler ise bazal membran kalınlaşması diye isimlendirilen epitel altında kollajen depolanması tüm astımlılarda bulunurken, hipertrofi ve hiperplazi nedeniyle oluşan hava yolu düz kas tabakası kalınlaşması daha çok ağır astımlılarda tespit edilir. Artmış vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) etkisiyle kan damar sayısında artış (anjioenez) vardır. Submukozal bezlerin boyutunda büyüme, mukus salgılayan goblet hücre sayısında artış mukus hiperplazisine neden olan diğer bulgulardır (71,72).

2.3.1.1. Epitelyal hücreler

Havayolu epitel hücreleri salgıladıkları birçok molekül ile bakteri, virüs ve mantar enfeksiyonlarına karşı akciğeri korur. Havayolu epitel hücrelerinden salınan başlıca antimikrobiyal ürünler arasında lizozim, laktoferrin, defensinler, katelisidin, kollektinler, pentraksinler, serum amiloidi, sekretuar lökosit proteaz inhibitörü bulunmaktadır. Bu antimikrobik peptitler virüslerin, mantarların, tüberküloz basilinin ve diğer bakterilerin hücre duvarlarını tahrip ederek doğal birer antibiyotik olarak etkilerini gösteriyorlar. Son yıllarda yapılan çalışmalar vitamin D'nin, bronş epitelinden katelisidin üretimini artırdığını gösterdi (12). Havayolu sekresyonlarındaki antimikrobiyal savunmanın eksikliği mikroorganizmaların epitelyal kolonizasyonunu kolaylaştırır. Tip I interferon (IFN), IFN- β ve tip III IFN'lar havayolu epitelinin antiviral etkinliğini kuvvetlendiren sitokinlerdir. Astımlılarda bu tip IFN'ların yapımındaki eksikliğin solunum yolu virüslerinin

inflamasyonunu artırarak ağır astım ataklarına neden olduğunu düşünülmektedir (74-78).

2.3.1.2.Epitel hücre-dendritik hücre ilişkisi:

Havayolu epitel hücreleri yüzeylerinde bulunan *toll like reseptörler* (TLR) aracılığıyla doğal immün yanıtı yönlendirir ve uyarır. Dendritik hücreler ile T ve B hücreler arasındaki etkileşim belirleyici basamaktır. Solunum yollarındaki epitelin dendritik hücrelerin uyarılmasında ve havayollarına göçünde rolü olduğu ve bu iki hücre arasındaki etkileşimin kazanılmış immün yanıtın uyarılması ve şekillendirilmesinde etkisi gösterilmiştir. Epitel hücrelerinden ve mast hücrelerinden sentezlenen *timik stromal lenfopoietinin* (TSLP) DH'leri uyararak DH kontrollü yardımcı T hücre farklılaşmasını etkilediği gösterilmiştir (79,80). Yardımcı T (Th) hücrelerin IL4, IL5, IL13 ve tümör nekrozis faktör (TNF) sentezleyen ama IL10 ve IFN α sentezlemeyen Th₂ hücre özellikleri kazanmasına neden olur. Enflamatuvar Th₂ hücrelerdeki IL-10 yokluğu ve onun yerine yoğun TNF sentezi alerjik hastalıkların oluşumuna zemin hazırlamaktadır (80,81).

2.3.1.3.Mast hücreleri

Mast hücreleri salgıladığı mediatörler aracılığı ile bronkokonstrüksiyona neden olurlar. Mast hücre aktivasyonu ile önceden sentezlenerek granüllerde tutulan histamin hızla salınır, ayrıca lipit mediyatörleri olan lökotrien (LT); LTC₄, LTD₄, LTE₄ ve prostaglandin D₂ ve alerjik enflamasyonda rol alan IL-4, IL-5 ve IL-13 sentezlerler (82,83).

2.3.1.4.Eozinofiller

Aktive olmuş eozinofiller ve mast hücreleri salgıladıkları katyonik proteinler, proteazlar, lökotrienler ve diğer mediyatörler yoluyla hassas epitelde hasara neden olur, inflamatuvar hücrelerin bu alana gelişini devam ettirirler (71,83). Epitel için toksik katyonik proteinler ve sistenil lökotrienler gibi diğer mediyatörleri sentezlemeleri eozinofilleri astmatik enflamasyonun en önemli göstergesi ve tedavi hedeflerinden yapmıştır. Antienflamatuvar tedavi cevabı olarak hastalık bulgularında düzelme ile birlikte eozinofil sayısının azaldığı gösterilmiştir. IL-5 spesifik blokan antikör uygulanmasının serum ve balgamda eozinofilleri belirgin olarak azaltırken,

solunum aşırı yanıtını ve astım semptomlarını azaltamaması eozinofillerin havayolu hiperreaktivitesi ile ilişkili olduğu görüşünü zayıflatmıştır (84,85).

2.3.1.5.T hücreler

Astımlı hastaların havayollarında Th2 hücreler varken, sağlıklılarda Th1 hücreler öncelikle bulunur. Alerjik enflamasyonda merkezi rol üstlenen hücre grubu Th2 lenfositlerdir. Th2 hücrelerden salınan IL-4 ve IL-13 B lenfositlerden IgE yapımını, IL-5 kemik iliğinde eozinofil farklılaşmasını, IL-19 ise mast hücrelerini uyatarak alerjik enflamasyonu yönetir (3,25,26).

2.3.1.6.T regülatör hücreler

T regülatör (Treg) hücrelerin hem Th1 hem de Th2 enflamasyonunu sınırlandıran etkileri vardır. Çevresel patojen olmayan mikroorganizmalara, aeroalerjenlere, gıda alerjilerine karşı immüntolerans gelişmesi Treg hücreler aracılığı ile olur. Astımda inflamasyonun baskılanmasında Treg hücre kaynaklı sitokinler önemli roller üstlenir. Bu hücrelerden salgılanan IL10 ve TGF- α gibi sitokinler antialerjik özellikleri ile T hücre aktivasyonunu inhibe ederler. T hücrelerden sitokin salınımını baskırlarlar, astımda hava yolu inflamasyonu ve bronş hiperreaktivitesini önleyici görevler üstlenirler(3,26,108).

2.3.1.7.Bazofil

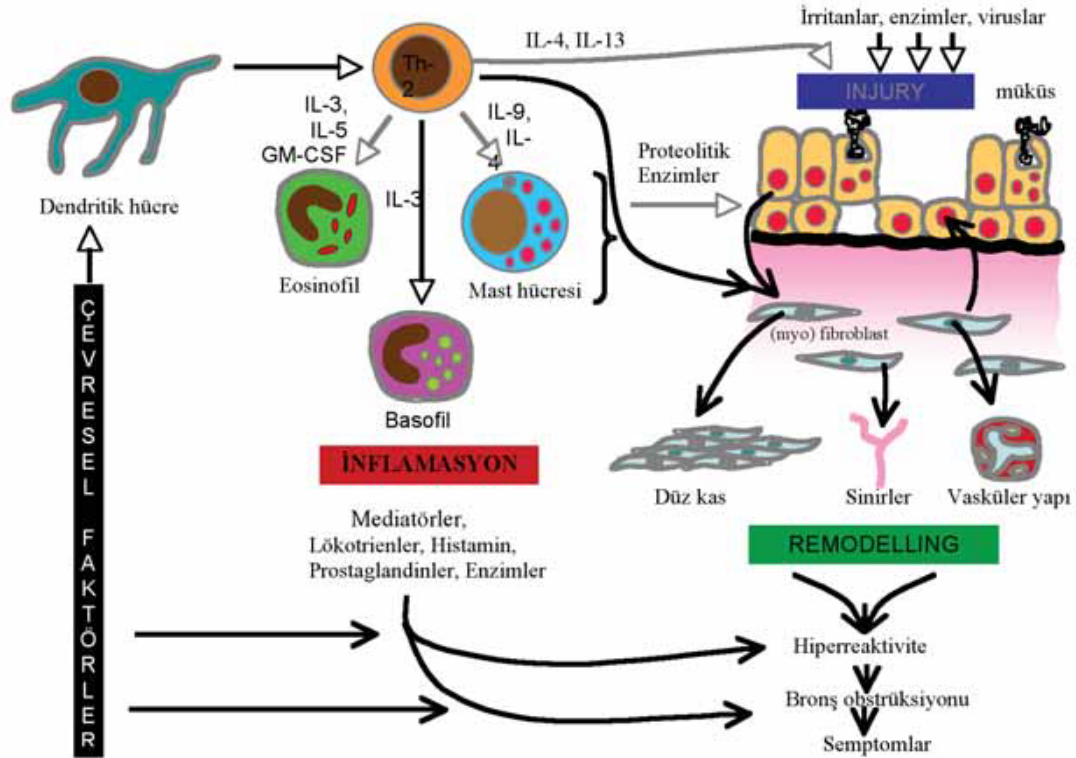
Bazofillerde 50.000–100.000 civarında yüksek afiniteli IgE reseptörü vardır. Bu reseptörler tarafından iki IgE molekülünün köprü oluşturacak şekilde bağlanmasıyla hücrenin fosfolipid membranında oluşan birtakım biyokimyasal değişiklikler sonucunda, hücre içerisinde kalsiyum iyonlarının girişi artar ve cAMP düzeyi hızla azalır. Bu sırada hücrelerin içerdiği granüllerin membrana füzyonu ve mediyator salınımı görülür. Membran fosfolipitlerinin yıkılmasıyla yapımı uyarılan, lökotrien ve prostaglandin mediyatorleridir (3,26).

2.3.2.Solunum Yolu Epitel Hücreleri ve Havayolu Düz Kas Hücreleri

Solunum yolu epitel hücreleri, mekanik çevrelerini algılayıp astımda rol oynayan birçok enflamatuar proteini üretirler, ayrıca çeşitli sitokin, kemokin ve lipid medyatörlerin salgılanmasından da sorumludurlar. Havayolu düz kas hücreleri, epitel hücrelerinde oluşanlara benzer enflamatuar proteinler sentezlerler (3,25,86)

2.3.2.1.Endotel Hücreleri

Bronşiyal endotel hücreleri, enflamatuar hücrelerin kan dolaşımından havayollarına geçerek burada birikmesinde rol oynarlar (1). İnterlökin 1 (IL-1), TNF- α , C3a, C5a, histamin, LTC₄, trombin ile aktive olurlar. E ve P selektinler, interlökin 8 (IL-8), granülosit-monosit koloni stimulan faktör (GM-CSF), trombosit aktive edici faktör (PAF) salgırlar. Endotel hücreleri vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1) molekülü sentezler ve sekrete eder (3,25,86).



Şekil 1. Astım patogenezi

2.3.2.2. Fibroblastlar ve Miyofibroblastlar

Fibroblastlar ve miyofibroblastlar, astımda havayolunun yeniden şekillenmesinde görev alan kollajenler ve proteoglikanlar gibi bağ dokusu bileşenlerini üretirler (3). İnflamatuar mediatörler ve lökositler, makrofaj aracılığı ile dokudan uzaklaştırılır. Kollajen sentezi başlar. Daha sonra endotel hücrelerinden anjiyogenezis ve epitel hücrelerinden epitelizasyon başlayacaktır. İnflamatuar faz sırasında aktive olan mediatörlerin uyarması ile fibroblastlar inflamasyon alanına göç ederler. Fibroblastlar; hyaluronat, fibronektin ve proteoglikan salgılar ve kollajen yapımından sorumludurlar (3,25,86).

2.4. Klinik Bulgular ve Tanı

Astıma özgü kesin bir gösterge olmadığı için astım tanısı yakınmalar, risk faktörleri, aile hikâyesi, laboratuvar bulguları ve tedaviye yanıt değerlendirilerek konulabilmektedir (1,2,5,8).

Astımlı çocukların yaklaşık %80'inde hastalık altı yaşından önce başlar. Bu yaş grubunda tanı için yapılabilecek testler oldukça kısıtlıdır. Bu nedenle astımda öykü önemli bir tanı aracıdır. Ataklarla seyreden öksürük, nefes darlığı, hışıltılı solunum ve göğüste sıkışma hissi gibi yakınmaların yardımıyla tanı konulur. Alerjen, duman, gazlar, kuvvetli kokular gibi özgül olmayan irritan maddeler ya da egzersizle maruz kaldıktan sonra yakınmaların ortaya çıkması, yakınmaların mevsimsel değişiklikler göstermesi, gece veya sabaha karşı kötüleşme, ilaç tedavisi ile veya kendiliğinden geçiyor olması, aile öyküsünde astım ve atopik hastalık bulunması tanıya yardımcı olur (5,8,10).

En sık saptanan bulgu hışıltıdır ve hava akımı kısıtlanmasının varlığını gösterir. Bununla birlikte bazı astım hastalarında hava akımı kısıtlanması olmasına karşın hışıltılı solunum bulunmayabilir ya da yalnızca hasta kuvvetle nefes verdiğiğinde işitilebilir. Şiddetli astım alevlenmelerinde de bazen hışıltılı hava akımının ciddi ölçüde azalmasına bağlı olarak duyulmayabilir. Bu durumdaki hastalarda genellikle takipne, taşikardi, pulsus paradoksus, siyanoz, uyku hali, konuşma güçlüğü, göğüste aşırı şişme, yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve kostalar arası çekilmeler gibi diğer fizik muayene bulguları vardır (1,2).

Astım tanı ve takibinde kullanılabilecek spesifik laboratuvar testleri sınırlıdır. Tam kan sayımı, serumda total ve spesifik IgE ölçümü, deri prick testleri, radyolojik tetkikler tanı ve ayırıcı tanı için kullanılabilir. Ancak astım tanı ve takibinde kullanılabilecek en önemli laboratuvar yöntemler solunum fonksiyon testleridir (SFT)(87,88).

2.4.1. Akciğer Fonksiyonu Değerlendirmeleri

Hava akımı kısıtlanmasının değerlendirilmesinde kullanılan çeşitli yöntemler vardır; ancak 5 yaşın üzerindeki hastalarda kullanım için yaygın kabul gören iki yöntem; spirometri ve zirve ekspirasyon akımı (PEF) ölçümleridir. Yaş, cinsiyet ve boya göre beklenen normal değerler toplum çalışmalarından elde edilmiştir (88,89). Geri dönüşlülük terimi, genellikle hızlı etkili bir bronkodilatatörün inhale

edilmesinden sonra dakikalar içinde akciğer fonksiyonlarında ortaya çıkan hızlı düzelmeler ya da inhale glukokortikosteroidler gibi etkili bir kontrol edici tedavi başladıktan sonraki günler ya da haftalar içinde görülen daha sürekli bir düzelme için kullanılmaktadır. Değişkenlik terimi ile akciğer fonksiyonlarında ve yakınmalarda zaman içinde meydana gelen düzelme ve kötüleşmeler kastedilmektedir (90,91).

2.4.2.Spirometri

Hava akımı kısıtlanmasını ve geri dönüşlülüğü ölçmek suretiyle astım tanısını belirlemek için kullanılan bir yöntemdir. Spirometre kullanılarak gerçekleştirilen bir zorlu ekspirasyon manevrası sırasında zorlu ekspiryum 1. saniye hacmi (FEV1), zorlu vital kapasite (FVC) ve zorlu vital kapasitenin %25'i ile %75'i arasındaki zorlu ekspiratuvar akım (FEF25-75) ölçümleri yapılır (90,91). Birçok akciğer hastalığı FEV1 değerinde azalmaya yol açtığından, hava akımı kısıtlanmasının değerlendirilmesinde FEV1/FVC oranı yararlı olmaktadır. FEV1/FVC oranı normal kişilerde 0,75-0,80'den ve çocuklarda da genellikle 0,90'dan büyüktür. Bunların altındaki değerler, hava akımı kısıtlanmasına işaret eder (11).

2.4.3.Zirve Ekspirasyon Akımı Ölçümü

Zirve akımölçer (Peak Flow Meter PEF-metre) kullanılarak gerçekleştirilir ve astım tanı ve izleniminde önem taşır. Hava akımı kısıtlanmasını ev ortamında ölçebilmek için ideal aygıtlardır. Düzenli yapılan PEF ölçümleri ile PEF değişkenliği hesaplanarak bronşlardaki enflamasyonunun derecesi öğrenilebilir. PEF-metre ile büyük hava yollarındaki akım hızları ölçülebilir (89-91).

2.4.4.Bronş Provokasyon Testleri

Astım tanısının tam konulamadığı durumlarda metakolin, histamin, adenosin gibi farmakolojik ajanlar veya egzersiz, soğuk hava, hipertonic aerosol inhalasyonu gibi fiziksel uyaranlar kullanılarak yapılan testlerle ölçülebilir. Bronş provokasyon testlerinin amacı FEV1'de başlangıca göre %15-%20 düşüş sağlanan düzeyi bulmaktır. Eğer hastada bu düşüş varsa bronşiyal aşırı duyarlılık tanısı konulmuş olur (89-91).

2.4.5. Astım Fenotipleri

Astımlı hastalar, altta yatan atopik karaktere göre başlıca atopik astım ve nonatopik astım olarak iki grupta incelenmektedir. Çevresel ve genetik faktörlerin

astımın şiddetinde belirleyici rol oynadığı ve altta yatan patogenetik mekanizmaların aydınlatılmasının hastalığın şiddetinin kontrolü üzerinde oldukça önem taşıdığı düşünülmektedir. Astımlı olgular, hastalığın şiddetine ve hastanın yaşamını etkilemesine göre başlıca dört gruba ayrılmaktadır (tablo 2). Hafif intermittan astımlı olgularda gündüz semptomları haftada, gece semptomları ayda ikiden seyrek, günlük PEF değişkenliği % 20'den azdır. Semptomların olduğu dönemler dışında solunum fonksiyonları normaldir. Semptom olduğu zaman kısa etkili beta-2 agonist kullanılır. Sürekli ilaç kullanmasına gerek yoktur. Hafif persistan astımlı olgularda semptomlar haftada ikiden fazla (fakat her gün değil), gece semptomları ayda ikiden çok, PEF (tepe akım hızı) veya FEV1 (bir saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim) normalin % 80'i veya daha yüksek, günlük PEF değişkenliği % 20-30'dur, ataklar arasında solunum fonksiyonları normaldir. Düzenli olarak antiinflamatuar ilaçlardan biri verilir; düşük doz inhale steroid, lökotrien antagonisti, kromolin sodyum, nedokromil. Gerektiğinde inhale kısa etkili beta-2 agonisti kullanılır. Orta persistan astımlı olgularda her gün semptom vardır, gece semptomları haftada ikiden fazladır, semptomlar günlük aktiviteyi ve uykuyu engeller, PEF veya FEV1 normalin % 60-80'i arasında, günlük PEF değişkenliği % 30'un üstündedir. Bu hastalarda düşük orta dozda inhale steroid, gerektiğinde kısa etkili beta-2 agonist kullanılır. Kontrol sağlanamazsa, inhale steroid yüksek doza çıkılır ve/veya uzun etkili teofilin veya uzun etkili beta-2 agonisti ya da lökotrien antagonisti eklenir. Ağır persistan astımda sürekli semptom vardır, hemen her gece semptom bulunur, semptomlar nedeniyle günlük fiziksel aktivite ve gece uykusu kısıtlanmış, PEF ve FEV1 normalin % 60'ının altında, PEF değişkenliği % 30'un üstündedir. Yüksek doz inhale steroidlerle birlikte uzun etkili bronkodilatatörler (uzun etkili beta mimetik veya uzun etkili teofilin) ve gerekirse sistemik steroidler verilir. Kontrol altına alınamayan hastalarda antikolinerjikler eklenebilir. İhtiyaç halinde inhale beta mimetikler kullanılır (1,2,10,87,92-96).

2.5. D VİTAMİNİ

D vitamini dört halkadan oluşan bir sterol türevi olup, kemik-mineral metabolizmasında önemli rol alan hormon özellikli yağda eriyen bir vitamindir. Vücutta birçok dokuda vitamin D reseptörünün (VDR) saptanması bu vitaminin fonksiyonları hakkında yeni görüşler ortaya koymuştur (97,98). Uzun zamandır ismi

rikets ile birlikte anılan D vitamininin hücre diferansiasyonu, hücre büyümesi, antiproliferatif, proapoptotik ve immünomodülatör fonksiyonlar gibi kemik dokusu dışı etkilerinin anlaşılması bu hormonun farklı yönleri ile yeniden değerlendirilmesine neden olmuştur (97,98).

Tablo 2. Astımın klinik özellikleri yardımıyla şiddetine göre sınıflaması

İntermitan

Semptomlar <1 kez/hafta

Kısa alevlenmeler

Gece semptomları ≤ 2 kez/ay

FEV1 veya PEF $\geq \%80$

PEF veya FEV1 değişkenliği/variabilitesi < %20

Hafif Persistan

Semptomlar >1 kez/hafta ama <1 kez/gün

Alevlenmeler aktivite ve uykuyu etkileyebilir

Gece semptomları >2 kez/ay

FEV1 veya PEF $\geq \%80$

PEF veya FEV1 değişkenliği/variabilitesi <%20-30

Orta Persistan

Semptomlar her gün var

Alevlenmeler aktivite ve uykuyu etkileyebilir

Gece semptomları >1 kez/hafta

Günlük kısa etkili inhaler $\beta 2$ -agonist kullanımı var

FEV1 veya PEF %60-80 arasında

PEF veya FEV1 değişkenliği/variabilitesi >%30

Ağır Persistan

Semptomlar her gün var

Sık alevlenmeler var

Sık gece semptomları var

Günlük aktivitelerde kısıtlanma var

FEV1 veya PEF $\leq \%60$

PEF veya FEV1 değişkenliği/variabilitesi >%30

2.5.1. D vitamini kaynakları

Vitamin D'nin deride sentezlenen kolekalsiferol (vitamin D3) ve besinlerle alınan ergokalsiferol (vitamin D2) olmak üzere iki kaynağı vardır. Diyetle alınan vitamin D2 ve vitamin D3, ince bağırsakta misellere katılırlar ve proksimal ince bağırsaktan emilirler. Emilen vitamin D2 ve vitamin D3 spesifik bir globüline bağlı olarak kanla karaciğere taşınırlar. Diyetle alınan veya endojen olarak yapılan vitamin D2 veya vitamin D3 yağ hücrelerinde depo edilmekte ve gerektiğinde dolaşıma salınmaktadır. Somon balığı, uskumru, ton balığı, sardalya gibi yağlı balık türleri, yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan, maydanoz, su teresi D vitamini yönünden zengindir. Ancak hiçbir gıda maddesi günlük D vitaminini karşılayacak kadar D vitamini içermez (99-102).

