

T.C
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**AKUT HİŞİLTİLİ ÇOCUKLARDA
VİTAMİN D ve PARATHORMON DÜZEYLERİNDE OLUŞAN
DEĞİŞİKLİKLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Habibe ŞEN

RİZE-2017

T.C
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**AKUT HİŞİLTİLİ ÇOCUKLARDA
VİTAMİN D ve PARATHORMON DÜZEYLERİNDE OLUŞAN
DEĞİŞİKLİKLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Habibe ŞEN

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Tuğba CALAPOĞLU

RİZE - 2017

TEŞEKKÜR

“İlim, Çin’de olsa da onu alın.” buyruğu ilhamım oldu. Çin’e gidemedim belki ama yaşımı ve çocuklarımı bahane ederek uzmanlık eğitiminden geri kalmadım. Asistanlık süreci ile ilgili çokça duyduğum şeyleri yaşayarak gördüm. Askerlik yapmayan bir bayanın, askerliğin erkekler için ne demek olduğunu anlaması ne kadar zor ise asistanlık sürecini yaşamadan uzmanlık eğitimini de anlamak o derece zor imiş!...

Yunus Emre der ki;

*Çiçeklerle hoş geçin, balı İNCİTME gönül.
Bir küçük meyve için dalı İNCİTME gönül.*

*Mevla verince azma, geri alınca kızma,
Tüten ocağı bozma, külü İNCİTME gönül.*

*Dokunur gayretine, karışma hikmetine,
Sahibi hürmetine, kulu İNCİTME gönül.*

*Sevmekten geri kalma, yapan ol yıkan olma,
Sevene diken olma, Gülü İNCİTME gönül.*

Bu güzel beyitleri hatırlatarak herkes için “birkaç kelam” olsun istedim. Şartlar ve sıfatlar ne olursa olsun sevgiyle kalın...

Bir harf öğrenmemde emeği geçen herkese,

Dostluk, muhabbet ve selamını esirgemeyen tüm çalışma arkadaşlarıma,

Üzerimde en çok emeği olan rahmetli babam Yılmaz DEMİR’e,

Çocukluğumdan beri ihtiyaç duyduğum her anda desteğini esirgemeyen anneme,

Her anımda olduğu gibi asistanlığım süresince de beni yalnız bırakmayan eşime,

Hayatıma anlam katan yavrularım; Utku Faruk, Eymen ve Zehra’ma,

Çok ama çok teşekkür ediyorum....

Herkese sağlık ve huzur diliyorum...

DR. HABİBE ŞEN

İÇİNDEKİLER:

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR.....	IV
TABLolar.....	V
ŞEKİLLER.....	VI
ÖZET (TÜRKÇE).....	VII
ÖZET (İNGİLİZCE).....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. HIŞILTILI ÇOCUK.....	3
2.1.1. Hışiltı İçin Risk Faktörleri.....	5
2.1.1.1. Viral Enfeksiyonlar.....	5
2.1.1.2. Yetersiz Anne Sütü.....	5
2.1.1.3. Atopi Öyküsü.....	6
2.1.1.4. İnhaler Ajanlar.....	6
2.1.1.5. Pasif Sigara İçiciliği.....	7
2.1.1.6. Diğer Risk Faktörleri.....	7
2.1.2. Hışiltı Fenotipleri.....	8
2.1.2.1. Geçici erken hışiltı.....	8
2.1.2.2. Non-atopik persistan hışiltı.....	8
2.1.2.3. IgE ilişkili hışiltı.....	9
2.1.3. Viral Enfeksiyonlar ve Astım.....	10
2.1.4. Sitokin Disregölasyonu ve Allerji.....	10
2.1.5. Umblikal Kord Kanı IgE Düzeyi.....	11
2.1.6. Allejenlerle Temas.....	12
2.2. D VİTAMİNİ.....	13
2.2.1. D Vitamini Kaynağı Ve Sentezi.....	13
2.2.2. D Vitamininin Etki Mekanizması.....	14
2.2.3. D Vitamini Metabolizması.....	15
2.2.4. D Vitamini Gereksinimi.....	17
2.2.5. D Vitamininin Etkileri.....	17