Normal koşullarda insan vücudunda bulunan D vitaminin %90-95'i güneş ışınların etkisi ile sentez edilir. Bu nedenle D vitamini sentezinde temel kaynak güneş ışığıdır. Güneş ışınlarında bulunan ultraviyole B (290-310 nm dalga boyunda) etkisi ile deriden D vitamini sentez edilir. Deride, 7-dehidrokolesterol ultraviyole B (UVB) ışınları etkisi ile önce previtamin D'ye daha sonra vücut ısı ile hızla D vitaminine dönüşür. Aynı zamanda bu dalga boyundaki güneş ışınları D vitaminini parçalayarak inaktif ürünlere dönüştürür. Bu mekanizma güneşlenmenin neden D vitamini toksisitesine yol açmadığını açıklar (99-102) .

Deride vitamin D3 sentezi için önemli olan faktör güneş ışığının deriye ulaştığı “zenith“ açısıdır. Bu açıdaki artma UVB fotonlarının daha uzun yol kat etmelerine (daha oblik) neden olmakta, bu da kış aylarında (Kasım-Mart) 35. paralelin üzerinde yerleşen insanlarda neden derideki D vitamini sentezinin neredeyse durma noktasına geldiğini açıklamaktadır. Bu sentez fonksiyonuna, ülkenin bulunduğu enlemle birlikte, mevsimler, güneşlenme süresi ve güneşe maruz kalan deri yüzeyinin boyutları, deri pigmentasyonu, hava kirliliği düzeyi, deriye sürülen koruyucu kremler, giyinme tipi gibi faktörler etki eder. Deriden D vitamini sentezi için sınır değer olarak $18-20 \text{ mJ/ cm}^2$ UVB ışını gerekmektedir (101-105). Çalışmayı yaptığımız Sivas ili 37:02 enlem, 39:45 boylamında yer almaktadır.

Deriden vitamin D3 sentezini etkileyen faktörlerden bir diğeri melanin pigmentidir. Melanin doğal bir filtre olup özellikle vitamin D3 sentezlettiren 290-310 nmol dalga boyundaki UV ışınlarını absorbe eder. Deri pigmenti melanin provitamin

D3'le güneş ışığı için yarışmaya girer. Bu nedenle koyu derililerin aynı miktarda vitamin D sentezi için daha uzun süre güneşe maruz kalmaları gerekmektedir (102-105).

2.5.2.D vitamini metabolizması

Dolaşımdaki D vitamini, vitamin D bağlayıcı protein ile karaciğere taşınmakta ve karaciğerdeki 25- α -hidroksilaz enzimi ile 25 hidroksivitamin D'ye [25(OH)D] dönüşmektedir. 25- α -hidroksilaz enzimi çok fonksiyonlu bir enzim olup, duodenum, adrenal bez, akciğer ve makrofajlarda da eksprese olmaktadır. 25- α hidroksilasyonun %90'ı karaciğerde %10'u diğer dokularda gerçekleşir. Dolaşımdaki D vitamininin en büyük kısmını 25(OH) D vitamini olup, kas ve yağ dokusunda depolanmış vitamin D ile bir denge halindedir. D vitaminin aktif formu olan 1,25(OH)₂D vitaminine dönüşebilmesi için böbreklerde 1- α hidroksilaz ile 1,25 dihidroksivitamin D'ye [1,25(OH)₂D] dönüştürülmesi gerekmektedir. Böbrekte proksimal tubülüs hücreleri, 1- α hidroksilaz enzimi açısından zengindir. Ayrıca meme dokusu, prostat, kolon ve makrofajlarda 25(OH) vitamin D'nin, 1,25-(OH)₂D'ye dönüştürebildiği gösterilmiştir. D vitamini sentezinde 1 α -hidroksilaz enzimi anahtar enzimdir (99-103). Bu enzim aktivitesinin düzenlenmesinde parathormon (PTH), kalsiyum, fosfor ve fibroblast growth factor-23 (FGF-23) rol oynar. Parathormon D vitamin düzeyini arttırmaktadır. Serum kalsiyum düzeyi düştüğünde D vitamini sentezi artmaktadır. Serum fosfor düzeyi düştüğünde D vitamini düzeyi artmaktadır. *Fibroblast growth factor-23* (FGF-23) D vitamini sentezini azaltmaktadır. FGF-23 kemikten salgılanmakta, böbrek ve ince bağırsak hücrelerinde sodyum-fosfat kotransportuna neden olmakta ve 1,25(OH)₂D yapımını baskılamakta ve 24 hidroksilaz enzimini aktive ederek 1,25(OH)₂D'yi inaktif formuna dönüştürmektedir (102-105).

D vitamininin katabolize olma yolu hem karaciğer ve hem böbrekte bulunan 24 hidroksilasyondur. 24,25 (OH)₂ D vitamin daha polardır ve hızlı olarak böbrekten atılır. 1,25(OH)₂D 24-hidroksilasyonla "calcitroik aside" dönüşür ve safra yolu ile atılır. Ayrıca 1,25(OH)₂D vitamini 24 hidroksilaz enziminin salınımını arttırmakta böylece 1,25(OH)₂D vitamini inaktif formuna çevrilmekte ve safraya atılmasını sağlamaktadır (102-105).

2.5.3. D vitamini düzeyleri

D vitamininin serum değerini belirlemek için biyokimyasal olarak 1,25(OH)₂ D vitamin ve 25(OH)D vitamini olmak üzere iki test kullanılmaktadır. Serum 25(OH)D vitamini yarılanma ömrü yaklaşık olarak 20 gün olup vücudun D vitamini havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir. Bu ölçüm ile diyetle alınan veya güneş ışınlarının etkisi ile oluşan D vitamin kısımları ayırt edilememektedir (99-105). D vitamininin biyolojik olarak aktif şekli 1,25(OH)₂ D vitamini olup yarılanma ömrü yaklaşık olarak 3-6saat olup, plazmada 16-65pg/ml düzeyinde bulunur bu düzey dolaşımdaki 25 (OH) D vitaminine göre 1000 kat daha düşüktür. Serum 25(OH)D vitamin seviyesi mor ötesi ışınlar ile artarken endokrin sistem tarafından sıkıca kontrol edilen 1,25(OH)₂ D vitamin değerleri etkilenmemektedir.

Eğer hastada D vitamin yetersizliği varsa bağırsaktan kalsiyum emilimi azalmakta ve buna bağlı olarak iyonize kalsiyum düzeyi azalır, paratiroid bezinden PTH sentezi ve salınımı artar. PTH salınımının artışına bağlı olarak böbrekte 1,25(OH)₂ D vitamini yapımı artar. Böylece böbrekten kalsiyum geri emilimi ve kemikten kalsiyum mobilizasyonu artar. Sonuç olarak D vitamini eksikliği olmasına rağmen PTH salınımı artışına bağlı olarak 1,25(OH)₂ D vitamini seviyeleri normal veya artmış saptanabilmektedir (99-105). Serum 25(OH)D vitamin değerlerinin yorumu tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Serum 25(OH)D Vitamin Değerlerinin Yorumu

25 (OH) D vitamini düzeyi (ng/ml)	25 (OH) D vitamini düzeyi (nmol/L)	Yorum
<20	<50	Eksiklik
20-32	50-80□	Yetersizlik
32-100	80-250	Yeterlilik
54-90	135-225	Güneşli ortamda bulunan kişilerdeki değerler
>100	>250	Fazlalık
>150	>325	Zehirlenme

D vitamini, PTH ve kalsiyum arasındaki ilişkiler nedeniyle D vitamini yeterliliği; PTH yüksekliğine neden olmayacak serum 25(OH)D vitamini düzeyidir ki; buna eşik değer denir. Parathormon düzeyinde plato değerler oluşturan 25(OH)D

vitamini konsantrasyonları normal D vitamini düzeyleri olarak kabul edilmektedir. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda serum 25(OH)D vitamini düzeyi 15ng/ml (37,5 nmol/L) altına indiğinde parathormon düzeyi arttığı gösterilmiştir. Böylece erişkinlerde eşik değer 15ng/ml olarak kabul edilmektedir. Çocuklarda D vitamini yeterliliği için belirlenmiş bir eşik değer bulunmamakla birlikte, serum 25(OH)D vitamini düzeyinin 11 ng/ml (27,5 nmol/L) altında olması D vitamini yetersizliği olarak tanımlanmaktadır (99-106).

2.5.4. Vitamin D reseptörleri (VDR)

VDR steroid reseptör ailesinin bir üyesidir. VDR geni 12q13-14 kromozomunda lokalizedir. Her reseptörde aktif vitamin D'nin bağlandığı bir bölge ve reseptörün DNA'ya bağlanmasını sağlayan parmak gibi iki çıkıntı yapan bölge ve bunları kararlı halde tutan birer çinko atomu bulunmaktadır (97,98). Vitamin D'nin tüm formları serumda vitamin D bağlayıcı proteine (VDBP) bağlanarak taşınır ve total vitamin D'nin %1-3'ü serbest formdadır. Aktif vitamin D' ye ait reseptörler hipofiz, bronş epiteli, overler, deri, mide, pankreas, timus, meme, böbrek, paratiroid bezleri, lökositler gibi birçok doku ve hücrede tanımlanmıştır (97-99)

D vitamini etkisinin ortaya çıkması aktif vitamin D-reseptör etkileşimi ve sonrasındaki bir dizi reaksiyon sonucunda gerçekleşmektedir. Aktif vitamin D hedef hücre membranını kat eder ve hücre içinde ilgili nükleer reseptörle etkileşime girer ve böylece retinoik asit reseptörü (RXR) ile bağlanır. Sonuçta, nükleusta "1-25(OH)₂D-VDR-RXR" birimlerinden oluşan bir kompleks oluşur. Sonra bu kompleks kromatinine bağlanır. Böylece, aktif vitamin D'nin bağlı olduğu kompleks, DNA üzerinde bulunan vitamin D cevap elemanı olarak bilinen bölgeye bağlanarak hedef dokuda hormon etkisinin son aşaması da gerçekleşir (97,98,106).

2.5.6. Vitamin D reseptör gen polimorfizmi

VDR molekülünün fonksiyonunda veya yapısında meydana gelen küçük değişikliklerin hücre ve doku homeostazının düzenlenmesinde değişikliklere neden olabileceği bildirilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarla VDR varyantları ile astım ve atopi varlığı arasında bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (106,107).

2.5.7. D vitamini etkileri

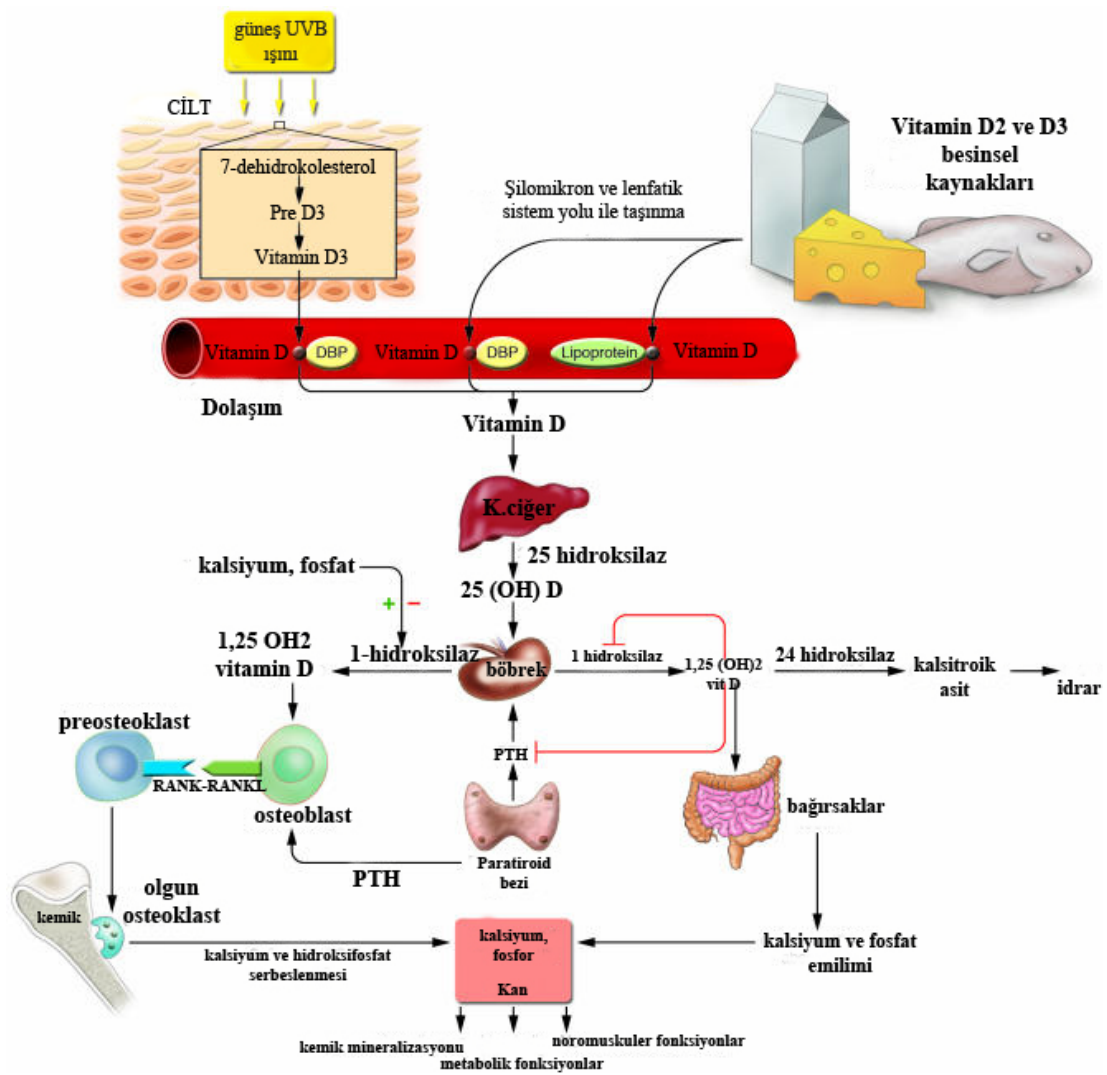
2.5.7.1. Kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizmasına etkileri:

D vitamini olmadan diyetle alınan kalsiyumun sadece %10-15'i, fosforun %60'ı emilmektedir. Aktif D vitamini olan $1,25(\text{OH})_2$ D vitamini VDR ile etkileşimiyle kalsiyum emilimi %30-40'a, fosfor emilimi %80'e çıkmaktadır. (102,103). Böylece kalsiyumun böbrekte tübüler geri emilimi artmakta, böbrekte 1 alfa hidroksilaz enzimi aktive olarak $1,25(\text{OH})_2$ D vitamini düzeyini arttırmakta, bu durumda D vitaminin kemiklerden kalsiyum mobilize edici etkisi görülmektedir. Vücutta kalsiyum dengesi çok önemli olduğundan PTH ve aktif D vitamini ortak etkisiyle kemiklerden kalsiyum mobilize edilerek serum kalsiyum düzeyi normal sınırlarda tutulmaya çalışılmaktadır (102-105). Parathormon normal veya düşük serum fosfor düzeyi ile sonuçlanan fosfatüriye sebep olurken kemikte preosteoklastları olgun osteoklastlara dönüştüren osteoblastları da aktive eder. Kemikte bir denge sağlanmaya çalışılır. Osteoklastlar kemikte mineralize kollajen matriksi çözündürür, osteopeni ve osteoporozu sebep olur ve kırık oluşma riskini artırır(134).

2.5.7.2. D vitaminin iskelet sistemi dışı etkileri

$1,25(\text{OH})_2$ D vitamini direk veya indirek olarak hücre poliferasyonunun ayarlanması, farklılaşması, apoptozis ve anjiyogenezden sorumlu 200'den fazla geni kontrol etmektedir (128). $1,25(\text{OH})_2$ D vitamini güçlü bir immunmodulatördür. Beyin, prostat, meme, kolon ve immün hücrelerde VDR vardır. D vitaminin aktif formu olan $1,25(\text{OH})_2$ D vitaminine yanıt vermektedirler. $1,25(\text{OH})_2$ D vitamini renin sentezini inhibe eder, insülin üretimini artırır ve miyokard kontraktilitesini artırır. $25(\text{OH})\text{D}$ vitamini düzeyi düşük olanlarda kolon, prostat ve meme kanserleri riskinde artış ve bu kanserlere bağlı mortaliteler de yüksektir. Güneş ışınına çok maruz kalan çocuklar ve genç erişkinlerde non-Hodgkin lenfoma riski %40 azalmış ve malign melanoma gelişenlerde bu hastalıklarda ölüm riski güneş ışınına az maruz kalanlar ile karşılaştırıldığında azalmış olarak saptanmıştır. D vitamini düzeyi düşük olanlarda otoimmün hastalıklar, osteoartrit, romatoid artrit, multipl skleroz, diabet sıklığı artmıştır. D vitamin yetersizliğinde, şizofreni ve depresyon insidansında artma gözlemlenmiştir. İntrauterin dönem ve hayatın erken dönemlerinde D vitamin yetersizliğini önlemek ve D vitamini reseptörünün transkripsiyonel aktivitesini doyurmak, yaşamın geç döneminde mental fonksiyonların idamesinde ve beyin gelişiminde önemli rol aldığı düşünülmektedir. (97,98).

Şekil 2. D vitamini metabolizması



2.5.7.3. D vitamini ve immün sistem

Vitamin D reseptörleri vücudun birçok hücresinde bulunduğu gibi periferik kandaki mononükleer hücreler, antijen sunan makrofajlar ve dendritik hücreler üzerinde bulunduğu gösterilince vitamin D'nin immün sistem ile ilişkili olduğu anlaşıldı. Vitamin D, immün sistemde çeşitli proinflamatuvar ve antiinflamatuvar cevapların dengesinde rol oynamaktadır. Vitamin D'nin aktif formu olan $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'nin aktivasyon ve degradasyonunda periferik kan mononükleer hücrelerinden salınan enzimlerin rolü vardır. Özellikle T hücreleri $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'nin $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'e metabolize olmasında rolü vardır. Vitamin D'nin etki mekanizması $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün VDR'lerine bağlanmasıyla ilişkilidir. Bu kompleks vitamin D'ye duyarlı elementlere bağlanarak vitamin D'ye cevaplı genleri RNA Polimeraz II ilişkili transkripsiyonu artırır (97,98). İn vitro olarak T hücrelerinin $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün direkt hedefleri olduğu ve Th hücreler üzerinde vitamin D'nin etkisi gösterilmiştir. Vitamin D reseptör ekspresyonu sonrası durgun haldeki CD4^+ hücrelerin aktivasyonu beş kat artmıştır. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün yardımcı T hücrelerden $\text{IFN}\gamma$, IL2 ve IL5 üretimini inhibe ettiği ve IL4 üretimini artırdığı gösterilmiştir.

Vitamin D, doğal immün sistemde antimikrobiyal fonksiyonları desteklerken inflamatuvar aktivitesini ve adaptif immün yanıtı başlatma kapasitesini azaltır. Kalsitriol tedavisi ile insan monositlerinin *Toll-like reseptörler* TLR2-4 gösterimini azalttığı gösterilmiştir. *Toll-like reseptörler* özgün olmayan patojeni tanıyan, erken inflamatuvar immün yanıtın başlamasında önemli olan reseptörlerdir. Monositler üzerindeki TLR'lerin sayısının azalması bu reseptörlerin aktivasyonu sonucu oluşan proinflamatuvar $\text{TNF-}\alpha$ üretiminde azalmaya neden olur. Vitamin D'nin antimikrobiyal fonksiyonlarından sorumlu olan peptid, katelisidin nötrofillerde, alveoler makrofajlarda ve keratinositlerde bulunur. Vitamin D3'ün düzenlediği diğer antimikrobiyal peptidler, katyonik peptidler, defensin- β 2 ve 4'tür. Bu peptidlerin Vitamin D tedavisi ile aktivasyonunun solunum yolu patojenlerine karşı antimikrobiyal aktiviteyi artırdığı gösterilmiştir (97,98,108,109).

VDR T lenfositlerde yüksek konsantrasyonlarda mevcut olduğu saptanmıştır. En yüksek oranda olgunlaşmamış timositlerde ve olgunlaşmış sitotoksik T lenfositlerde bulunmakta, yardımcı T lenfositlerde daha az olmakla birlikte yine de anlamlı oranda VDR bulunur. Antijen ile uyarılmış insan ve mürin T lenfositlerinin

proliferasyonları ve sitokin sekresyonları invitro 1,25(OH)₂ D'nin eklenmesiyle inhibe edilir (97,98,108). D vitamini eksikliği bulunan farelerde dinitrobenzene gecikmiş tip aşırı duyarlılık yanıtlarında bozulma olduğu belirlenmiş ve bu yanıt D vitamini replasmanı ile baskılanabilmiştir. Bu da 1,25(OH)₂ D'nin T hücre aracılı immun yanıtlar üzerinde modülatör etkileri olduğunu göstermektedir. Böylece D vitamini yokluğu ve yüksekliğinde immun yanıtlarda anormallikler gözlenmektedir.

Murin veya insan periferik kan mononükleer hücre kültürlerine eklenen 1,25(OH)₂ D'nin Th1 sitokin sekresyonunu baskıladığı gösterilmiştir. Th1 lenfositlerinin major sitokinleri olan IFN- γ ve IL-2'nin transkripsiyonu, 1,25(OH)₂ D tarafından engellenmekte ve vitamin D sinyalizasyonu yokluğunda T hücreleri Th1 yönünde farklılaşmaktadır (97,109). Başka bir çalışmada ise in vitro 1,25(OH)₂ D muamelesi sonrası IL-4, IL-5 ve IL-10 sentezleyen Th2'de artış gözlemlenmiştir. 1,25 (OH)₂ D varlığında indüklenen IL-4 pozitif hücrelerin önemli miktarda IL-6 sergilediği belirlenmiştir. IL-6 Th1 farklılaşmasını inhibe ederken, Th2 hücre farklılaşmasını indükler (110). B lenfositlerinde VDR tam olarak gösterilemediğinden, D vitaminin B hücre fonksiyonları üzerine etkisi olmadığı düşünülmektedir. Vitamin D'nin Th2 yanıtı inhibitör rol oynadığını gösteren çalışmalar da vardır. Bir çalışmada murin modelinde pulmoner eozinofilik infiltrasyon oluşturulmuş; IL-4, IL-13 ve IgE üretiminde artışla birlikte alerjenin indüklediği T hücre proliferasyonu Vitamin D ile erken dönemde desteklendiğinde bronkoalveoler lavaj sıvısında ve akciğer dokusunda eozinofil göçünde azalma ve IL-5 düzeylerinde düşme saptanmıştır (110-115). İnsan kord hücre kültüründe yapılan bir başka çalışmada naiv CD4⁺ Th hücrelerine 1-25(OH)₂D vitamininin etkileri değerlendirilmiştir. IL-4 tarafından indüklenen IL-4, IL-13 düzeyinde ve IL-12'nin indüklediği IFN- γ üzerine inhibitör etki yaptığı gösterilmiştir. 1,25(OH)₂ D ile muamele edilmiş dendritik hücrelerle inkübasyon sonrası otoreaktif T hücrelerinden IFN- γ sekresyonunda azalma saptanmıştır (113).

Tsoukas ve ark.(111) yaptıkları bir çalışmada, pikomolar konsantrasyonda Vitamin D'nin IL-2 aktivitesini azalttığı ve mitojenle aktive edilen lenfositlerin proliferasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Mahon ve ark.(112) aktif olan ve olmayan CD4⁺ T lenfositlerinin VDR'i eksprese ettiklerini saptamışlardır.

Kalsitirol, insan dendritik hücrelerinde antijen sunan moleküllerin yüzey gösterimini azaltmıştır. Bu durum matürasyon yetersizliğine neden olur. Proinflamatuvar sitokin IL-12'nin üretimi azalır, antiinflamatuvar sitokin IL-10'un üretimi artar. Kalsitirol ile işlem gören dendritik hücreler T hücreleri uyarmayabilir, böylece yanıtsızlığa neden olur. Ayrıca süpresif etkili CD4+ FoxP3+Treg'lerin indüksiyonuna neden olur (114,115). Çalışmalarda gösterildiği gibi Vitamin D'nin Th hücreler üzerindeki etkisinin Th1 fonksiyonunu baskılama ya da Th2'yi artırma yönünde olup olmadığı çok açık değildir. Ayrıca, Vitamin D regülatuar T hücreleri üzerinde de etkili gözükmektedir. Bu değişken sonuçların nedeni, alınan Vitamin D miktarı, bazal Vitamin D düzeyi ve maruziyetin zamanıyla ilişkili olabilir (114). Bir başka çalışmada VDR yok edilen fareler ile VDR+ fareler karşılaştırıldığında çalışma grubu farelerde daha fazla IFN- γ üretildiği, IL-2, IL-4, IL-5'in üretiminde azalma olduğu gösterilmiştir (116).

2.5.7.4.Vitamin D ile solunum yolu hastalıkları

D vitamininin T hücreler üzerine antiproliferatif ve B hücreler üzerine doğrudan veya dolaylı olarak antikor yapımını baskılayıcı etki gösterdiği; yine Treg hücrelerini aktive ederek periferik otoreaktif T hücrelerini baskılayarak astım gelişmesini azalttığı bildirilmektedir. İmmün sistem hücrelerine ek olarak solunum sistemi epitelyal hücreleri de aktif D vitaminini sentezleyebildiği, böylece yerel olarak immün sistemin güçlenmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Monosit ve makrofajların D vitamininin bulunduğu bir ortamda kemotaktik ve fagositik özelliklerini artırdığı ve dolayısıyla antimikrobiosidal özelliklerinin güçlendiği gösterilmiştir. Çok uzun zamandır D vitamini eksikliğinin kas gücünde azalmaya neden olduğu (özellikle diyafragma ve interkostal kaslarda) bununla solunum yolu sekresyonlarının atılımını azalttığı ve enfeksiyon gelişimini kolaylaştırdığı bilinmektedir. D vitamini eksikliği ve enfeksiyonlar arasındaki ilişkiye ait ilk prototip enfeksiyon tüberkülozdur (Tb). Balık yağının tüberküloz tedavisindeki etkisi 1800'li yılların ortalarına kadar uzanmaktadır. 1900'lü yılların başlarında ise güneş ışığı ile derinin mikobakteriyel enfeksiyonlarının tedavi edildiği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda azalmış serum 25(OH)D düzeyi ile Tb enfeksiyonuna duyarlılık ve enfeksiyonun ciddiyeti arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (117,118). Monosit ve makrofajların lipopolisakkarit veya mikobakteriyum tüberkülozise

maruziyeti VDR ve 1 alfa hidroksilaz geninin regülasyonunu artırır. Artmış 1,25(OH)₂ D üretimi mikobakterium tüberkulozis ve diğer enfeksiyöz ajanları ortadan kaldırma özelliği olan katelisin peptidinin sentezinin artmasına neden olur (98,117-121).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise D vitamini eksikliğinin sadece tüberküloz değil, aynı zamanda otitis media, üst solunum yolu enfeksiyonları ve influenza enfeksiyonu için risk oluşturduğu bildirilmiştir.

Doğal immünite ile ilişkili olan TLR reseptörleri bağırsak, gingiva, mesane, akciğerler ve epidermise ait bariyer hücrelerde de bulunmaktadır. Mikroorganizmanın lipopolisakkarit komponenti TLR aracılığı ile VDR stimüle edildiğinde, 25(OH)D ve 1 α -hidroksilaz aktive olur. Serum 25(OH)D düzeyi 30 ng/ml'in üzerine çıktığında 1 α -hidroksilaz için aktif D vitamini sentezi bakımından yeterli substrat sağlanmış olur. Sonra aktif D vitamini nükleusa girerek doğal immüniteyi güçlendiren ve mikroorganizmanın parçalanmasına katkı sağlayan etkisini göstermiş olur. Diğer yandan, makrofajlarda lokal olarak üretilen aktif D vitamini; aktive T lenfositlerden bazı sitokinlerin ve aktive B lenfositlerden ise immünglobulinlerin salgılanmasını sağlayarak enfeksiyonun bölgede kontrol edilmesine katkıda bulunur (117-119).

İnfluenza ve vitamin D eksikliği arasında ters yönde direk bir ilişki vardır. Vitamin D'nin düşük olduğu aylarda influenza en yaygındır (121-123). Yapılan çalışmalarda, çocuklarda düşük veya yetersiz serum D vitamini konsantrasyonları ile alt solunum yolu enfeksiyonları arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (122). Muhe ve ark. (124) Etiyopyalı 50 çocukta yaptıkları araştırmada nutrisyonel riketsli olgularda pnömoni arasında güçlü bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Wayse ve ark.(125) 51 subklinik D vitamini eksikliği olan çocukta (<10 ng/ ml) alt solunum yolu enfeksiyon sıklığının 11 kat arttığını tespit etmişlerdir. Bu konuda yapılan çalışmaların ortak sonucu; D vitamini eksikliğinin enfeksiyonlara zemin hazırladığı ve enfeksiyon belirti veya bulgularının iskelet sistemi bulgularından önce ortaya çıktığını göstermeleridir. D vitamini eksikliği durumunda, özellikle kış aylarında invaziv pnömokokal enfeksiyonlar, meningokokal enfeksiyonlar, A-grubu streptokokal hastalıklar sık görülmektedir. Bu üç bakteri de D vitamininin indüklediği antimikrobiyosidallere duyarlıdır. Sonuç olarak farmakolojik dozda D

vitamininin adjuvan olarak birçok enfeksiyonun tedavisinde etkin olabileceği bildirilmiştir.(117-119,126,127).

Vitamin D bağlayan protein (VDBP) sağlıklı dönemde normal serum düzeyi 300-600mg/l iken akut solunum yetmezliği sendromunda ve kistik fibrozisli hastalarda düşük bulunmuştur. Kistik fibrozisli hastaların bronş epitel hücrelerinde de katelisinidin arttığı bunun vitamin D'nin antibakteriyel etkisi sayesinde olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda inhale aktif D vitamini şeklinin geliştirilerek kistik fibrozisli hastaların bronşiyal epitel hücrelerinde katelisinidin ekspresyonunu artırmak suretiyle tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarının önlenebileceği düşünülmektedir(120).

İnfluenza enfeksiyonu doğal ve kazanılmış immüniteyi birlikte etkiler. Vitamin D makrofajlardan proinflamatuvar sitokinlerin salınımını inhibe eder ve antimikrobiyal peptitlerin ekspresyonunu artırır. Bu peptitlerin aynı zamanda antiviral etkileri de vardır. Ayrıca viral enfeksiyonlar vitamin D'nin aktivasyonunu artırarak katelisinidin üretimini artırır. Antimikrobiyal peptidleri sadece immün hücreler değil üst ve alt hava yolundaki epitel hücreleri de enfeksiyona karşı savunma olarak salgılar (122,123,126,127)

Damara ve ark. (73) yaptığı çalışmada Vitamin D'nin havayolu düz kas hücrelerinin hipertrofi ve hiperplazisinde rol alan platelet-derived growth factor (PDGF) ve trombin üretimini nükleer D vitamini reseptörleri üzerinden modulator etki göstererek inhibe ettiği gösterilmiştir. D vitamininin matriks metalloproteinazlarını inhibe ettiği, fibroblast üremesini inhibe ettiği, kollajen sentezini etkileyerek akciğer dokusunun yapınmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Astım patogenezindeki basamaklardan; bronş hiperreaktivitesi geri dönüşümlü olabilirken bronş düz kas hipertrofisi geri dönüşümsüzdür. Bu nedenle bronş düz kas hipertrofisinin astımdaki önemi açıktır.

Ayrıca D vitamini uygulamasının glukokortikoid dirençli astımlı olgularda CD4 hücrelerden IL-10 salınımını arttırarak glukortikoidlere astım cevabını iyileştirdiği; solunum yolu epitelinin remodelingini sağlayarak doğrudan antiproliferatif etki gösterdiği, böylece astımda solunum yollarının daralmasını engelleyerek iyileşmesine katkı sağladığı bildirilmiştir (117,118).

Yapılan çalışmalarla VDR varyantlarının astım için bir risk olduğu belirlenmiştir. Bu sayede vitamin D'nin astımda direkt rol oynadığı anlaşıldı. Geniş serli kesitsel bir çalışmada vitamin D alınmasının yetişkinler ve adölesanlarda akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği görüldü.(127,128)

2.6. ÇİNKO

Tüm canlılar için esansiyel olduğu yüz yılı aşkın bir süreden beri bilinen çinkonun, insan sağlığı bakımından öneminin anlaşılması ancak son yıllarda olmuştur. Biyolojik eser elementler içinde olağanüstü özelliklere sahip çinko tüm hücrelerin büyüme ve replikasyonu için gerekli bir esansiyel elementtir. Çinko 1509 yılında Erasmus Ebener tarafından tanımlanmış, 1869'da Raulin'in Aspergillus Niger adlı siyah ekmek mantarında, çinkonun, büyüme için gerekli bir element olduğunu gösterilmiştir. Biyolojik fonksiyonu ise 1940 yılında karbonik anhidrazın katalitik aktivitesi için çinkoya gereksinimi olduğunu saptanması ile ortaya çıkarılmıştır (129-131). İnsanda çinko eksikliği ilk defa Ortadoğu ülkelerinde ve ülkemizde hipogonadizm, karaciğer ve dalak büyüklüğü, demir eksikliği anemisi ve gelişme geriliğini birlikte gösteren hastalarda Çavdar ve ark(132) ile eş zamanlı Prasad ve ark. (133) tarafından bir sendrom olarak tanımlanmıştır.

Çinko iki değerli bir katyondur. Çinkonun normal serum düzeyinin altında olmasının yarattığı çok sayıda patolojiler mevcuttur. İnsanda çinko yetmezliğinin oluşmasında; yetersiz çinko alımı, özellikle protein alımında yetersizlik, steatore ve enterit gibi bağırsaktan anormal kayıplar, diüretiklerle zorlanan fazla idrar çıkarılması ve sıcak ortamda fazla terleme ile olan kayıplar sebepler arasındadır (130, 134).

İnsan organizmasının 300 enziminin yapısında bulunduğu için eksikliği bu enzimlerin işlevini aksatır. Bunların başlıcaları; DNA ve RNA'nın replikasyon ve transkripsiyonunda rol oynayan polimeraz enzimleri, terminal deoksiribonükleitidil transferaz, timidin kinaz, süperoksit dismutaz, eritrositlerde karbondioksit alışverişini sağlayan karbonik anhidraz enzimi; bağırsaklarda protein hidrolizi için gerekli olan bağırsağın karboksi peptidaz enzimi; karaciğerin dehidrogenaz enzimidir. Bunların dışında takriben çinko içeren 300 katalitik enzim ve 2000'den fazla çinkoya bağımlı transkripsiyon faktörü gen ekspresyonunda rol alır. Çinko eksikliği, çinkonun potent

antioksidan olması ve peroksizom proliferatör reseptörünün kritik bir komponenti olması sebebiyle endotelial hücre aktivasyonuna zarar verir.(130,131,135).

Çinko solunum epitelinin korunmasında da önemli rol oynar. Pnömonide hücrel antioksidanlarla, oksidan mekanizmalar arasında dengesizlik olduğu bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada çinkonun solunum epitelinde olduğu gibi toksin ve inflamatuvar medyatörlere karşı da sitoprotektif bir ajan olduğu gösterilmiştir (136,137)

2.6.1.Günlük Gereksinim ve Çinkonun Besinsel Kaynakları

Günlük çinko gereksinimi, büyüme-gelişme, hamilelik, süt verme gibi dönemlerde artmaktadır. Günlük çinko gereksinimi, süt çocuklarında 1,1–1,25 mg, 1–10 yaşta bu gereksinim 1,55–1,60 mg. yükselmekte, gebelikte Zn ihtiyacı son haftalarda 3 mg. kadar yükselmekte, bu ihtiyaç emzirme döneminde daha da artmakta 5,45 mg.a yükselmektedir. Diyetin çinko içeriği, büyük oranda protein içeriğine bağlıdır. Bir erişkinde, yaklaşık 1g/kg protein içeren bir diyet ortalama 12,5 mg çinko içerir (130,138,139).

Besinlerle alınan çinkonun ana kaynağı etlerdir. Fakat değişik et tipleri farklı oranlarda çinko içermektedir. Etler içerisinde ise kırmızı et en yüksek konsantrasyonda çinko bulundurur. (138,139).

Plazma ya da serum çinkosu: Serum plazmaya kıyasla %16 daha fazla çinko içerir. Çinkonun serum ortalama değeri 95 ± 14 mikrogram/100 ml olarak belirtilmiştir (140)

Türkiye’de beslenme alışkanlıkları bakımından proteinden fakir, karbonhidrattan zengin bir beslenme mevcut olup tahıl, buğday ve ekmek tüketimi fazladır. Türkiye’de orta Anadolu ve güney doğu Anadolu bölgesindeki topraklardaki çinko miktarı olması gerekenden daha düşük bulunmaktadır (130,141). Türkiye’yi temsil eden toprak mahsulleri ofisinin 800 silosundan örnekler alınarak 1986 ve 1994 yılları arasında üretilen 6 değişik yılın mahsullerindeki buğdayların kilosunda sırasıyla $19,2 \pm 3,3$ ile $20,5 \pm 7,2$ mg çinko olduğu bulunmuştur. Türk toplumu daha çok ekmek tüketen bir toplum olduğu dikkate alınarak Ankara’da 6 ekmek fırınından alınan ekmek numuneleri incelenerek günde ortalama 350 gram ekmeğin kişi başına tüketimi düşünülerek, ekmekten alınan çinko miktarının günde 3,5 mg olduğu saptanmıştır. Bu da günlük ihtiyacın yaklaşık 1/3ü kadardır. Ekmeğin

özellikle düşük sosyoekonomik seviyedeki topluluklarda temel beslenme maddelerinden biri olması, durumun ciddiyetini ortaya koymaktadır. Diyetteki et, balık ve süt ürünleri gibi yüksek protein içerikli gıdalar çinko yönünden oldukça zengindir. Sebze ve hububatlardan zengin beslenmede ise çinkonun bağırsaklardan emilimi engellenerek biyoyararlılığı azalmaktadır. Bu da ülkemizdeki beslenme alışkanlıkları ile çinko değerlerinin ilişkili olabileceğini akla getirmektedir (130,141).

2.6.2. Çinko Eksikliğinin Tanısı

Çinko düzeyini gösteren duyarlı ve özgül bir gösterge bulunmamaktadır. Plazma, serum, kan hücreleri, saç ve idrarda çinko miktarına, çinko bağımlı enzim aktivitesi, timulin ve plazma metallothionein durumuna bakılarak vücuttaki çinko seviyesi hakkında bilgi edinilebilmektedir. Plazma ya da serum çinkosu: Çinkonun serum ortalama değeri 95 ± 14 mikrogram/100 ml olarak belirtilmiştir. Çinko eksikliğinden, çinko bağımlı alkali fosfataz, karboksipeptidaz, timidin kinaz gibi enzimler etkilendiğinden aktivitelerinde azalma olmaktadır. Çinko eksikliğini tespit etmenin en iyi yolu hastanın klinik bulgularının değerlendirilmesi ve tedavi sonrasında tedaviye verilen yanıtın takip edilmesidir (134,140).

2.6.3. Çinko ve İmmün Sistem

Çinko iyonları, DNA replikasyon ve transkripsiyonunda rol oynayan DNA polimeraz gibi enzimlerin komponentlerinden biridir. İmmün sistem hücreleri hızlı bölünen hücreler olup bu durum özellikle enfeksiyon esnasında daha da belirgin hale geldiğinden, bu dönemde DNA replikasyonundaki bozukluklara duyarlılıkları artar (141-143).

Çinko, DNA transkripsiyon faktörleri için gerekli olan çinko parmaklarının oluşumunda gereklidir. T hücre aktivasyonu ve T-B hücre etkileşiminde önemli olan sinyal proteinlerinin yapısında yer alır. Çinko eksikliğinin immün sistem üzerine etkileri ilk olarak doğal immünitinin elemanlarından olan epidermis üzerine olmaktadır. Akrodermatitis enteropatika hastalığında görüldüğü üzere epidermis hasarına bağlı olarak cilt bütünlüğü bozulmaktadır. Gastrointestinal sistem ve solunum yolları epitel hasarı göstermektedir. Doğal immünitinin diğer elemanlarından polimorfonükleer lökosit, NK hücre ve kompleman fonksiyonları da çinko eksikliğinde negatif yönde etkilenmektedir (141-143).

Çinko eksikliği immün yanıtta baskılanma, lenfopeni, timik atrofi, dolaşımdaki T ve B hücre sayılarında azalma, nötrofil, monosit ve makrofaj kemotaksisinde bozulmaya yol açabilmektedir. T hücrelerinin normal fonksiyonları, sitolitik aktivitesi azalırken, alloreaktivite ve otoreaktivite artmıştır. B hücrelerinde ise apoptozis artmıştır. Çinko eksikliğinde kan glukokortikoid seviyesi artmakta, timulin seviyesi azalmakta, sitokin seviyelerinde değişim gözlenmektedir. Lenfositleri etkileyen sitokin düzeyleri azalırken proinflamatuvar sitokin (IL1, IL6, TNF alfa ve interferon gama) düzeyleri artmaktadır. Ancak immün sistemdeki tüm bu negatif etkilerin çinko tedavisi ile geri dönüşümü mümkündür.

Astımda hücresel antioksidanlarla, oksidan mekanizmalar arasında dengesizlik olduğu bilinmektedir. Bunun sebebi olarak da süperoksit anyonlarını detoksifiye etmekle yükümlü olan çinko–bakır süperoksit dismutaz gösterilir. Yapılan pek çok çalışmada, bu enzimin astım atakları sırasında aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir. Normalde vücut artmış oksidatif stres durumunda antioksidan kapasitesini arttırmaktadır. Ancak çinko eksikliği olan astımlılarda, labil çinko miktarı azaldığından buna bağlı çalışan süperoksit dismutaz aktivitesi gereken artışı gösterememektedir (144). Schwartz ve ark. (145) yaptıkları çalışmada, wheezing ile serum çinko/bakır oranı arasında negatif ilişki bulmuşlardır.

Soutar ve ark. (146) ise alerjik hastalıklar ve diyetteki antioksidanlarla ilgili yaptıkları çalışmalarda, çinko alımının azalmasıyla atopi varlığının arttığı, bronşiyal reaktivite ve alerjik semptomların belirginleştiğini tespit etmişlerdir. Astımın en önemli patolojik özelliklerinden biri de respiratuvar epitelin dökülüp birikmesidir. Astımlı hastalardan alınan bronş biyopsilerinde mukozal epitelin yıkıldığı ve silyalı kolumnar epitelin şişip mukozaya çok daha fragil bir görüntü kazandırdığı görülmüştür (147). Astımlı hastalarda solunum yolu epitelinin apoptozisi sonucunda bazal membranın enflamatuvar hücrelerin salgıladığı toksik maddelere daha açık hale geldiği ve bununda enflamasyon kısır döngüsünü başlatarak onarımı geciktirdiği gözlenmiştir (147). Solunum yolu epitelinin sitokin, büyüme faktörleri, nitrik oksit ve metalloproteaz salgılayabilme yeteneğinden ötürü bu epitelin hasarında eozinofil, mast hücreleri, nötrofiller gibi enflamatuvar hücrelerin aktivasyonu ve doku hasarı yapan proteazlar, kemotaktik sitokinler, toksik oksijen radikalleri salgılanarak alerjik cevabın oluşmasına ve şiddetlenmesine sebep olur(147). Yapılan bir çalışmada

Çinkonun solunum epitelinde olduğu gibi toksin ve inflamatuvar medyat rlere karşı da hücre koruyucu bir ajan olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda çinko eksikliğinin in vivo ve in vitro olarak internükleozomal DNA fragmentasyonunu stimüle ederek epitel hücrelerinin apopitozisini artırdığı g r lm ştir. Çinko aktif caspase-3 yıkımını engelleyerek, inaktif procaspase-3'u aktifler böylece apopitozisi bloke eder. Çinko suplemantasyonu ile Bal-2/Bax oranı artarak hücre apopitoza karşı daha dirençli hale gelir. Astımlı kişilerin bronş biyopsilerinde epitel ve submukozada apopitotik caspase-3 proteininin arttığı gösterilmiştir. Astım hastalarında çinko eksikliği görülmesinin sebeplerinden biride diğer enflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi aşırı stres durumunda plazmadaki çinkonun karaciğere dönmesidir. Aktive fagositlerden salınan lökosit medyatörlerinin alerjik reaksiyonlar sırasında plazmadaki çinkoyu karaciğere yönlendirdiği bilinmektedir (148). İmmün sistem hemostazını sağlayabilmek için yüksek oranda çinko bağımlıdır. İnflamatuvar hastalıklarda çinko ihtiyacının artmasının sebepleri ise çinkonun mast hücreleri, eozinofiller, natural killer, granülosit ve fagositlerin aktivasyonunda zorunlu element olmasıdır (142,143).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Sivas ve çevre illerinden Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Alerji polikliniğine başvuran 5-17 yaş arasındaki astımlı çocuklar çalışma grubu olarak, genel pediatri polikliniğine başvuran 5-17 yaş arasındaki kronik hastalığı olmayan sağlıklı çocuklarda kontrol grubu olarak alındı. Ailelere yapılacak işlemler ve amacı anlatılarak izin alındı. Çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Çalışma, hastanemiz çocuk alerji ve genel pediatri polikliniğinde 1 Ekim-31 Mart 2011 tarihleri arasında yapıldı.

3.1. Astım Tanımı:

Havayollarının kronik enflamatuvar bir hastalığıdır. Ataklar halinde gelen; öksürük, hırıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi oluşturan, kendiliğinden veya ilaçlarla reverzibilite gösteren yaygın ve değişken havayolu obstrüksiyonu ve kronik enflamasyonun neden olduğu bronş hiperreaktivitesinin olduğu klinik tablodur.

3.2. Olguların Özellikleri Çalışmanın Şekli

3.2.1.Çalışma grubu:

Çalışmaya astım tanısı çocuk alerji polikliniğinde bu konuda uzmanlaşmış çocuk doktoru tarafından konulan ve en az 1 yıldır bu tanı ile izlenen 5-17 yaş arasındaki 149 hasta alındı.

Bir yıldan kısa süredir astımla izlenen, son 6 aydır depo veya günlük D vitamini veya çinko desteği alan, kronik karaciğer veya böbrek hastalığı, malnütrisyonu olan çocuklar ve gönüllü rızası olmayan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların yaş, cinsiyet, diyet özellikleri, yaşadıkları yer, ailenin gelir düzeyi, evin ışık alma durumu, sigaraya maruziyet, steroid dozu, steroid kullanma süresi, solunum yolu enfeksiyonu veya akut astım atağı nedeniyle hastaneye başvuru sayıları ve hastaneye yatış sayıları kaydedildi. Vücut ağırlıkları ve boyları ölçülüp vücut kitle indeksleri hesaplandı. Başvuru anındaki fizik muayene bulguları ve astım kontrol düzeyleri değerlendirilip tedavileri düzenlendi.

Hastalara tanı aşamasında rutin olarak yapılan tam kan sayımı, gaitada parazit tetkiki, immünglobulin G, A, M düzeyleri, total IgE düzeyi ve prick testi sonuçları kaydedildi.

3.2.2.Kontrol Grubu:

Kontrol grubuna aynı dönemde Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Genel Pediatri polikliniğine başvuran 5-17 yaş arası sağlıklı 97 çocuk alındı. Bu çocuklar cilt kuruluğu, ciltte kaşıntı vb. yakınmalarla başvurup muayene ve tetkikleri sonucunda sağlıklı bulunan çocuklardı. Kontrol grubu çocuklarının ebeveynlerine ayrıntılı bilgilendirme yapılarak aydınlatılmış onam alındı.

3.2.3. D vitamini ve çinko düzeyini etkileyebilecek faktörler

Çalışma ve kontrol grubu D vitamini düzeyini etkileyebilecek faktörler açısından sorgulandı.

Evin güneş görmesi: Yaşanılan evin güneş görüp, görmemesi

Çocuğun günlük dışarıda kalma süresi: Günlük direk güneş ışığına temasın olduğu sürenin saat olarak ifadesi

Beslenme durumunun değerlendirilmesi: Günlük besin ögesi gruplarının tüketimi sorgulandı.

3.2.4.25(OH) D vitamini düzeyi ölçümü:

Serum 25(OH)D vitamini düzeyi tayininde kullanılan İmmundiagnostik, Bensheim and Biomedica firmasına ait ELISA kiti (Avusturya/Wien), katalog numarası K2110'dır. 50 µl standart, kontrol ve örnek serumları antikor kaplanmış kuyucuklara konulduktan sonra 400 µl çöktürme ayırıcı eklenerek 30dk. -20°C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonrası örnekler 10dk. 3000 rpm'de santrifüj edildi. Örneklerin 25-OH Vit D içeren süpernatant kısmından 20 µl alınarak kuyucuklara eklendi. Her kuyucuğa 100 µl VDBP (Vitamin D Binding Protein) ve 100 µl anti-VDB antikor eklenerek 3 saat 5-10°C inkübe edildi. İnkübasyon sonrası her kuyucuğa 5x350 µl yıkama solusyonu ile yıkandıktan sonra üzerine 200 µl konjugat konuldu. Kuyucuklar oda sıcaklığında 1 saat karanlıkta inkübe edildi ve tekrar 5x350

μ l yıkama solusyonu ile yıkandı. Her kuyucuğa 200 μ l substrat konuldu ve 20-30dk arasında oda sıcaklığında karanlıkta inkübe edildikten sonra 50 μ l reaksiyon durdurucu solusyon ilave edildi. Sonuçlar ELISA okuyucusunda 450 nm dalga boyunda okunduktan sonra sonuçlar nmol/L olarak hesaplandı.

3.2.5. Serum çinko düzeyi ölçümü

Sentinel Diagnostic firmasına ait (İtalya/Milan), direk kolorimetrik yöntemle serum çinko tayini yapan katolog numarası 17640 olan kit kullanılarak, Beckman Coulter LX20 cihazıyla da serum çinko düzeyi ölçümleri yapıldı.

3.2.6. VERİLERİN ANALİZİ

Verilerin istatistiki analizi SPSS 15.0 for Windows programında nitel veriler Ki kare, Fisher kesin ki kare, nicel veriler Mann Whitney U (anlamlılık $p < 0,001$), nicel-nicel ordinal veriler Spearman'ın ilişki katsayısı (anlamlılık $-1 \leq r < 1$) kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışma grubu oluşturan 149 astımlı çocuğun 66'sı (%44) kız, 83'ü (%56) erkek idi. Hastaların yaşları 5-17 yaş arasında değişmekte, yaş ortalaması $10,23 \pm 2,37$ idi. Kontrol grubu 97 çocuktan oluşmaktaydı. Kontrol grubunun 46'sı (%48) kız, 51'i (%52) erkek idi. Olguların yaşları 5-17 arasında değişmekte, yaş ortalaması $9,32 \pm 2,41$ idi. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistikî olarak anlamlı fark yoktu.

Astımlı çocukların vücut ağırlığı ortalaması $34,0 \pm 3,05$ kg, boy ortalaması $139 \pm 18,98$ cm, vücut kitle indeksi ortalaması $17,5 \pm 3,82$ idi. Kontrol grubunun vücut ağırlığı ortalaması $35,2 \pm 2,8$ kg, boy ortalaması $139 \pm 18,61$ cm, vücut kitle indeksi ortalaması $17,7 \pm 2,86$ idi, . İki grup arasında ağırlık, boy ve vücut kitle indeksleri arasında anlamlı fark yoktu.

Astımlı çocukların 25(OH)D vitamini düzeyi ortalaması $7,7 \pm 5,29$ ng/ml, kontrol grubunun ise $12,3 \pm 12,87$ ng/ml ölçüldü. Astımlı çocuklar ile kontrol grubundaki çocukların D vitamini düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$)

Astımlı çocukların ($n=149$), 147'sinin (%98,7), kontrol grubunun ($n=97$) ise 85'inin (%87)'sinin 25(OH)D vitamini düzeyi 20 ng/ml'nin altında idi. Çalışmaya alınan tüm çocuklardan ($n=246$) sadece 14'ünün; astımlı 2 hastanın (%1,3), kontrol grubundan ise 12 (%12,4) çocuğun 25(OH)D vitamini düzeyi 20 ng/ml'nin üzerinde idi, iki grup arasındaki fark anlamlı idi ($p=0,001$) (tablo 4).

Astımlı çocukların serum çinko düzeyi ortalaması 64 mcg/dl $\pm 16,3$ mcg/dl, kontrol grubunun ise $69 \pm 26,2$ mcg/dl idi. Astımlı çocukların serum çinko düzeyleri kontrol grubundan daha düşüktü ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,015$). (tablo 4).

Astımlı çocukların 25(OH)D vitamini düzeyi $<10\text{ng/ml}$ olan 130 çocuğun vücut kitle indeksi $17,9\pm3,67$ iken, 25(OH)D vitamini düzeyi $\geq10\text{ng/ml}$ 19 çocuğun vücut kitle indeksi $18,61\pm4,37$ idi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,379$, $t=0,882$). Astımlı çocukların çinko düzeyinin $<75\text{mcg/dl}$ veya $\geq75\text{mcg/dl}$ olması ile vücut kitle indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,432$, $t=0,788$).

Tablo 4. Astımlı ve sağlıklı çocukların 25(OH)D vitamini ve çinko düzeyleri

	25(OH)D vitamini		Çinko	
	n	ng/ml	n	mcg/ml
Astımlı çocuklar	149	7,7	149	64
Sağlıklı çocuklar	97	12,3	97	69
p		0,001		0,15

Çalışmaya alınan astımlı ve kontrol ($n=246$) grubundaki kız ve erkek çocukların 25(OH)D vitamini düzeylerine bakıldığında; 107 kız çocuğunun ve 125 erkek çocuğun 25(OH)D vitamini $<20\text{ng/ml}$, 6 kız çocuğun ve 8 erkek çocuğun 25(OH)D vitamin düzeyi $\geq20\text{ng/ml}$ idi. D vitamini düzeyi yönünden cinsiyetler arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,812$).

Çalışmaya alınan astımlı ve kontrol ($n=246$) grubundaki 74 kız, 39 erkek çocuğun çinko düzeyi $<75\text{mcg/dl}$ idi, 39 kız, 40 erkek çocuğun çinko düzeyi $\geq75\text{mcg/dl}$ idi. Cinsiyet ile çinko düzeyi arasındaki ilişki anlamlı değildi ($p=0,458$).

Astımlı çocukların steroid dozu ortalaması $177\text{mcg}\pm94,1$ idi. Hastaların steroid kullanma süresi ortalaması $2,36\pm2,12$ yıl idi.

Astımlı çocuklardan 25(OH)D vitamini düzeyi $<20\text{ng/ml}$ olanların periferik kan total eozinofil sayıları $340\pm293,4\text{mm}^3/\text{dl}$, 25(OH)D vitamini düzeyi $\geq20\text{ng/ml}$ olan hastaların eozinofil sayıları $220\pm14,14\text{mm}^3/\text{dl}$ idi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,119$). Yine 25(OH)D vitamini $<10\text{ng/ml}$ olanların periferik kan total eozinofil sayıları $381,38\pm301\text{mm}^3/\text{dl}$ iken $\geq10\text{ng/ml}$ olan

çocukların periferik kan total eozinofil sayıları $388,42 \pm 225,71 \text{ mm}^3/\text{dl}$ idi, aralarındaki fark istatistiksel anlamlı bulunmadı ($p=0,318$).

Astım grubundaki 25(OH)D vitamini düzeyi $<20 \text{ ng/ml}$ olan 147 çocuğun total IgE düzeyi ortalaması $217,14 \pm 262,28 \text{ IU/ml}$ iken 25(OH)D vitamini düzeyi $\geq 20 \text{ ng/ml}$ olan 2 çocuğun total IgE düzeyi ortalaması $15,5 \pm 9,19 \text{ IU/ml}$ idi aralarında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ($r=0,127$). Ancak 25(OH)D vitamini $<10 \text{ ng/ml}$ olan 130 çocuğun total IgE düzeyi ortalaması $223,59 \pm 273,09$, $\geq 10 \text{ ng/ml}$ olan 19 çocuğun total IgE düzeyi ortalaması $151,84 \pm 152,84$ idi, aralarında zayıf bir ilişki mevcuttu ($r=0,442$).

Astımlı çocukların 25(OH)D vitamini düzeyi ile solunum fonksiyonu parametrelerinden FEV1, FEV1/FVC, PEF, MEF50, MEF25-75 değerleri arasında bir ilişki saptanmadı (tablo 5).

Astımlı çocukların serum çinko düzeyi ile solunum fonksiyon parametrelerinden FEV1 ($p=0,442$), FEV1/FVC ($p=0,679$), FEV1/FVC ($p=0,679$), PEF ($p=0,689$), MEF50 ($p=0,475$), MEF25-75 ($p=0,739$) arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (tablo 6).

Tablo 5. Astımlı çocukların 25(OH)D vitamini düzeyi ile solunum fonksiyon parametreleri arasındaki korelasyon analizi

25(OH)D vitamini	FEV1	FEV1/FVC	PEF	MEF50	MEF25-75
$<20 \text{ ng/ml}$	$85,17 \pm 10,9$	$100,17 \pm 12,5$	$86,38 \pm 14,12$	$86,99 \pm 15,92$	$90,25 \pm 19,7$
$\geq 20 \text{ ng/ml}$	$80,5 \pm 6,36$	$103,00 \pm 21,21$	$85,00 \pm 4,24$	$85,5 \pm 2,12$	$88,00 \pm 5,65$
r	0,481	0,621	0,864	0,889	0,851

Tablo 6. Astımlı çocukların serum çinko düzeyi ile solunum fonksiyon parametreleri arasındaki korelasyon analizi

Serum çinko düzeyi	FEV1	FEV1/FVC	PEF	MEF 50	MEF25-75
< 75mcg/dl	87±11,1	99±12,3	85±14,8	87±16,1	89±18,8
≥ 75mcg/dl	84±9,9	100±13,3	87,5±11,3	84,5±15,1	86,5±22,1
r	0,259	0,679	0,689	0,475	0,739

Astımlı ve kontrol grubundaki çocukların solunum yolu enfeksiyonu geçirme sıklığı ile D vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında 121 astımlı çocuğun solunum yolu enfeksiyon sıklığı $5,76 \pm 1,84$ iken, $\geq 10\text{ng/ml}$ olan 28 çocuğun $5,6 \pm 1,96$ idi, aralarındaki fark anlamlı değildi ($p=0,577$). Sağlıklı çocuklardan 25(OH)D vitamini $< 10\text{ng/ml}$ olan 30 çocuğun solunum yolu enfeksiyonu sıklığı $1,93 \pm 0,253$ iken, 25(OH)D vitamini $\geq 10\text{ng/ml}$ olan 67 çocuğun solunum yolu enfeksiyon sıklığı $1,38 \pm 0,52$ idi, aralarındaki fark anlamlı idi ($p=0,001$)(tablo 7).

Tablo 7. Astımlı ve kontrol grubundaki çocukların solunum yolu enfeksiyonu geçirme sıklığı ile D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki

	D vitamini <10ng/ml n (%)	SYE sıklığı	D vitamini $\geq 10\text{ng/ml}$ n (%)	SYE sıklığı	p
Astım	121 (81,2)	$5,76 \pm 1,84$	28 (18,8)	$5,6 \pm 1,96$	0,577
Kontrol	30 (30,9)	$1,93 \pm 0,253$	67(69,1)	$1,38 \pm 0,52$	0,001

Astımlı çocukların solunum yolu enfeksiyonu geçirme sıklığı ile serum çinko düzeyleri karşılaştırıldığında çinko $< 75\text{mcg/dl}$ olan 112 çocuğun enfeksiyon sıklığı

5,76±1,95 iken, ≥ 75 mcg/dl olan 37 çocuğunki 5,64±1,56 idi, aradaki fark anlamsızdı ($p=0,737$).

Kontrol grubunda ise solunum yolu enfeksiyon sıklığı, serum çinko düzeyi < 75 mcg/dl olan 56 çocukta 1,5±0,53 iken, serum çinko düzeyi ≥ 75 mcg/dl olan 41 çocukta 1,63±0,48 idi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsız idi ($p=0,211$) (tablo 8).

Astımlı çocuklardan hastaneye 1 kez yatış ihtiyacı olan 42 çocuktan 35'inin (%83,8) 25(OH)D vitamini düzeyi < 10 ng/ml idi, 7'sinin (%16,2) 25(OH)D vitamini ≥ 10 ng/ml, hastaneye 2 kez yatışı olan 8 hastanın 5'inin (%62,5) 25(OH)D vitamini düzeyi < 10 ng/ml, 3 hastanın (%37,5) ise 25(OH) D vitamini düzeyi ≥ 10 ng/ml idi. Hastaneye yatış ihtiyacı 25(OH)D vitamini düzeyi düşük olanlarda daha sık olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p: 0,073$) (tablo 9).

Tablo 8. Astımlı ve kontrol grubundaki çocukların solunum yolu enfeksiyonu geçirme sıklığı ile serum çinko düzeyleri arasındaki ilişki

	Serum çinko SYE			Serum çinko SYE sıklığı			p
	düze yi	<	sıklığı	düze yi	$\geq$		
	75mcg/dl			75mcg/dl			
	n	%		n	%		
Astım	112	75,16	5,76±1,95	37	24,84	5,64±1,56	0,737
Kontrol	56	57	1,5±0,53	41	43	1,63±0,48	0,211

Astımlı çocuklardan hastaneye 1 kez yatışı olan 42 çocuktan 32'sinin (%76) serum çinko düzeyi < 75 mcg/dl idi, 10 çocuğun ise (%24) serum çinko düzeyi normaldi. Hastaneye 2 kez yatışı olan 8 hastanın hepsinin (%100) serum çinko düzeyi < 75 mcg/dl idi. Hastaneye yatış ihtiyacı ile çinko düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,254$). (tablo 10).

Tablo 9. Astımlı çocukların hastaneye yatış ihtiyacı ile D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki

Hastaneye yatış	D vitamini <10ng/ml		D vitamini ≥10ng/ml		Toplam n	p
	n	%	n	%		
1 kez yatan astımlı çocuklar	35	83,8	7	16,2	42	
≥1 kez yatan astımlı çocuklar	5	62,5	3	37,5	8	p=0,073

Tablo 10. Astımlı çocukların hastaneye yatış ihtiyacı ile serum çinko düzeyleri arasındaki ilişki

Hastaneye yatış	Serum çinko düzeyi < 75mcg/dl		Serum çinko düzeyi ≥ 75mcg/dl		p
	n	%	n	%	
1 kez yatan astımlı çocuklar	32	76	10	24	
Hastaneye ≥1 kez yatan astımlı çocuklar	8	100	0	0	0,254

Astımlı çocukların 25(OH)D vitamini düzeyleri ile astım şiddeti arasında istatistiksel ilişki saptanmadı ($r=-0,009$)

Astımlı çocuklar içinde atopik olan 73(%48) hastanın 25(OH) D vitamini düzeyi $7,9\pm7,04$ ng/ml ve atopik olmayan 76(%52) hastanın 25(OH)D vitamini düzeyi $7,5\pm2,37$ ng/ml idi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,725$) (tablo 11).

Astımlı çocuklar içinde atopik olanların çinko düzeyi $62\pm16,87$ mcg/dl, atopik olmayanların serum çinko düzeyi $66,5\pm 15,83$ mcg/dl idi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,434$).

Tablo 11. Astımlı çocuklar içinde atopik alan ve atopik olmayanların 25(OH)D vitamini ve çinko düzeyleri

	Atopik olanlar n=73 (%48)	Atopik olmayan n=76 (%52)	p
25(OH)D vitamini	7,79±2,37	8,52±7,04	0,725
Serum çinko	64,3±16,8	65,76±15,8	0,434

Astımlı çocukların yaşadıkları evin güneş görme (yeterli, kısmî ve yetersiz) durumu ile D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($r=0,901$)(tablo 12).

Tablo 12. Astımlı çocukların yaşadıkları evin güneş görme durumu ile D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki

	Evin güneş alma durumu		
	Yeterli	Kısmi	Yetersiz
	n (%)	n (%)	n (%)
25(OH)D vitamini <20 ng/ml	82 (55,8)	56 (38,1)	9 (6,1)
25(OH)D vitamini ≥ 20ng/ml	1 (50)	1 (50)	0 (0)
r		0,901	

Astımlı çocukların güneşli saatlerde dışarıda geçirdikleri süre ile 25(OH)D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki karşılaştırıldığında, 25(OH)D vitamini <10 ng/ml olan 121 çocuğun 111'i (%91,7) <30dk süre geçirmekteydi, 10'u (%8,3) güneşte >30 dk süre geçirmekteydi. 25(OH)D vitamini ≥ 10ng/ml olan 28 çocuğun 14'ü (%50) güneşte <30dk süre geçirmekteyken diğer 14(%50) çocukta güneşte >30 dk süre geçirmekteydi. 25(OH)D vitamini düzeyi ile güneşte geçirilen süre arasında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p=0,001$) (tablo 13).

Atopik çocukların (n=73) alerjen dağılımı akar alerjisi 24 hastada (%32) mevcut idi. Çim poleni alerjisi 22 (%30) hastada, çayır alerjisi 11(%15) hastada, tahıl poleni alerjisi 10 hastada(%13), yumurta alerjisi 5(%6,8) hastada, 4 hastada kedi-köpek epiteline alerji (%5), ağaç polenlerine alerji 3 hastada (%4), mantarlara karşı alerji 3 (%4) hastada vardı. Astımlı çocukların 40'ında (%54) çoklu alerjene duyarlılık vardı, 33 (%46) hastada tek alerjene hassasiyet vardı. Astımlı çocukların 65'inde (%43) alerjik rinit, 15'inde (%10,06) atopik dermatit eşlik etmekte ve 13'ünde de (% 8,7) besin alerjisi öyküsü mevcuttu.

Tablo 13.Astımlı çocuklarda güneşte geçirdikleri süre ile 25(OH)D vitamini düzeyi arasındaki ilişki

Güneşe maruziyet süresi	25(OH)D vitamini<10ng/ml		25(OH)D vitamini ≥10ng/ml		p
	n	%	n	%	
<30dk	111	91,7	10	8,3	0,001
≥30dk	14	50	14	50	

Atopik astımlı çocukların eozinofil sayıları ortalaması $503,69 \pm 306,58 \text{ mm}^3/\text{dl}$ iken, atopik olmayanların eozinofil sayıları ortalaması $265,65 \pm 223,48 \text{ mm}^3/\text{dl}$ idi, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,001$).

Atopik astımlı çocukların total IgE düzeyi ortalaması $351,83 \pm 284,14 \text{ IU/ml}$ iken, atopik olmayan çocukların total IgE düzeyi ortalaması $82,47 \pm 146,48 \text{ IU/ml}$ idi, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,001$).

Astımlı çocuklardan çinko düzeyi $< 75 \text{ mg}$ olan 111 hastanın eozinofil sayısı ortalaması $340/\text{mm}^3 \pm 268 \text{ mm}^3/\text{dl}$, serum çinko düzeyi $\geq 75 \text{ mg}$ olan 38 hastanın eozinofil sayısı $350/\text{mm}^3 \pm 352 \text{ mm}^3/\text{dl}$ idi. Astımlı çocukların serum çinko düzeyleri ile eozinofil sayıları arasında istatistiksel olarak bir ilişki bulunmadı ($p=0,442$).

Astımlı çocukların serum çinko düzeyi ile total IgE düzeyleri arasında istatistiksel olarak bir ilişki bulunmadı ($p=0,574$).

Astımlı çocukların akut astım atağı nedeniyle sistemik steroid kullanan 50 hastanın 43'ünün (%86) 25(OH)D vitamini <10 ng/ml, 7'sinin (%14) 25(OH)D vitamini $\geq$ 10ng/ml idi, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,287$).

Astım düzeyi ile sistemik steroid ihtiyacı karşılaştırıldığında hafif intermitan astımlı 35 çocuğun 8'inin (%22,9), hafif persistan 103 hastanın 35'inin (%34), orta persistan astımlı 11 hastanın 7'sinin (%63,6) sistemik steroid ihtiyacı olmuştur, astım düzeyi ile sistemik steroid ihtiyacı arasında orta dereceli bir ilişki saptandı ($p=0,44$).

Astımlı hastaların beslenme özellikleri değerlendirildiğinde günde $\geq$ 1 bardak süt içen hastalar 45 (%30), haftada 3 bardak süt içenler 62 (%41), haftada 2 bardaktan az süt içenler 27(%18), ayda $\leq$ 1 içenler 15(%11) arasında 25(OH)D vitamini ve serum çinko düzeyleri arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,909$) (tablo 14).

Tablo 14. Süt tüketimi ile serum 25(OH)D vitamini ve çinko düzeyi arasındaki ilişki

	Süt tüketim sıklığı					p
	Günde $\geq$ 1 n (%)	Haftada 2- 3 n (%)	Haftada<2 n (%)	Daha az n (%)	Toplam n (%)	
25(OH)D vitamini<20 ng/ml	45 (30,6)	61 (41,5)	27 (18)	14 (9,5)	147	0,238
25(OH)D vitamini $\geq$ 20 ng/ml	0 (0)	1 (50)	0 (0)	1 (50)	2	
Serum çinko düzeyi < 75mg	33 (29,7)	45 (40,5)	21 (18,9)	12 (10,8)	111	0,909
Serum çinko düzeyi $\geq$ 75mg	12 (31,6)	17 (44,7)	6 (15,8)	3 (7,9)	38	

Astımlı çocukların kuru baklagil tüketim sıklığı ile serum çinko düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde haftada ≥ 1 porsiyon tüketen 60 (%40) hasta, iki haftada 1 kez 74 hasta(%49), ayda 1 porsiyon tüketen 12 (%8) hasta, ayda 1'den daha az yiyen 6(%4) hasta arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,412$)(tablo 15).

Astımlı çocukların kırmızı et tüketimi; her gün ≥ 1 öğün et tüketen 6(%4), haftada 3-4 öğün tüketen 85(%57), ayda 3 öğün tüketen 54(%36), ayda<3 öğün et tüketen hastaların 25(OH)D vitamini ($p=0,967$) ve serum çinko düzeyleri ($p=0,298$) arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (tablo 16).

Tablo 15. Kuru baklagil tüketimi ile serum 25(OH)D vitamini ve çinko düzeyi arasındaki ilişki

	Kuru baklagil tüketim sıklığı				
	haftada 1 n (%)	2 haftada n (%)	ayda 1 n (%)	ayda 1'den az n (%)	p
25(OH)D vitamini<20	58 (39,5)	74 (50,3)	12 (8,2)	3 (2)	0,391
25(OH)D vitamini ≥ 20 ng/ml	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Serum çinko düzeyi < 75mg	47 (42,3)	54 (48,6)	8 (7,2)	2 (1,8)	0,792
Serum çinko düzeyi ≥ 75 mg	13 (34,2)	20 (52,6)	4 (10,5)	1 (2,6)	

Astımlı çocukların yoğurt tüketimi; günde ≥ 1 porsiyon tüketen 19(%12), haftada 2-3 porsiyon tüketen 71(%47,6), ayda 1 kez tüketen 44(%29,53), ayda<1 porsiyon tüketen 15(%10,06) hastalar ile 25(OH)D vitamini ($p=0,527$) ve serum çinko ($P=0,832$)düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (tablo 17).

Tablo 16. Astımlı çocukların kırmızı et tüketimi ile 25(OH)D vitamini ve çinko düzeyi arasındaki ilişki

Kırmızı et tüketim sıklığı					
25(OH)D vitamini	günde 1 n (%)	Haftada 3-4 n (%)	Ayda<3 n (%)	Daha az n (%)	p
<20 ng/ml	6 (4,1)	84 (57,1)	53 (36,1)	4 (2,7)	0,967
≥20 ng/ml	0 (0)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	
Serum çinko düzeyi < 75mg	3 (2,7)	62 (55,9)	42 (37,8)	4 (3,6)	0,298
Serum çinko düzeyi ≥ 75mg	3 (7,9)	23 (60,5)	12 (31,6)	0 (0)	

Tablo 17. Astımlı çocukların yoğurt tüketimi ile 25(OH)D vitamini ve çinko düzeyi arasındaki ilişki

Yoğurt tüketim sıklığı					Toplam
	günde≥1 n (%)	haftada 2-3 n (%)	ayda 1'den az n (%)	daha az n (%)	
25(OH)D vitamini<20 ng/ml	19 (2,9)	69 (46,9)	44 (29,5)	15 (10,2)	147 (100)
25(OH)D vitamini≥20 ng/ml	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	2 (100)
Serum çinko düzeyi <75mg	14 (12,6)	51 (45,9)	35 (31,5)	11 (9,9)	111 (100)
Serum çinko düzeyi ≥75mg	5 (13,2)	71 (47,7)	44 (29,5)	15 (10,1)	38 (100)

Astımlı çocukların taze meyve-sebze tüketim sıklığı; günden az 1 porsiyon tüketen 123 (%82,6), haftada 3 porsiyon tüketen 24(%16,1), ayda 1'den az tüketen 2(%1,4) arasında 25(OH)D vitamini (p=0,960) ve serum çinko düzeyleri (p=0,783) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (tablo 18).

Tablo 18. Astımlı çocukların taze meyve-sebze tüketim sıklığı ile 25(OH)D vitamini ve çinko düzeyi arasındaki ilişki

	Meyve-sebze tüketimi				Toplam	p
	Günde ≥ 1 n (%)	Haftada 2-3 n (%)	Ayda 1'den az n (%)	Daha az n (%)	n (%)	
25(OH)D vitamini < 20 ng/ml	122 (83)	23 (15,6)	1 (0,7)	1 (0,7)	147 (100)	0,630
25(OH)D vitamini ≥ 20 ng/ml	1 (50)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	
Serum çinko düzeyi < 75mg	90(81,1)	19 (17,1)	1 (0,9)	1 (0,9)	111 (100)	0,783
Serum çinko düzeyi ≥ 75 mg	33(86,8)	5 (13,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Tablo 19. Astımlı çocukların balık tüketim sıklığı ile 25(OH)D vitamini ve çinko düzeyi arasındaki ilişki

	Balık tüketimi				p
	Haftada 1 n (%)	2 haftada 1 n (%)	Ayda 1 n (%)	Daha az n (%)	
D vitamini < 20 ng/ml	15 (10,2)	23 (15,4)	56 (37,6)	55 (36,9)	0,457
D vitamini ≥ 20 ng/ml	0 (0)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	
Serum çinko düzeyi < 75mg	10 (9)	18 (16,2)	42 (37,8)	41 (36,9)	0,882
Serum çinko düzeyi ≥ 75 mg	5 (13,2)	5 (13,2)	14 (36,8)	14 (36,8)	

Astımlı çocukların balık tüketim sıklığı; haftada 1 kez tüketen 15 (%10,2), 2 haftada 1 kez tüketen 23 (%15,4), ayda 1 tüketen 56 (%37,6) ve daha az tüketen 55 (%36,9) hastanın 25(OH)D vitamini ($p=0,457$) ve serum çinko düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,882$) (tablo 19).

Astımlı çocuklardan kabuklu çerez tüketim sıklığı ile çinko düzeyinin düşük veya normal olması arasında istatistiksel fark yoktu. ($p=0,235$) Astımlı çocuklardan kabuklu çerez tüketim sıklığı ile 25(OH) D vitamini düzeyleri arasında bir ilişki saptanmadı ($p=0,159$) (tablo 20).

Tablo 20. Astımlı çocuklardan kabuklu çerez tüketim sıklığı ile çinko düzeyi arasındaki ilişki

Çinko	Kabuklu çerez tüketim sıklığı				Toplam
	Haftada 1	2 haftada 1	Ayda 1	Ayda<1	
<75	18(%16,2)	41(%36,9)	47(%4,5)	5(%4,5)	111
≥75	12(%31,6)	12(%31,6)	13(%34,2)	1(%2,6)	38
Toplam	30(%20,1)	53(%35,6)	60(%40,3)	6(%4)	149

Astımlı çocuklardan (n=149) 50'si akut astım atağı nedeniyle hastaneye yatırıldı. Hastaneye yatış oranı %33,6 idi. Hastaneye yatış ihtiyacı ile olan 45(%90) hastanın D vitamini düzeyi <10ng/ml iken, 5(%10) hastanın D vitamini düzeyi ≥10ng/ml idi. Hastaneye yatış ihtiyacı ile D vitamini düzeyinin <10ng/ml veya ≥10ng/ml olması arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,474$). Ancak hastaneye yatırılan tüm hastaların D vitamini düzeyi 20ng/ml'nin altında idi.

Astımlı çocukların 50'si(%33,6) düşük gelir, 81'i(%54,4) orta, 18'i(%12,2) yüksek gelir seviyesinden ailelerin çocukları idi. Gelir düzeyi ile D vitamini düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,346$). Gelir düzeyi ile serum çinko düzeyi arasında da anlamlı fark yoktu ($p=0,561$).

Astımlı çocukların 109'u (%73,2) kentsel alanlarda, 40'ı (%26,8) kırsal alanlarda yaşamaktaydı. Yaşanılan yer ile D vitamini düzeyi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,388$).

Astımlı çocukların 109'u (%73,2) kentsel alanlarda, 40'ı (%26,8) kırsal alanlarda yaşamaktaydı. Kentsel alanlarda yaşayan 84, kırsalda yaşayan 27 hastanın çinko düzeyi <75 mcg/dl iken, kentsel alanda yaşayan 25, kırsal alanda yaşayan 13 çocuğun çinko düzeyi ≥ 75 mcg/dl idi. Yaşanılan yer ile çinko düzeyi arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0,235$).

Astımlı çocuklar içinde güneşten faydalanmayı etkileyecek ölçüde kapalı giyinen çocuk yoktu. Giyim tarzı ile 25(OH)D vitamini arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

5.TARTIŞMA

Astım ve alerjik hastalıkların sıklığında son yıllarda önemli oranda artış saptanmıştır. Bu artıştan çevresel faktörlerdeki değişiklikler sorumlu tutulmakta ve bu artışı açıklamak üzere iki görüş hijyen ve vitamin hipotezleri ortaya atılmıştır. Dünya üzerinde 1 milyar insanı etkileyen D vitamini yoksunluğu veya yetersizliğinin artan astım prevalansı ile bağlantılı olduğunu düşünülmüş ve bilim insanları bu konuda çalışmaya yönelmiştir. Bu kuşku ile yapılan çalışmalarda serum D vitamini düşük kişilere D vitamini desteği verilmesinin astımdan koruduğu, hastalık için risk taşıyanlarda bu riski azalttığı ve glukokortikoid tedaviye yanıtı artırdığı ve persistan astım tedavisinin etkinliğini oldukça artırdığı gösterilmiştir (149-152).

Bu görüşe yönlendiren ilk husus; doğum kohort çalışmalarda maternal D vitamini alımı veya kord kanı D vitamini düzeyi yeterli ise erken çocuklukta astım gelişiminde önemli yeri olan solunum yolu enfeksiyonları ve vizingin azaldığının gösterilmiş olmasıdır. İkinci husus ise; astımdaki akciğer fonksiyonları, hava yolu aşırı duyarlılığı, steroide cevap ve atak riski üzerinde D vitaminin önemli etkilerinin olduğunun gösterilmiş olmasıdır (150,153).

Diğer taraftan Finlandiya’da yapılan bir doğum kohort çalışmasında ilk bir yaşta Vitamin D kullanımının (≥ 2000 IU/gün) 31 yaşında alerjik rinit ve atopide artışa neden olduğu gösterilmiştir (154). Bu çalışmada annenin ve çocukların ilk bir yaşta ve daha sonraki dönemde serum Vitamin D düzeyleri belirsizdir. İngiltere doğum kohort çalışmasında maternal Vitamin D düzeyi $>30\text{ng/mL}$ ’nin üzerinde olan annelerin çocuklarında dokuzuncu ayda egzama, dokuzuncu yaşta astım tanısında artış saptanmıştır (155). Ancak bu çalışmada çocukların Vitamin D alıp almadığı ve Vitamin D düzeyleri hakkında bilgi yoktur. Abuzeid ve ark.(156) yaptığı bir çalışmada ise vitamin D eksikliğinin burundan başlayarak hava yolunda kronik inflamasyona kronik rinit ve rinosinüzite neden olduğunu bildirmişlerdir.

Weiss ve Litonjua’nın (157) yaptıkları çalışmada 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 alerjinin gelişiminde etkili olabileceği ileri sürülmüştür. Camargo ve ark. (150) tarafından yapılan bir başka çalışmada anneleri yüksek Vitamin D alan çocuklarda üç yaşta yineleyen vizing sıklığı daha düşük saptanmıştır.

Brehm ve ark. (74) yaptığı Childhood Asthma Management Program (CAMP) 4 yıllık kohort çalışmasında Kuzey Amerikalı 1024 orta-ağır astımlı çocuk değerlendirilmiştir. Hastaların %35'inde Vitamin D düzeyi yetersiz saptanmış, Vitamin D düzeyi düşük olanların şiddetli astım atağı riskinin arttığını ve acile başvuru sıklığının da daha fazla olduğunu saptamışlardır.

Vitamin D, doğal immun sistemde antimikrobiyal fonksiyonları desteklerken inflamatuvar aktivitesini ve edinsel immun yanıtı başlatma kapasitesini azaltır. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) (158) çalışmasında D vitaminin içinde katelisidinin de olduğu antimikrobial peptitlerin üretimini artırdığı ve 25(OH) D<10ng/ml olmasının $\geq 30\text{ng/ml}$ 'e göre üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme için yüksek risk oluşturduğunu, astımlılar da ise bu ilişkinin daha belirgin olduğunu göstermişlerdir. Japonya'da yapılan bir çalışmada (159), 167 okul çocuğuna 4 ay boyunca 1200IU vitamin D desteği verilmiş. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında İnfluenza A enfeksiyonu geçirme sıklığı anlamlı olarak düşük bulunmuş. Aynı çocukların 3 yıl sonraki değerlendirmelerinde D vitamini alan grup ile kontrol grubunda astım tanısı alan çocuk sayısı arasında da anlamlı fark bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda astımlı çocukların D vitamini düzeyi $7,77 \pm 5,29\text{ng/ml}$, kontrol grubunun ise 25(OH)D vitamini düzeyi ortalaması $12,3 \pm 12,87\text{ng/ml}$ ölçülü, iki grup arasında anlamlı fark bulundu. Solunum yolu enfeksiyonları sıklığının da kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla olduğu görüldü. Astımlı çocukların solunum yolu enfeksiyonu sıklığı sağlıklı çocuklara göre 3,6 kat daha fazlaydı. Bu durum astımlı çocuklardaki solunum yolu enfeksiyonu sıklığına D vitamini yetersizliğinin katkıda bulunan önemli bir faktör olabileceğini düşündürdü. Sağlıklı çocuklarda da D vitamini düzeyi $>10\text{ng/ml}$ olanlarda solunum yolu enfeksiyonu

sıklığı D vitamini <10ng/ml olanlardan anlamlı olarak daha düşüktü. Sağlıklı çocuklar için de D vitamini düşüklüğünün giderilmesinin enfeksiyon sıklığınının düşürülmesinde faydalı olabileceği düşünüldü.

Ginde ve ark. (160) Vitamin D yetersizliği ve astım arasında orta düzeyde bir ilişki olduğunu ve bunun da hayatın erken döneminde geçirilen solunum yolu enfeksiyonlarında artış yoluyla olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Vitamin D'nin solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkisini destekleyen çok sayıda çalışma vardır. Süt çocukluğu döneminde rinovirüs ilişkili vizing gelişen bebeklerde altıncı yaşta astım gelişimi yüksek bulunmuştur. Viral solunum yolu enfeksiyonları, özellikle de rinovirüs astım ataklarının %50-85'inden sorumludur. Astımlı kişiler solunum yolu enfeksiyonlarının alt solunum yollarına inmesine, uzamasına ve ağır seyretmesine daha yatkındırlar. Vitamin D'nin doğal immünitedeki rolü duyarlı kişilerde astım atakları ve enfeksiyonlara yatkınlığı açıklayabilir. Böylece Vitamin D'nin solunum yolu enfeksiyonlarını azaltarak hem astımın başlamasına hem de atakları üzerine etkili olabileceği ileri sürülmektedir (160).

Amerika'da yapılan büyük kesitsel bir çalışmada yakında geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu ile vitamin D düzeyi arasında ters ilişki olduğu ve bu ilişkinin diğer solunum yolu hastalıkları özellikle astımda mevcut olduğu bildirildi (122). Başka bir çalışmada ise bir yıl süre ile 2000 U vitamin D desteği sağlananlarda soğuk algınlığı ve influenza enfeksiyonun gözlenmediği bildirilmiştir (123). Vitamin D desteğinin etkisini göstermek ve hangi serum düzeyinin solunum yolu enfeksiyonlarından koruduğunu göstermek için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Majak ve ark. (161) yaptıkları çalışmada astımlı çocuklara Ekim-Mayıs ayları arasında 500IU/gün D vitamini desteğinin üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle gelişen astım ataklarını azalttığını göstermişlerdir. Jartti ve ark. (60) yaptığı çalışmada D vitamini düzeyi ile RSV ve rino virüs enfeksiyonuna bağlı gelişen vizing ve hastaneye yatış arasında ters bir ilişki tespit etmişlerdir. Zayıf antiviral yanıtı olan astımlı çocuklarda bu enfeksiyonlar sağlıklı çocuklara göre daha

yüksek morbidite ile seyretmektedir. Bizim çalışmamızda da hastaneye yatmayı gerektiren astım atağı ve solunum yolu enfeksiyonu sıklığı D vitamini düzeyi düşük olan çocuklarda daha fazlaydı.

Brehm ve ark. (162) Costa Rica’lı 616 astımlı çocukta yaptıkları çalışmada D vitamini düzeyi ile alerji belirteçleri ile astım şiddet-kontrol belirteçleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Çalışmaya alınan çocuklardaki en sık ortak özellikler artmış eozinofil sayısı, yüksek total IgE düzeyi ve deri prick testinde en çok ev tozu alerjileri olması idi. Çalışmada serum vitamin D düzeyi ile eozinofil sayısı ve total IgE düzeyleri arasında ters bir ilişki olduğu görülmüş. Spirometrik parametreler ile D vitamini arasındaki ilişki değerlendirildiğinde FEV1 ile vitamin D düzeyi arasında ters bir ilişki olduğu görülmüş. Aynı çalışmada düşük D vitamini düzeyi ile artmış kortikosteroid dozu arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Metakolinle bronş provokasyon testinde de D vitamini düzeyi ile artmış bronş aşırı duyarlılığı arasında ters ilişki olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca serum D vitamini düzeyindeki artışla absolü bronkodilatatör yanıtı artmaktadır. D vitamini düzeyi yükseldikçe bir yıl içindeki hastaneye yatış oranının azaldığı ve düşük D vitamini düzeyinin hastaneye yatış için en güçlü tahmin unsuru olduğu görülmüştür. Bu çalışmada astımlı hastalarda Vitamin D düzeyi %28 oranında yetersiz saptanmış, Vitamin D’de görülen her log10’luk artış ile hastaneye başvuru oranı, antiinflamatuvar ilaç kullanım arasında negatif yönde bir ilişki saptanmıştır.

Hyppönen ve ark. (163) tarafından yapılan bir çalışmada 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. Bu çalışmada Vitamin D düzeyinin eşik etkisinden söz edilmiştir.

Bizim çalışmamızda astımlı çocukların 25(OH)D vitamini düzeyi <20ng/ml olan hastaların periferik kan total eozinofil sayıları, 25(OH)D vitamini düzeyi ≥ 20 ng/ml olan hastalardan daha yüksekti. Ayrıca 25(OH)D vitamini düzeyi <20ng/ml astımlı çocukların total IgE düzeyi ortalaması $217 \pm 262,28$ IU/ml iken, ≥ 20 ng/ml olan astımlı çocukların total IgE düzeyi $15,5 \pm 9,19$ IU/ml idi. D vitamini

düzeyi 10ng/ml'den yüksek veya düşük olmasına göre değerlendirildiğinde de D vitamini düşüklüğü ile total IgE yüksekliği arasında zayıf bir ilişki olduğu görüldü.

Astımda kontrolün sağlanmasında da Vitamin D'nin önemli rol oynayabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Xystrakis ve ark.(164) 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. Bu çalışmada steroide dirençli astım hastalarında D vitamini desteği ile artan IL-10 ve azalan enflamatuvar yanıt ile tedavi başarısına katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür.

Başka bir çalışmada ise steroidlerin antiinflamatuvar mekanizmalarında rol oynayan bir yolla bulunan mitojen aktive protein (MAP) aktivitesini D vitamininin artırdığı saptanmıştır. Vitamin D'nin Th1-Th2 üzerinde olan etkisinden daha çok, Treg üzerinden etkili olduğu ileri sürülmüştür. Ancak farklı çalışmalardan elde edilen sonuçlarda D vitamininin Th1 yanıtı baskılayarak Th2 yanıtı eğilimi artırdığı da gösterilmiştir (98). Çalışmalar arasındaki bu farklılık vitamin D'ye hücrelerin maruziyet zamanı ile ilişkili olabilir (prenatal-postnatal gibi). Özellikle steroide dirençli astımlı hastalarda Treg yolağın ve tedavi düzenlenmesinin önemi belirtilmiştir. Pulmoner sağlığın korunmasında D vitamininin üç temel mekanizma ile etkili olduğu düşünülmektedir. Bunlar efektör immün yanıtın kontrolü, düzenleyici immün yanıtın artırılması ve doğal immün yanıtın artırılmasıdır (165).

Bizim çalışmamızda steroid dozu ile 25(OH)D vitamini arasında ilişki saptanmadı. Ancak akut astım atağı nedeni ile sistemik steroid ihtiyacı arasında orta dereceli bir ilişki mevcuttu. Sistemik steroid ihtiyacı olan 50 hastanın 43'ünün(%86) 25(OH)D vitamini düzeyi <10ng/ml idi. Çocukluk çağında astım ataklarının en önemli nedeni olan solunum yolu enfeksiyonlarının da çalışmamızda D vitamini düşük olan çocuklarda daha sık olduğu düşünülürse, D vitamini düşüklüğünün atak sıklığı ve sistemik steroide olan ihtiyacı artırdığı düşünülebilir.

Astım tedavi başarısının önündeki en önemli engellerden biri steroidde yetersiz yanıt ve direnç olmasıdır. Searing ve ark. (166) yaptığı bir çalışmada D vitamininin, astımın tedavisinde kullanılan kortikosteroidlerin etkisini arttırdığını bildirmişlerdir. Çalışmalarında D vitamini düzeyi düşük astımlı çocukların alerjiye daha yatkın olduklarını, akciğer işlevlerinin düşük olduğunu ve daha fazla ilaç tedavisi gördüklerini, daha fazla oral steroid aldıklarını saptamışlar. Diğer yandan D vitamini desteğinin astımlı çocuklarda steroid direncinin tersine çevrilmesine ve gerekli steroid dozunun azaltılmasına yardımcı olabileceğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar 100 pediatrik astım hastasının elektronik sağlık kayıtlarını incelemişler, toplam hastaların % 47'sinde D vitamini düzeyi 30 ng/ml altında, yani yetersiz düzeyde, % 17'sinde 20 ng/ml'nin altında, yani D vitamini eksikliği olarak değerlendirilecek düzeyde tespit edilmiş. D vitamini eksikliği olan hastalarda, IgE düzeyi genellikle daha yüksek ve bu hastalar deri prick testinde daha çok alerjene pozitif yanıt vermişler. D vitamini eksikliği görülen hastalarda köpek, ev toz akarları gibi kapalı ortam alerjenlerine karşı daha yoğun alerjik yanıt gözlenmiş. D vitamini eksikliğin, FEV1 ile FEV1/FVC'nin düşük olmasıyla ilişkili olduğu saptanmış. D vitamini eksikliği olan hastalarda, solunum ya da ağız yoluyla steroidlerin ve uzun süre etkili β agonistlerin kullanımının daha fazla olduğu gözlenmiş. Araştırmacılar bu bulguların iki olası açıklaması olduğunu düşünmüşler; ya D vitamini eksikliği daha fazla kortikosteroid tedavisi gerektirecek kadar astımın ciddiyetini artırıyor ya da D vitamini doğrudan steroid aktivitesini etkiliyor ve D vitamini düzeyinin düşük olmasıyla steroidlerin etkisi azalıyor, dolayısıyla aynı etkiyi gösterecek daha fazla ilaç kullanımı gerektiğini bildirmişler. D vitamininin kortikosteroidlerin fonksiyonlarını arttırdığını, gelecekteki çalışmalardan bu bulguları onaylayacak sonuçlar elde edilirse D vitamininin, astım hastalarının solunum şikâyetlerinin daha az ilaç kullanarak kontrol altına alınmasında yardımcı olabileceğini vurgulamışlardır.

Bir çok yazar vitamin D düzeyinin yeterli olması ile viral enfeksiyonların kontrolü, azalmış enflamatuar yanıt, viral enfeksiyonların daha az semptom ve daha az sekel bırakmasına yardımcı olduğu konusunda hemfikirdirler. Yine D vitamini eksikliği ile solunum fonksiyonlarında düşüklük arasında ilişki saptanmıştır. Benzer solunum fonksiyon testi sonuçları olan adolesan astımlı çocukların D vitamini

yetersizliği olanlarında FEV1'in daha düşük olduğu görülmüştür. Chinellato ve ark. (167) yaptığı çalışmada FVC değerleri ile D vitamini arasındaki ilişki değerlendirildiğinde iyi kontrollü astımlı çocukların 25(OH)D vitamini düzeylerinin daha yüksek ve FVC değerlerinin yaşa göre beklenen değerlerde olduğu görülmüştür.

Sutherland ve ark. (168) yaptığı çalışmada hafif ve orta persistan astımlı çocuklarda düşük serum vitamin D düzeyinin düşük akciğer fonksiyonları, artmış hava yolu aşırı duyarlılığı ve azalmış kortikosteroid cevabı ile korelasyon gösterdiği saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda astım şiddeti ile vitamin D düzeyleri ile solunum fonksiyonları ve astım düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Ancak hasta grubumuzda D vitamini düzeyleri tüm astım gruplarında zaten oldukça düşüktü. D vitamini düzeyi normal olan sadece 2 hastamız vardı. Ayrıca bizim hastalarımız içinde ağır astımı ve yüksek doz steroid ihtiyacı olan hasta yoktu.

Alyasin ve ark.(169) yaptıkları çalışmada 50 astımlı çocuk ile kontrol grubunda D vitamini düzeyi bakmışlar. Astımlı çocuklarda D vitamini düzeylerini sağlıklı çocuklara göre anlamlı olarak düşük bulmuşlar. Ayrıca D vitamini düzeyi ile FEV1, FEV1/FVC değerleri arasında anlamlı ilişki olduğunu ancak eozinofil sayısı, hastalık süresi, hastaneye yatış sayısı ve hastaneye başvuru ile aralarında ilişki olmadığını bildirmişler.

Bizim çalışmamızda astımlı çocuklar ile kontrol grubu arasında hastaneye başvuru sayıları arasında anlamlı fark varken, vitamin D düzeyi $>10\text{ng/ml}$ olan 19 (%13,8) çocuk ile vitamin D düzeyi $\leq 10\text{ng/ml}$ olan 130(%87,2), FEV1, FEV1/FVC, PEF, MEF50, MEF25-75 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

D vitaminin birincil kaynağı güneş ışınlarıdır, ikinci kaynak ise D vitamini ilave edilmiş yiyecekler ve vitamin takviyeleridir. Balık tüketimi fazla olan Norveç toplumunda erişkinlerde balık tüketimi ile hışıltı ve astım atakları arasında ilişki

olduğu saptanmamıştır. Benzer şekilde, Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan geniş prospektif bir çalışmada astım gelişimi ve omega-3 yağ asit içerikli balık diyeti ile yapılan çalışmada astım gelişimi açısından anlamlı bir sonuç çıkmamıştır. Buna karşın çocuklarda yapılan pek çok çalışmada balıktan zengin diyetin astım insidansını azalttığı saptanmıştır. Hodge ve ark.(170) haftada bir balık yiyen çocuklarda astım riskinin azaldığını gözlemlemişlerdir. Yine aynı ekip tarafından yapılan prospektif bir çalışmada yaşları 8-11 arasında değişen 574 çocukta taze ve yağlı balık yiyenlerde astım gelişim riskinin belirgin olarak azaldığını bildirmişlerdir. Doğum yeri, ailede atopi öyküsü, ebeveynlerin sigara içmesi, etnik köken, cinsiyet gibi çalışma sonuçlarını etkileyebilecek potansiyel faktörler açısından benzer gruplarda da aynı sonuçlar elde edilmiştir. Atopik bünyeli olan çocuklara alerji gelişme riski nedeniyle daha az balık yedirilmiş olabileceği de düşünülmüş, ancak bulgular bu kanıyı doğrulamamıştır.

Biz de çalışmamızda hastaların beslenme özelliklerini değerlendirdik. Süt, yoğurt, kırmızı et, baklagil, kabuklu çerez, sebze-meyve ve balık yeme sıklıklarını sorduğumuz hastalarımızın diyet alışkanlıkları ile vitamin D düzeyleri arasında ilişki bulamadık. Ancak çalışmayı yaptığımız Sivas ilinde beslenme tahıl ağırlıklı ve balık tüketimi de olması gerekenin çok altında idi, sadece %10 hastamız haftada 1 kez balık tüketmekte idi. Çalışmaya aldığımız astımlı ve kontrol grubundaki D vitamini yetersizliği ve eksikliğinde bu beslenme özelliklerinin de katkısı olduğunu düşünmekteyiz.

Güneş ışığı D vitamininin en önemli kaynağı olmasına rağmen en çok güneş alan Honolulu, Hawai, Lübnan gibi ülkelerde bile D vitamini eksikliği görülmektedir. Bu duruma kişisel faktörlerinde; koyu cilt rengi, güneş kremi kullanımı, kapalı ortamlarda daha çok zaman geçirme, tamamen kapalı giyinmenin ve intristik faktörlere bağlı azalmış D vitamini üretimi ve artmış D vitamini yıkımının da etkisi olabileceğini düşündürmektedir (171). Vitamin D eksikliği özellikle kış aylarında kuzey bölgelerde yaşayanlar için takviye alınmadığı sürece daha önemli bir problemdir. Costa Rica'da Brehm ve ark. (162) tarafından yapılan çalışma sonunda yeterli güneş ışığı alındıktan sonra günlük ortalama 200IU D

vitamini alımının yeterli olacağını, 800-1000IU düzeyindeki önerilere gerek kalmayacağını bildirmişlerdir (162).

Güneş ışınlarının yeryüzüne ulaşım miktarı ve yıl içinde günlerin önemli sıklıkta bulutlu/ kapalı, yağışlı veya soğuk olması gibi coğrafi ve iklimsel farklılıkların D vitamini düzeyini etkilediği bilinmektedir. Yüksek enlemli bölgelerde yer alan ülkelerdeki çocuklarda D vitamini eksikliğinin, ekvatora yakın bölgelerde yer alan ülkelere oranla daha fazla olduğunu belirtmektedir. Webb ve ark. (171) yaptığı çalışmada 42 derece kuzey enlemindeki Boston'da Kasım ve Şubat ayları arasında derinin D vitamini üretmediğini göstermiştir.

Çalışmamızda astımlı çocukların oturdukları evin güneş alma düzeyi ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptandı. Yine astımlı çocukların güneşli saatlerde dışarıda geçirdikleri süre ile 25(OH)D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki karşılaştırıldığında, güneşte 30dk.dan daha az zaman geçiren çocuklarda 25(OH)D vitamini düzeyi anlamlı olarak daha düşüktü. Hastalarımızın %98,7'sinde D vitamini düzeyinin yetersiz olmasının Sivas ilinde sonbahar-kış döneminde güneş ışığından faydalanılan saat ortalamasının en fazla Ekim ayında 6,4 saat, en az Aralık ayında 2,3 saat kadar az olması ile ilgili olduğu düşünüldü. Ülkemizin Güney illerinden Antalya'da güneş ışığından faydalanılan ortalama zaman; Ekim ayında 8,1 saat, en az Aralık ayında 5,1saattir. Aynı zamanda Sivas ilinde yağışlı gün sayısı 6 ayda toplam 67,8 gün iken aynı aylarda Antalya'da yağışlı gün sayısı 55,6 olarak bildirilmiştir. Yine Sivas ili enlem: 39°45' boylam: 37° 01', rakımı 1270m, iken Antalya 36°53', boylam: 30° 42' rakım 50m'dir. Sivas ilinin ülkenin kuzey enlemli illeri arasında olması, güneşli gün saati ve güneşli gün sayısının az olmasının astımlı ve sağlıklı çocuklarda D vitamini yetersizliğine neden olduğu düşünüldü.

Gültekin ve ark.'nın (172) Sivasta 1987 yılında yaptıkları çalışmada 90 adolesan çocuk beslenme alışkanlıkları ve ailelerin sosyoekonomik düzeyine göre iki gruba ayırmışlar. İlk grupta tahıl, buğday unlu gıdalar ve sebzenin ağırlıkta olduğu, sosyoekonomik düzeyi düşük ailelerden gelen 44 çocuğun, grup 2'de ise ilk gruba göre daha fazla hayvansal protein tüketen ve ailelerinin sosyoekonomik düzeyi

yüksek olan 46 çocuğun 25(OH)D vitamini düzeyine bakmışlar. Grup1'in 25(OH)D vitamini düzeyini $7,0\pm0,51$ ng/ml, grup 2'nin 25(OH)D vitamini düzeyini $12,27\pm0,84$ ng/ml olarak bulmuşlar. İki grup arasındaki fark anlamlı bulunmuş. Grup 2'de günlük D vitamini tüketimi $78\pm17,8$ IU iken grup1'de D vitamin desteği alan hasta yokmuş. İki grup arasındaki farkın bitkisel ve tahıl ağırlıklı gıda ile beslenmeyle, günlük D vitamini desteği alma ve hayvansal protein içeriğinin yüksek olduğu diyet özelliklerinden kaynaklandığı düşünülmüş. Yine iki grup arasında kalsiyum, fosfat, alkalin fosfataz düzeylerinin subklinik rikets tanısı koymak için yeterli olmadığını bildirmişler. Asemptomatik vakaları tanımlamak için 25(OH)D vitamini düzeyi bakılması gerektiğini bildirmişlerdir.

Bu çalışma ile bizim 2011 yılında yaptığımız çalışmada Sivas ilindeki çocukların D vitamini düzeylerinin yıllar içinde anlamlı değişiklik göstermemesi güneşten yeterince faydalanamama, diyetlerinin D vitamininden fakir olması ve vitamin desteği almanın yetersiz olması ile açıklanabileceğini düşünmekteyiz.

D vitamin düzeyi düşüklüğünde enfeksiyon hastalıklarının sıklığında artış ve buna bağlı ölümlerin arttığı gösterilmiştir. D vitamini düşük olanlarda alt ve üst solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlığın ve enfeksiyon sayısının arttığı gösterilmiştir(174). Etiyopyalı riketsli çocuklarda yapılan vaka-kontrol çalışmasında; D vitamini düşüklüğü ile pnömoni gelişmesi arasında belirgin bir korelasyon olduğu gösterilmiş (124). Wayse ve ark.(125) Hindistan'da hastaneye başvuran raşitizmi olmayan 5 yaş altı çocuklarda subklinik D vitamini yetersizliğinin çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonu sıklığının artırdığını göstermişlerdir.

Ülkemizde Adana'da yapılan çalışmada 7-15 yaş arasındaki 258 okul çocuğunun serum çinko düzeyi $78,14\pm17,04$ mikrogram/dl bulunmuştur. İzmir'de normal çocuklarda serum çinko düzeyi 0,60mg/l bulunurken ($p<0.02$), ileri rahitisi olan 16 çocukta serum çinko düzeyi $0,488\pm0,036$ mg/l bulunmuş ve D vitamini verildikten sonra serum çinko düzeyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde $0,636\pm0,036$ mg/l seviyesine artış göstermiştir. Aynı dönemde idrarda atılan çinko miktarı da 0,654mg/l'den 0,359mg/l'e inmiştir ($p<0.05$). D vitamini bağırsaktan

Çinko emilimini arttırırken idrarla çinko atılımını anlamlı olarak azaltmıştır. Normal 16 ocukta ise anlamlı değişiklik olmamıştır. D vitamini hem çinko emilimini arttırmakta hem de çinkonun kemiklere girişini arttırmaktadır (174).

Gelişmekte olan ülkelerde çinko eksikliği sık görülen bir durum olup immünitede azalma, enfeksiyonlarda artmayla karşımıza çıkar. Bu ülkelerin malnütrisyonlu çocuklarına çinko desteğinde bulunduğunda akut alt solunum yolu enfeksiyonları ve ishalin azaldığı gözlenmiştir (143).

Yılmaz ve ark (175) yaptığı çalışmada 67 astımlı ocuk ile 45 sağlıklı çocuğun eritrosit çinko düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulamamışlar. Astım süresi, şiddeti ve kontrol düzeyi ile çinko düzeyi arasında da bir ilişki bulamamışlar. Ancak astım atağı nedeniyle hastaneye yatan astımlı çocukların eritrosit çinko düzeyinin hastaneye yatış ihtiyaı olmayan astımlar ve kontrol grubundan anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiş. Hastaneye astım atağı nedeniyle başvuran astımlı çocukların çinko eksikliği yönünden değerlendirilmelerini önermişlerdir.

Ülkemiz çocuklarının serum çinko değerlerinin her iki kişiden birinde dünyaca kabul edilen normal sınırın altında olabileceği gerçeği ile karşı karşıya olduğumuz ortaya çıkmaktadır. Çinkonun işlevleri göz önüne alındığında, karşımıza tekrarlayan enfeksiyon geçirme, nörosensoryel işlevlerde, yara iyileşmesinde, hormonal ve immün fonksiyonlarda, büyüme ve gelişmede izah edilemeyen değişiklikler, bağırsaktan çinko emilimini azaltan ve atılmasını arttıran, sebepleri çok değişik olabilen ishaller, kronik paraziter enfestasyonlar, immün dengesizlikler ve yetersizlikler, duyusal ve bilişsel yetersizlikler, hücre zarında ve sitoplazmadaki normal işlevlerin aksadığını telkin eden bulgulardan biri veya birkaçı olması halinde, önce bu organizmanın çinko düzeyinin yeterli olup olmadığının bilinmesinin gerekli olduğunu düşündürmektedir (130).

Solunum yolu epitel hücrelerinin ölüm ve dökülme mekanizmaları tam olarak bilinmemesine rağmen en az 2 çalışmada bu hücrelerin ölümünün apoptozis ile olduğu gösterilmiştir. Astımlı hastalarda solunum yolu epitelinin apoptozisi sonucunda bazal membranın inflamatuvar hücrelerin salgıladığı toksik maddelere

daha açık hale geldiği ve bununda inflamasyon kısır döngüsünü başlatarak onarımı geciktirdiği gözlenmiştir (135-138). Solunum yolu epitelinin sitokin, büyüme faktörleri, nitrik oksid ve metalloproteaz salgılayabilme yeteneğinden ötürü bu epitelin hasarında eozinofil, mast hücreleri, nötrofiller gibi inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu ve doku hasarı yapan proteazlar, kemotaktik sitokinler, toksik oksijen radikalleri salgılanarak alerjik cevabın oluşmasına ve şiddetlenmesine sebep olur (135-138).

Çinkonun ise pek çok hücreyel olayda antioksidan, antienflamatuvar olarak rol alırken sayısız metalloenzim ve transkripsiyon faktörlerinin de kofaktörü olduğu bilinmektedir (135,138). Yapılan bir çalışmada çinkonun solunum epitelinde de toksin ve inflamatuvar mediyatorlere karşı sitoprotektif bir ajan olduğu gösterilmiştir. Çok pahalı ve zor tanı ve tedavi yöntemlerini uygulamadan önce esas ihtiyaçlarının yeterli düzeyde olup olmadığını bilmek ve ondan sonra bu organizmadan yanıt beklemek doğru olur. Serumda çinko düzeyi yetişkinlerde ve çocuklarda 80mcgr/dl altında değerler bulunduğunda ağızdan çinko takviyesi yapılması organizmada yukarıda belirttiğimiz bu gün bilinen çinkoya bağımlı birçok düzenin iyi işlemlerini sağlayacağı için ülkemizde insanımızın sağlığı için göz ardı edilmemesi gereken bir gerçektir (130).

Bizim çalışmamızda da hastaneye 1 kez yatış ihtiyacı olan çocukların %76'sında çinko düzeyi yetersiz iken 2 kez yatışı olan çocukların tümünde çinko düzeyi yetersizdi. Yine astımlı çocuklardan serum çinko düzeyi düşük olanlarda solunum yolu enfeksiyon sıklığı, çinko düzeyi normal olanlara göre daha yüksekti. Ayrıca atopik astımlı çocuklarda serum çinko düzeyleri atopik olmayanlara göre daha düşüktü. Ancak total IgE düzeyi, eozinofil sayıları ve solunum fonksiyon parametreleri ile çinko düzeyi arasında ilişki bulunmadı.

Sonuç olarak astımlı hastalarımızda 25(OH)D vitamini ve çinko düzeylerini sağlıklı çocuklardan daha düşük bulduk. D vitamini düzeyi astımlı grupta sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak da anlamlı düzeyde düşüktü. Astımlı çocukların, sağlıklı çocuklardan 3,6 kat daha sık solunum yolu enfeksiyonu geçirdiğini gördük. Bu

durumun astım patogenezi ve solunum enfeksiyonlarına yatkınlık ve yetersiz immün cevapta D vitamini eksikliğinin rolü olduğu hipotezlerini desteklediğini düşündük.

D vitamini içeriği yüksek gıdaların tüketimin yetersiz olduğunu (ör:balık) görmekle birlikte; besin öğelerinin D vitamini için esas kaynak olmadığını, güneşin en önemli D vitamini kaynağı olduğunu gördük. Beslenmenin en önemli ögesi olan buğday ve ürünlerinin yetersiz çinko içeriğinin ve yetersiz protein tüketiminin her iki gruptaki çinko yetersizliğinin nedeni olabileceğini düşündük.

6.SONUÇLAR

Bu çalışma, Sivas ve çevre illerinden Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Alerji polikliniğine başvuran 6-17 yaş arasındaki astımlı çocuklar çalışma grubu olarak, genel pediatri polikliniğine başvuran 6-17 yaş arasındaki kronik hastalığı olmayan sağlıklı çocuklar da kontrol grubu olarak alındı. Astım grubundaki çocukların yaş, cinsiyet, yaşadıkları yer, ailenin gelir düzeyi, evin ıstık alma durumu, sigaraya maruziyet, diyet özellikleri, steroid dozu, steroid kullanma süresi, solunum yolu enfeksiyonu veya akut astım atağı nedeniyle hastaneye başvuru sayıları ve hastaneye yatış sayıları kaydedildi. Vücut ağırlıkları ve boyları ölçölüp vücut kitle indeksleri hesaplandı. Hastalara tanı aşamasında rutin olarak yapılan tam kan sayımı, gaitada parazit tetkiki, immünglobulin G, A, M düzeyleri, total IgE düzeyi ve deri prick testi sonuçları ve astım atağında olmadıkları dönemde yapılan solunum fonksiyon testleri kaydedildi. Kontrol grubunun yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, vitamin desteğı alma, solunum yolu enfeksiyonu sayısı ve hastaneye başvuru sıklığı sorularak kaydedildi. Her iki gruptan 25(OH) D vitamini ve serum çinko düzeyi bakıldı ve aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

1. Çalışma grubunu oluşturan 149 astımlı çocuğun 66'sı (%44) kız, 83'ü (%56) erkek idi. Hastaların yaşları 5-17 yaş arasında değışmekte, yaş ortalaması $10,23 \pm 2,37$ idi. Kontrol grubu 97 çocuktan oluşmaktaydı. Kontrol grubunun 46'sı (%48) kız, 51'i (%52) erkek idi. Olguların yaşları 5-16 arasında değışmekte, yaş ortalaması $9,32 \pm 2,41$ idi. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistikî olarak anlamlı fark yoktu.
2. Astımlı çocukların 25(OH)D vitamini düzeyi ortalaması $7,7 \pm 5,29$ ng/ml, kontrol grubunun ise 25(OH)D vitamini düzeyi ortalaması $12,3 \pm 12,87$ ng/ml ölçölldü. Astımlı çocuklar ile kontrol grubundaki çocukların D vitamini düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$)

3. Astımlı çocukların serum çinko düzeyi ortalaması $64\text{mcg/dl} \pm 16,3\text{mcg/dl}$, kontrol grubunun ise $69 \pm 26,2\text{mcg/dl}$ idi. Astımlı çocukların serum çinko düzeyleri kontrol grubundan daha düşüktü ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,015$).
4. Çalışmaya alınan astımlı ve kontrol ($n=246$) grubundaki kız ve erkek çocukların 25(OH)D vitamini düzeyleri ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,812$).
5. Çalışmaya alınan astımlı ve kontrol ($n=246$) grubundaki çocukların çinko düzeyi ile cinsiyet arasındaki ilişki anlamlı değildi ($p=0,458$).
6. Astımlı çocukların 25(OH)D vitamini düzeyi ile vücut kitle indeksi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,379$). Astımlı çocukların çinko düzeyi ile vücut kitle indeksi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,432$). Astımlı çocukların vücut ağırlığı ortalaması $34,0 \pm 3,05\text{kg}$, boy ortalaması $139 \pm 18,98\text{cm}$ idi.
7. Astımlı çocukların steroid dozu ortalaması $177\text{mcg} \pm 94,1$ idi. Hastaların steroid kullanma süresi ortalaması 2,36 yıl idi.
8. Astımlı çocukların 25(OH)D vitamini düzeyi düşük olanların periferik kan total eozinofil sayıları 25(OH)D vitamini düzeyi normal olan hastalardan daha yüksekti ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,119$). Astımlı çocukların serum çinko düzeyleri ile eozinofil sayıları arasında istatistiksel olarak bir ilişki bulunmadı ($p=0,442$).
9. Astım grubundaki 25(OH)D vitamini düzeyinin 20ng/ml 'nin düşük veya yüksek olması ile total IgE düzeyi ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak 25(OH)D vitamini $<10\text{ ng/ml}$ olması veya $\geq 10\text{ng/ml}$ olması ile total IgE düzeyi arasında zayıf bir ilişki mevcuttu.

($p=0,442$). Astımlı çocukların serum çinko düzeyi ile total IgE düzeyleri arasında istatistiksel olarak bir ilişki bulunmadı ($p=0,574$).

10. Astımlı çocukların 25(OH)D vitamini düzeyi ile solunum fonksiyonu parametreleri; (FEV1, FEV1/FVC, PEF, MEF50, MEF25-75 değerleri) arasında bir korelasyon saptanmadı. Astımlı çocukların serum çinko düzeyleri ile solunum fonksiyon parametrelerinden (FEV1,FEV1/FVC, PEF, MEF50, MEF25-75) arasında bir korelasyon saptanmadı.
11. Astımlı ve kontrol grubundaki çocukların solunum yolu enfeksiyonu geçirme sıklığı ile D vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında astımlı çocukların 25(OH)D vitamini düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük ve solunum yolu enfeksiyon sıklığı da anlamlı olarak yüksekti ($p=0,001$).
12. Astımlı çocukların solunum yolu enfeksiyonu geçirme sıklığı ile serum çinko düzeyleri karşılaştırıldığında çinko<75mcg/dl olan çocukların solunum yolu enfeksiyonu geçirme sıklığı $5,76\pm1,95$ iken, ≥ 75 mcg/dl çocukların $5,64\pm1,56$ idi, aradaki fark anlamsızdı ($p=0,737$). Kontrol grubunda ise çinko<75mcg/dl olan çocuklarda solunum yolu enfeksiyon sıklığı $1,5\pm0,53$ iken ≥ 75 mcg/dl olan çocukların $1,63\pm0,48$, aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız idi ($p=0,211$).
13. Astımlı çocukların hastaneye yatış ihtiyacı ile 25(OH) D vitamini <10ng/ml veya ≥ 10 ng/ml olması arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Hastaneye yatış ihtiyacı 25(OH)D vitamini düzeyi düşük olanlarda daha sık olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p=0,073$).
14. Astımlı çocuklardan hastaneye 1 kez yatışı olan 42 çocuktan 32'sinin serum çinko düzeyi <75mcg/dl idi, 10 çocuğun ise serum çinko düzeyi normaldi. Hastaneye 2 kez yatışı olan 8 hastanın hepsinin (%100) serum çinko düzeyi <75mcg/dl idi. Ancak hastaneye yatış ihtiyacı ile çinko düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,254$).

15. Atopik astımlı çocuklar ile atopik olmayan çocukların 25(OH)D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,725$).
16. Atopik astımlı çocuklar ile atopik olmayan çocukların serum çinko düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,434$).
17. Astımlı çocukların yaşadıkları evin güneş görme (yeterli, kısmî ve yetersiz) durumu ile D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardı ($p=-0,901$).
18. Astımlı çocukların güneşli saatlerde dışarıda geçirdikleri sürenin <30 dk veya >30 dk olması ile 25(OH)D vitamini düzeyleri arasında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p=0,001$).
19. Atopik çocukların alerjen dağılımı akar alerjisi %32 ile ilk sıradaydı. Çim poleni alerjisi %30, çayır alerjisi %15 hastada, tahıl poleni alerjisi %13, yumurta alerjisi %6,8, kedi-köpek epiteline alerji %5, ağaç polenlerine alerji %4, mantarlara karşı alerji %4 hastada mevcuttu. Astımlı çocukların %54'ünde çoklu alerjene duyarlılık vardı, %46 hastada tek alerjene duyarlılık vardı.
20. Astımlı çocukların 65'inde alerjik rinit, 15'inde atopik dermatit, 13'ünde de besin alerjisi öyküsü mevcuttu.
21. Atopik astımlı çocukların eozinofil sayıları ortalaması ile atopik olmayanların eozinofil sayıları ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,001$).
22. Atopik astımlı çocukların total IgE düzeyi ortalaması ile atopik olmayan çocukların total IgE düzeyi ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,001$).

23. Astımlı çocukların akut astım atağı nedeniyle sistemik steroit ihtiyacı ile 25(OH)D vitamini karşılaştırıldığında 25(OH)D vitamini düşük olanların daha çok sistemik steroit ihtiyacı olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı görüldü ($p=0,287$).
24. Astım düzeyi ile sistemik steroit ihtiyacı karşılaştırıldığında astım düzeyi ile sistemik steroit ihtiyacı arasında orta dereceli bir ilişki saptandı ($p=0,44$).
25. Astımlı çocukların tahıl, süt, kırmızı et, kuru baklagil, yoğurt, balık, kabuklu çerez, taze meyve sebze tüketme alışkanlıkları ile 25(OH)D vitamini ve çinko düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı.
26. Astımlı çocukların ailelerinin gelir düzeyi ile D vitamini düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,346$). Gelir düzeyi ile serum çinko düzeyi arasında da anlamlı fark yoktu ($p=0,561$).
27. Astımlı çocukların kentsel veya kırsal bölgede yaşamaları ile D vitamini düzeyi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,388$). Astımlı çocukların kentsel veya kırsal bölgelerde yaşaması ile çinko düzeyi arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0,235$).

7.ÖNERİLER

Astımın patogenezi, genetik özelliklerini ve klinik heterojenitesini açıklayabilmek ve bu çocukluk çağıının en yaygın kronik hastalığını kontrol altında tutabilmek için çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Son yıllarda D vitaminin astım gelişimi ve kliniği üzerinde antienflamatuar ve immünmodulator etkileri olduğu gösterildi. Ülkemizde bu konuda yapılmış çalışma sayısı ise yok denecek kadar az olduğunu gördük. Biz astımlı çocukların 25(OH)D vitamini ve serum çinko düzeylerini değerlendirdiğimiz çalışmanın sonunda şu önerilerde bulunmaktayız.

1. Astımlı çocuklarda D vitamini düzeyi sağlıklı çocuklardan daha düşük olduğu için bu hasta grubuna düzenli olarak veya yükleme dozlar şeklinde D vitamini desteği verilmesi faydalı olacaktır.
2. Astımlı çocuklarda solunum yolu enfeksiyonları sağlıklı çocuklara göre 3,6 kat daha fazla görülmekte. Astımlı çocuklara verilecek D vitamini takviyesinin enfeksiyon sıklığını azaltmaya katkısı olacağını düşünmekteyiz.
3. Astımlı çocukların hastaneye başvuru, sistemik steroid kullanma ihtiyacı 25(OH)D vitamini düşük olan çocuklarda daha fazla izlendi. D vitamini desteğinin enfeksiyon sıklığını azaltarak hastaneye yatış ve sistemik steroid ihtiyacını azaltacağını düşünmekteyiz.
4. Astımlı çocukların %98,7'inde D vitamini düzeyi normal sınırların altında olduğunu gördük. D vitamini düzeyini etkileyen en önemli faktör güneşte geçirilen süre idi. Bu nedenle astımlı çocukların hergün 30dk'dan uzun süre güneşten faydalanmalarını önermekteyiz.
5. Astımlı çocukların D vitamini düşüklüğünü önlemek için diyetle yapılcak değişiklikler arasında çok yetersiz olan balık tüketiminin artırılmasını önermekteyiz.

6. Astımlı ve kontrol grubundaki çocukların çinko düzeylerinin de düşük olduğu görüldü. Yine çinko düzeyi düşük çocuklarda solunum yolu enfeksiyonu daha sık idi. Çinkodan zengin besin öğelerinin artırılmasının da enfeksiyonlar için koruyucu olacağını düşünmekteyiz.
7. Diyet ile D vitamini alımının ve güneş ışınlarından faydalanmanın yeterli olmadığı durumlarda çok tüketilen ekmek, süt gibi gıdaların D vitamini yönünden zenginleştirilmesi başka bir yöntem olarak düşünülebilir.

8.KAYNAKLAR

1. Martinez FD. Present and future treatment of asthma in infants and young children. *Allergy Clin Immunol.* 104(42).169-174., 1999.
2. Uyan AP. Çocukluk çağında astım. *Türkiye Klinikleri Pediatrik Astım Özel Sayısı* 5(39):1-5., 2009.
3. Kalyoncu F. Havayolu İnflamasyonu. *Alerji Hastalıklarında Yeni Ufuklar Çocuk ve Erişkinde Astım ve Alerji Hastalıkları.*1-13s. Ankara., 2011.
4. Strannegard O, Strannegard, IL. The causes of the increasing prevalence of allergy: Is atopy a microbial deprivation disorder? *Allergy.* 56: 91-102. 2001.
5. İnal A, Karakoç GB. Çocukluk Çağı Astımı Gelişimindeki Risk Faktörleri *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci.*5(3):22-32., 2009.
6. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, Mitchell EA, Pearce N, Sibbald B, Stewart AW, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J.* Mar;8(3):483-9.,1995.
7. MacIntyre UE, de Villiers FP, Owange-Iraka JW. Increase in childhood asthma admission in an urbanising population.*S Afr Med J.*;91(8):667-72., 2001.
8. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet.* 351:1225-32.4., 1998.

9. Global strategy for asthma management and prevention, updated 2008. <http://www.ginasthma.com>, 2008.
10. Şekerel BE. Çocukluk Çağı Astımı El Kitabı. Epidemiyoloji. Poyraz Yayıncılık. Ankara. 21-41s., 2010.
11. Cost of asthma EPA Cost of Illness Handbook. Chapter IV.2: 2-43. 2004
12. Manian P. Genetics of asthma: a review. Chest. Nov 5;112(5):1397-408., 1997.
13. Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. Nat Rev Immunol. Mar;8(3):169-82., 2008.
14. Holloway JW, Beghe B, Holgate ST. The genetic basis of atopic asthma. Clin Exp Allergy. 29:1023-32., 1999.
15. Demir E, Midyat L. Astım Patogenezi. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci; 5:6-16., 2009.
16. Ober C, Hoffjan S. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. Genes Immun. (7):95-100., 2006.
17. Koppelman GH, Reijmerink NE, Stine OC, Howard TD, et al. Association of a promoter polymorphism of the CD14 gene and atopy. Am J Respir Crit Care Med 163:965-9., 2001.
18. Zeyrek D. Astım bronşiale tanılı çocuklarda IL-1 β ve IL-1 reseptör antagonisti gen polimorfizmi. Yan dal uzmanlık tezi, İzmir., 2006.

19. Xu J, Meyers DA, Ober C, Blumenthal MN, et al. Genomewide screen and identification of gene-gene interactions for asthma susceptibility loci in three U.S populations: collaborative study on the genetics of asthma. *Am J Hum Genet.* 68:1437-46., 2001.
20. Van Eerdewegh P, Little RD, Dupuis J, Del Mastro RG, et al. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature* 418:426-30., 2002.
21. Zhang J, Pare PD, Sandfor AJ. Recent advances in asthma genetics. *Respir Research.* 9(4).1-8., 2008.
22. Poon A, Laprise C, Lemire M, Montpetit A, Sinnett D, Schurr E, Hudson TJ. Association of vitamin D receptor genetic variants with susceptibility to asthma and atopy. *Am J Respir Crit Care Med.* 170:967–973., 2004.
23. Garcia E, Gustavo A, Vasquez C, Rodriguez M, Sarmiento O, Satizabal C. Prevalence of and factors associated with current asthma in school children aged 6-7 and 13-14 yr old in Bogota, Colombia. *Pediatr Allergy Immunol.* 19 :307-314., 2008.
24. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Global Initiative for Asthma P. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy.* 59:469–478., 2004.
25. Holgate ST, Holloway J, Wilson S, Howarth PH, Haitchi HM, Babu S, Davies DE. Understanding the pathophysiology of severe asthma to generate new therapeutic opportunities. *J Allergy Clin Immunol.* 117: 496-506., 2006.
26. Townley RG. What factors cause bronchial hyperresponsiveness? Airway inflammation and eosinophilia are only part of the puzzle. *Ann Allergy Asthma Immunol.* Feb;90(2):176-8., 2003.

27. Lemanske RF, Busse WW. Asthma. *J Allergy Clin Immunol Med.* 311; 502-519., 2003.
28. Kasznia-Kocot, J, Kowaska, M. Enviromental Risk Factors For Respiratory Symptoms And Childhood Asthma. *Ann Agic Environ Med.* 17 (2) 221-229., 2010.
29. Güler N, Kirerleri E, Ones U et al. Leptin: does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol.* 114:254-9., 2004.
30. Sampson MG, Grassino AE . Load compensation in obese patients during quiet tidal breathing.*J Appl Physiol.* Oct. 55(4):1269-76., 1983.
31. Boulet LP, Turcotte H, Boulet G, Simard B, Robichaud P. Deep inspiration avoidance and airway response to methacholine: Influence of body mass index. *Can Respir J.* Oct;12(7):371-6., 2005.
32. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* May;115(5):911-9., 2005.
33. Shore SA, Terry RD, Flynt L, Xu A, Hug C. Adiponectin attenuates allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in mice. *J Allergy Clin Immunol.* Aug;118(2):389-95., 2006.
34. Litonjua AA, Rifas-Shiman SL, Ly NP, et al. Maternal antioxidant intake in pregnancy and wheezing illnesses in children at 2 y of age. *Am J Clin Nutr.* 84:903–911., 2006.
35. Raby BA, Lazarus R, Silverman EK, Lake S, Lange C, Wjst M, Weiss ST. Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms with Childhood and Adult Asthma *Am J Respir Crit Care Med.* Nov 15;170(10):1057-65.,2004.

36. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: Systematic review and meta-analysis American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. 1–40., 2010.
37. Demirsoy S. Alerjik Hastalıklar ve Beslenme Güncel Çocuk Sağlığı Dergisi. 1(2):240-247., 2007.
38. Rubin RN, Navon L, Cassano PA. Relationship of serum antioxidants to asthma prevalence in youth. J Respir Crit Care Med. Feb 1;169(3):393-8., 2004.
39. Horrobin DF Low prevalences of coronary heart disease (CHD), psoriasis, asthma and rheumatoid arthritis in Eskimos: are they caused by high dietary intake of eicosapentaenoic acid (EPA), a genetic variation of essential fatty acid (EFA) metabolism or a combination of both? Med Hypotheses. Apr;22(4):421-8., 1987.
40. Monteleone CA, Sherman AR. Nutrition and asthma. Arch Intern Med. 157: 23-34., 1997.
41. Black PN, Sharpe S. Dietary fat and asthma: is there a connection? Eur Respir J; 10: 6-12., 1997.
42. Schwartz J, Weiss ST Relationship between dietary vitamin C intake and pulmonary function in the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). Am J Clin Nutr. 59(1):110-4., 1994.
43. Allen S, Britton JR, Pavord ID, Richards KA, Knox AJ, Wisniewski AF, Lewis SA, Tattersfield AE, Weiss ST. Dietary antioxidant vitamin intake and lung function in the general population. Am J Respir Crit Care Med. May.151(5):1383-7., 1995.

44. Devereux G, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S, Harbour PJ, Helms PJ, Seaton A. Low maternal vitamin E intake during pregnancy is associated with asthma in 5-year-old children. *Am J Respir Crit Care Med*. Sep 1;174(5):499-507., 2006.
45. De Simone C, Vesely R, Bianchi Salvadori B, Jirillo E. The role of probiotics in modulation of the immune system in man and in animals. *Int J Immunother*. 9:23–8.58.,1993.
46. Puri P, Rattan A, Bijlani RL, Mahapatra SC, Nath I. Splenic and intestinal lymphocyte proliferation response in mice fed milk or yogurt and challenged with *Salmonella tythimurium*. *Int J Food SciNutr* 47:391–8., 1996.
47. Metchnikoff E. *The prolongation of life*. 1st ed. New York: GP Putman's Sons. 1908.
48. Coşkun T. Fonksiyonel besinlerin sağlığımız üzerine etkileri *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 48: 69-84., 2005.
49. Takahashi T, Oka T, Iwana H, Kuwata T, Yamamoto Y. Immune response of mice to orally administered lactic acid bacteria. *Biosci Biotechnol Biochem*. 57:1557–60. 1993.
50. De Simone C, Bianchi Salvadori B, Negri M, Ferrazzi M, Baldinelli L, Vesely R. The adjuvant effect of yogurt on production of gammainterferon by Con A stimulated human peripheral blood lymphocytes. *Nutr Rep Int*;33:419–33., 1986.
51. Wheeler JG, Shema SJ, Bogle ML, Shirrell MA, Burks AW, Pittler A, Helm RM. Immune and clinical impact of *Lactobacillus acidophilus* on asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Sep;79(3):229-33., 1997.

52. Meydani SN, Ha WK. Immunologic effects of yogurt. *Am J Clin Nutr.* Apr;71(4):861-72., 2000.
53. Panitch HB. The Relationship Between Early Respiratory Viral Infections and Subsequent Wheezing and Asthma. *Clin Pediatr.* (46): 392-400., 2007.
54. Pérez-Yarza EG, Moreno A, Lázaro P, Mejías A, Ramilo O. The association between respiratory syncytial virus infection and the development of childhood asthma: a systematic review of the literature. *Pediatr Infect Dis J.* Aug;26(8):733-9., 2007.
55. Kimpen JL. Viral infections and childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* Sep;162(3 Pt 2):S108-12., 2000.
56. Kimpen JL, Simoes EA. Respiratory syncytial virus and reactive airway disease. New developments prompt a new review. *Am J Respir Crit Care Med.* Mar; 163(3):1.,2001.
57. Openshaw PJM, Hewitt C. Protective and harmful effects of viral infections in childhood on wheezing disorders and asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* (162):40-43., 2000.
58. Everard ML. The relationship between respiratory syncytial virus infections and the development of wheezing and asthma in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* Feb;6(1):56-61., 2006.
59. Young S, Sherrill DL, Arnott J, Diepeveen D, LeSouëf PN, Landau LI. Parental factors affecting respiratory function during the first year of life. *Pediatric Pulmonology.* (29); 5:331–340., 2000.
60. Jartti T, Korppi M. Rhinovirus-induced bronchiolitis and asthma development. *Pediatr Allergy Immunol.* Jun;22(4):350-5., 2011

61. Lannerö E, Wickman M, van Hage M, Bergström A, Pershagen G, Nordvall L. Exposure to environmental tobacco smoke and sensitisation in children. *Thorax*. Feb;63(2):172-6., 2008.
62. Horak E, Morass B, Ulmer H. Association between environmental tobacco smoke exposure and wheezing disorders in Austrian preschool children. *Swiss Med Wkly*. Nov 3;137(43-44):608-13., 2007.
63. Kumar R. Prenatal factors and the development of asthma. *Curr Opin Pediatr*. Dec; 20(6):682-7., 2008.
64. American Thoracic Society. What constitutes an adverse health effect of air pollution? Official statement of the American Thoracic Society, *Am J Respir Crit Care Med*, 161(2), 665-673., 2000.
65. Gauderman W.J, Avol E, Gilliland F, Vora H, Thomas D, Berhane K. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age, *N Engl J Med*, 351(11), 1057-106., 2004.
66. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD. Relationship of infant feeding to recurrent wheezing at age 6 years. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 149:758-763., 1995.
67. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Morgan WJ, Taussig LM. Breastfeeding and lower respiratory tract illness in the first year of life. *British Med. Journal*. 99:945-949., 1989.
68. Wafula EM, Limbe MS, Onyango FE. Effects of passive smoking and breastfeeding on childhood bronchial asthma. *East Afr Med J*. 76:606-609., 1999.

69. Morgan WJ, Martinez FD. Risk factors for developing Wheezing and asthma in childhood. *Ped Clin North America*. 39:1185-1203., 1992
70. Robison R, Kumar R. The effect of prenatal and postnatal dietary exposures on childhood development of atopic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* Apr; 10(2):139-44., 2010.
71. Plötz SG, Traidl-Hoffmann C, Feussner I, Kasche A, Feser A, Ring J, Jakob T, Behrendt H. Chemotaxis and activation of human peripheral blood eosinophils induced by pollen-associated lipid mediators. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 113(6):1152-1160., 2004.
72. Siddiqui S, Sutcliffe A, Shikotra A, Woodman L, Doe C, McKenna S, Wardlaw A, Bradding P, Pavord I, Brightling C. Vascular remodeling is a feature of asthma and nonasthmatic eosinophilic bronchitis. *J Allergy Clin Immunol*. 120(4):813-9., 2007.
73. Damara G, Fogle HW, Lim P, Goncharova EA, Zhao H, Banarjee ve ark. Vitamin D inhibits growth of human muscle cells through growth factor-induced phosphorylation of retinoblastoma protein and checkpoint kinase 1. *British Journal of Pharmacology*. (158):1429–1441., 2009.
74. Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, Hollis BW, Strunk RC, Zeiger RS, ve ark. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the childhood asthma management program study. *J Allergy Clin Immunol*. 126(1):52-58., 2010.
75. Ordoñez CL, Khashayar R, Wong HH, Ferrando R, Wu R, Hyde DM, Hotchkiss JA, Zhang Y, Novikov A, Dolganov G, Fahy JV. Mild and moderate asthma is associated with airway goblet cell hyperplasia and abnormalities in mucin gene expression. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. February 1, vol. 163(2) 517-523., 2001.

76. Schleimer RP, Kato A, Kern R, Kuperman D, Avila PC. Epithelium: at the interface of innate and adaptive immune responses. *J Allergy Clin Immunol.* Dec;120(6):1279-84., 2007.
77. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, Powell R, Puddicombe S, Laza-Stanca V, Holgate ST, Davies DE. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med.* Mar 21;201(6):937-47., 2005.
78. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell.* Feb 24;124(4):783-801., 2006.
79. Liu YJ. Thymic stromal lymphopoietin: Master Switch For Allergic Inflammation. *J Exp Med.* Feb 20;203(2):269-73., 2006.
80. Ito T, Wang YH, Duramad O, Hori T, Delespesse GJ, Watanabe N, Qin FX, Yao Z, Cao W, Liu YJ. TSLP-activated dendritic cells induce an inflammatory. T helper type 2 cell response through OX40 ligand. *J Exp Med.* Nov. 7;202(9):1213-23., 2005.
81. Watanabe N, Wang YH, Lee HK, Ito T, Wang YH, Cao W, Liu YJ. Hassall's corpuscles instruct dendritic cells to induce CD4+CD25+ regulatory T cells in human thymus *Nature.* Aug 25;436(7054):1181-5., 2005.
82. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol.* Mar;8(3):183-92., 2008.
83. Da Silva CA, Reber L, Frossard N. Stem cell factor expression, mast cells and inflammation in asthma. *Fundam Clin Pharmacol.* Feb;20(1):21-39., 2006.

84. Djukanovic R. Airway inflammation in asthma and its consequences: Implications for treatment in children and adults, *J Allergy Clin Immunol*, 109(6): 539-548., 2002.
85. Flood-Page P, Swenson C, Faierman I, Matthews J, Williams M, Brannick L, Robinson D, Wenzel S, Busse W, Hansel TT, Barnes NC. International Mepolizumab Study Group A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* December 1, vol. 176(11): 1062-1071., 2007.
86. Broide DH. Immunologic and inflammatory mechanisms that drive asthma progression to remodeling. *J Allergy Clin Immunol.* Mar;121(3):560-70; quiz 571-2., 2008.
87. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma: a national clinical guideline. Revised edition. November. 2005.
88. Tanaç R. Astımda tanı ve ayırıcı tanı. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci*;5:61-66., 2009.
89. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo R.O, Burgos F, Casaburi R. Interpretative strategies for lung function tests, *Eur Respir J*, 26(5): 948-968. 2005.
90. American Thoracic Society: Standardization of Spirometry, 1994 Update, *Am J Respir Crit Care Med*, 152(3), 1107-1136., 1995.
91. Official statement of the European Respiratory Society: Standardized lung function testing, *Eur Respir J Suppl*, 16, 1-100., 1993.

92. Adams N.P., Bestall J.C., Jones P.W., Lasserson T.J., Griffiths B., Cates C. (2005):Inhaled fluticasone at different doses for chronic asthma in adults and childre Cochrane Database Syst Rev. (3), CD003534., 2005..
93. Simons F.E, Villa J.R, Lee B.W, Teper A.M, Lyttle B, Aristizabal G. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study, J Pediatr, 138(5): 694-698., 2001.
94. Magnussen H., Reuss G., Jorres R. Methylxanthines inhibit exercise-induced bronchoconstriction at low serum theophylline concentration and in a dose-dependent fashion, J Allergy Clin Immunol, 81(3): 531-537., 1988.
95. Guevara J.P, Ducharme F.M, Keren R, Nihtianova S, Zorc J. Inhaled corticosteroids versus sodium cromoglycate in children and adults with asthma,Cochrane Database Syst Rev, (2), CD00355., 2006.
96. The Childhood Asthma Managment Program Research Group: Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma, N Engl J Med. 343(15):1054-1063., 2000.
97. Behzat Özkan, Hakan Döneray. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 54: 99-119.,2011.
98. Asilsoy S. Vitamin D ve alerjik hastalıklar. Astım Alerji İmmunoloji. 9:1-7., 2011.
99. Öngen B, Kabaroğlu C, Parıldar Z. D Vitamininin Biyokimyasal ve Laboratuar Değerlendirmesi. Türk Klinik Biyokimya Dergisi. 6(1):23-31., 2008.

100. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci.* 29(12):664-73., 2004.
101. Jones G, Strugnelli SA, DeLuca HF. Current Understanding of the Molecular Actions of Vitamin D. *Physiol Rev.* 78(4):1193–231. 1998.
102. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*;357(3):266–81., 2007.
103. Özkan B, Yıldırım ZK. Rikets. *Güncel Çocuk Sağlığı.* 1(3):158–170., 2008.
104. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* 289(1):8-28., 2005.
105. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 116(8):2062-72., 2006.
106. Yıldız İ. Sık Tonsillofarenjit geçiren çocuklarda serum D vitamini düzeyleri ve D vitamini reseptörü gen polimorfizmleri. Uzmanlık Tezi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi. İstanbul, 25s., 2010.
107. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene.* 338(2):143-56., 2004.
108. 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.* 120:86–95., 2010.
109. Van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 97(1–2):93-101., 2005.

110. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1-alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol.* 167:4974-80., 2001.
111. Tsoukas CD, Provvadini DM, Manolagas SC. 1-25- dihydroxyvitamin D3: a novel immunoregulatory hormone. *Science*;221:1438-40., 1984.
112. 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.* 89:922-33., 2003.
113. Pichler J, Gerstmayr M, Szepfalusi Z, Urbanek R, Peterlik M, Willheim M. 1 alpha, 25(OH)2D3 inhibits not only Th1 but also Th2 differentiation in human cord blood T cells. *Pediatr Res.* 52:12-8., 2002.
114. Matheu V, Back O, Mondoc E, Issazadeh-Navikas S. Dual effects of vitamin D-induced alteration of TH1/TH2 cytokine expression: enhancing IgE production and decreasing airway eosinophilia in murine allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol.* 112:585-92., 2003.
115. Adorini L, Penna G. Induction of tolerogenic dendritic cells by vitamin D receptor agonists. *Handb Exp Pharmacol.* 188:251-73., 2009.
116. 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.* 17:2386-92., 2003.
117. Hughes DA, Norton R. Vitamin D and respiratory health. *Clin Exp Immunol.* 158: 20-25., 2009.
118. Walker VP, Modlin RL. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatr Res.*(65): 106-113., 2009.

119. Litonjua AA. Childhood asthma may be a consequence of vitamin D deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. June; 9(3): 202–207., 2009.
120. Yim S, Dhawan P, Ragunath C, Christakos S, Diamond G. Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *J cyst fibrosis*; 30(6):403-410., 2007.
121. Najada AS, Habashneh MS, Khader M, the frequency of nutritional rikets among hospitalized infants and its relation to respiratory diseases. *J Trop Pediatr*; 50:364-368., 2004.
122. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25 dyhydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the third national and nutrition examination survey. *Arch intern med*. 169:384-390., 2009.
123. Channel JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, Garland CF, Giovannucci E. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol*. 134: 1129- 1140., 2006.
124. 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*. 349: 1801-1804., 1997.
125. Wayse W, Yousafzai A, Mogale K, Filteau S. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory tract infections in Indian children under 5 year. *Eur J Clin Nutr*. 58: 563-567., 2004.
126. Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest*. 128(6):3781-3783., 2005.

127. Burns JS, Dockery DW, Neas LM, Schwartz J, Coull BA, Raizenne M, Speizer FE. Low dietary nutrient intakes and respiratory health in adolescents. *Chest*. Jul;132(1):238-45., 2007.
128. Devereux G. Allergic disease: Nutrition as a potential determinant of asthma. *Proceedings of the Nutrition Society*. 69, 1–10., 2010.
129. Halsted JA, Smith JC, Irwin MI. A Conspectus of Research on Zinc Requirements of man. *J.Nutr*. 104 (3) :345 -378., 1997.
130. Taneli B Anadolu Toplumunda Çinko. *Ege Tıp Dergisi* 44 (1): 1-10., 2005.
131. Prasad AS. Zinc Deficiency. In *Trace Element in Human Disease*. 573-586., 1995.
132. Çavdar OA, Arcasoy A, Cin Ş, Babacan E. Gözdaşoğlu S. Geophagia in Turkey: Iron and zinc deficiency, iron and zinc absorbtion studies and response to treatment with zinc in geophagia cases. Alan L ed. *Zinc Deficiency in human subjects*, Rins Inc. 71-97., 1998.
133. Prasad AS, Halsted JA, Nadimi M. Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. *Am J Med*. 31:532-46., 1961.
134. Brown KH, Peerson JM, Rivera J, Allen LH. Effect of supplemental zinc on the growth and serum zinc concentrations of prepubertal children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 75: 1062-71., 2002.
135. Park SY, Birkhold SG, Kubena LF, Nisbet DJ, Ricke SC. Review on the role of dietary zinc in poultry nutrition, immunity, and reproduction. *Biol Trace Elem Res*. 101(2):147-64., 2004.

136. De Raeve HR, Thunnissen FB, Kaneko FT, Guo FH, Lewis M, Kavuru MS, Secic M, Thomassen MJ, Erzurum SC. Decreased Cu, Zn -SOD activity in asthmatic airway epithelium correction by inhaled corticosteroid in vivo. *Am J Physiol Lung Cell Mol. Physiol*; 272: 79 -118., 1997.
137. Hennig B, Wang Y, Ramasamy S, McClain CJ. Zinc deficiency alters barrier function of cultured porcine endothelial cells. *J. Nutr.* 122: 1242 -1247., 1992.
138. Tuckerman MM, Turco SJ. The Minerals. In: Human Nutrition, Tuckerman MM, Turco SJ. (eds.), Lea and Febiger, Philadelphia. 134 -156., 1993.
139. Spencer H, Osis D, Kramer L, and Norris C. Intake, Excretion, Retention of Zinc in Man. In Prasad AS (ed): Trace Elements in Human Health and Disease. New York Academic Pres. Vol 1: 345 -359., 1996.
140. Karadağ A. Astımlı Çocuklarda Serum Çinko Düzeyleri. Uzmanlık tezi. İstanbul. 2006.
141. Aras NK. Buğday ve ürünlerinde çinko ve aralarındaki ilişki. Birinci ulusal çinko kongresi bildiri kitabı. Kemal Matbaası. Adana 61-64 s., 1998.
142. Fraker PJ, King LE. Reprogramming of the immune system during zinc deficiency. *Annu Rev Nutr.* 24:277-98., 2004.
143. Gleeson M, Nieman DC, Pedersen BK. Exercise, nutrition and immune function. *J Sports Sci.* Jan;22(1):115-25., 2004.
144. Kılıç SŞ., Çinko ve İmmün Sistem. *Güncel Pediatri Dergisi.* 3(3):Özel Sayı 1. 123s., 2005.

145. Schwartz J, Weiss ST. Dietary factors and their relation to respiratory symptoms. The Second National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Epidemiol.* 132:67-76., 1990.
146. Soutar A, Seaton A, Brown K. Bronchial reactivity and dietary anti-oxidants. *Thorax.* 52:166-70., 1997.
147. Laitinen L.A, Heino M, Kava AT and Haahtela T. Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 131 :599-606., 1985.
148. Benayoun L., S. Letuve, A. Druilhe, J. Boczkowski, M.C. Dombret, P. Mechighel, J. Megret, G. Leseche, M. Aubier and M. Pretolani. Regulation of peroxisome proliferators-activated receptor gamma expression in human asthmatic airways: relationship with proliferation, apoptosis and airway remodeling. *Am.J Respir Crit Care Med.* 164: 1487-1494., 2001.
149. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med.* 169:626–632., 2009.
150. 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.* 85:788–795., 2007.
151. Ginde AA, Sutherland RE. Vitamin D in asthma: Panacea or true promise? *J Allergy Clin Immunol.* 126(1):59-60., 2010.
152. Searing DA, Leung DYM. Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am.* 30:397-409., 2010.

153. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S. ve ark. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr.* 85:853–859., 2007.
154. Bozzetto S, Carraro S, Giordano G., Boner A, Baraldi E. Asthma, allergy and respiratory infections: the vitamin D hypothesis. *Allergy.* 67: 10–17., 2012.
155. 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.* 62:68-77., 2008.
156. Abuzeid WM, Akbar NA, Zacharek MA. Vitamin D and chronic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* Feb;12(1):13-7., 2012.
157. Weiss ST, Litonjua AA. Childhood asthma is a fat-soluble vitamin deficiency disease. *Clin Exp Allergy.* 38:385–387., 2008.
158. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and association of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES III. 2001–2004. *Pediatrics.* 124:362–370., 2009.
159. 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.* 91:1255–1260., 2010.
160. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25 dyhydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the third national and nutrition examination survey. *Arch Intern Med.* 169:384-390., 2009.

161. Majak 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*. 127:1294–1296., 2011.
162. Brehm JM, Celedón JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E, Laskey D, Sylvia JS, Hollis BW, Weiss ST, Litonjua AA. Serum Vitamin D Levels and Markers of Severity of Childhood Asthma in Costa Rica. *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine* 179:765-771. 2009.
163. Hyppönen E, Berry DJ, Wjst M, Power C. Serum 25-hydroxyvitamin D and IgE- a significant but nonlinear relationship. *Allergy*. 63:613-20., 2009.
164. 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*. 116:146-55., 2006.
165. Searing DA, Leung DYM. Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am*. 30:397-409., 2010.
166. 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*. 39:875–882., 2009.
167. Chinellato I, Piazza M, Sandri M, Peroni D, Piacentini G, Boner AL. Vitamin D serum levels and markers of asthma control in Italian children. *J Pediatr* 158:437–441., 2011.
168. 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* (81):699-704., 2010.

169. Alyasin S, Momen T, Kashef S, Alipour A, Amin R. The relationship between serum 25 hydroxy vitamin D levels and asthma in children. *Allergy Asthma Immunol Res.* Oct;3(4):251-5. 2011.
170. Hodge L, Salome CM, Hughes JM, D Liu-Brennan, J Rimmer, M Allman, D Pang, C Armour and A J Woolcock, Effects of dietary intake of omega-3 and omega-6 fatty acids on severity of asthma in children. *Eur Respir J.* 11:361-365., 1998.
171. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edminton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab;* 67: 373-378., 1988.
172. Gültekin A, Özalp İ, Hasanoğlu A, Ünal A. Serum 25-hydroxycholecalciferol levels in children and adolescents. *The Turkish Journal of Pediatrics.* 29:155-162. 1987.
173. Jackson DJ, Gangnon RF, Ewans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, Printz MC, Lee WM, Shult PA, Reisdorf E, Carlson-Dakes KT, Salazar LP, DaSilva DF, Tisler CJ, Gern JE, Lemanske RF Jr. Wheezing rinovirus illnesses in early life predict asthma development in high risk children. *Am J Respir Crit Care Med.* 178:667-72., 2008.
174. Taneli B, Kültürsay N, Başer A, Hakerlerler H. Zinc, Copper and iron alterations in children with rickets. Yüregir GT, Donma O, Kayrın L. ed *Trace elements in health and Disease.* Çukurova Üniv. Med. Fac. Publ. Comp. Adana Turkey 189-98., 1991.
175. Yılmaz EA, Ozmen S, Bostanci İ, Mısırlıoğlu DE, Ertan U. Erythrocyte Zinc Levels in Children With Bronchial Asthma. *Pediatric Pulmonology* 46:1189–1193., 2011.