2.2.5.1. İskelet Sistemine Etkileri.....	17
2.2.5.2. İskelet Sistemi Dışı Etkileri.....	19
2.2.5.3. Bağışıklık Sisteminin Düzenlenmesine Etkileri.....	20
2.2.5.4. D vitamini ve Allerji.....	23
2.2.5.5. Enfeksiyon Hastalıklarına Olan Etkileri.....	24
2.2.5.6. Solunum Sistemine Etkileri.....	25
2.2.6. Anne Sütü ve D Vitamini.....	25
2.2.7. D vitamini düzeyi.....	26
2.3. PARATHORMON.....	27
2.3.1. Yapısı ve Biyosentezi.....	27
2.3.2. Patofizyolojisi.....	28
2.3.3. Biyolojik Etkileri.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. Hasta Seçimi.....	30
3.1.1. Hastaların Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri.....	31
3.1.2. Kontrol Grubu Dahil Edilme Kriterleri.....	31
3.2. Çalışma Takvimi.....	31
3.3. Laboratuvar Analizleri.....	33
3.4. Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analiz.....	33
4. BULGULAR.....	34
4.1. Demografik Bulgular.....	34
4.2. Tam Kan Sayımı Bulguları.....	35
4.3. Biyokimyasal Bulgular.....	38
4.4. PTH ve D vitamini Bulguları.....	39
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇLAR.....	45
7. KAYNAKLAR.....	46

KISALTMALAR

HG	Üçüncü wheeze atağı ile gelen hasta grubu
KG	Sağlam çocuk. Kontrol grubu
1,25(OH) ₂ D ₃	Kalsitriol
AAP	Amerikan Pediatri Akademisi
ALP	Alkaleen fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
MCV	Mean Corpuscular Volüm
MPV	Mean Platelet Volüm
CRP	C-Reaktif Protein
ASYE	Alt solunum yolu enfeksiyonu
cAMP	Siklik adenzin monofosfat
D2	Ergokalsiferol
D3	Kolekalsiferol
DBP	D vitamini bağlayıcı protein
DM	Diyabetes mellitus
FEV	Zorlu ekspiratuar hacim
FVC	Zorlu vital kapasite
FGF	Fibroblast growth faktör
hCAP	Human cathelisidin antimicrobial peptid
IFN- γ	İnterferon gama
IL	İnterlökin
MS	Multipl skleroz
NK	Doğal öldürücü hücre (Natural Killer)
PTH	Parathormon
RA	Romatoid artrit
RSV	Respiratuar sinsityal virüs
Th	T helper
TLR	Toll-like reseptör
TNF- α	Tümör nekroz faktör-alfa
UVB	Ultraviyole B
DVR	D vitamini reseptörü
Vit-D	D vitamini

TABLULAR

Tablo 1. Çocukluk çağında kronik veya rekürren hışıltı ayırıcı tanısı.....	4
Tablo 2. Serum 25(OH)D vitamini düzeyleri.....	27
Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarındaki çocukların demografik özellikleri.....	34
Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarındaki tam kan sayımı değerleri.....	35
Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarındaki biyokimya değerleri.....	38
Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarındaki PTH ve D vitamini değerleri.....	39

ŞEKİLLER

Şekil 1. Hışıltı fenotipleri.....	8
Şekil 2. D vitamini fonksiyonları.....	18
Şekil 3. D vitamininin doğal ve kazanılmış immünite üzerine etkileri.....	23
Şekil 4. Çalışma akış diyagramı.....	32
Şekil 5. Gruplar arasındaki yüzde eozinofil (%) düzeyleri.....	36
Şekil 6. Gruplar arasındaki yüzde nötrofil (%) düzeyleri.....	36
Şekil 7. Gruplar arasındaki nötrofil düzeyleri.....	37
Şekil 8. Gruplar arasındaki platelet düzeyleri.....	37
Şekil 9. Gruplar arasındaki kalsiyum düzeyleri.....	39
Şekil 10. Gruplar arasındaki D vitamini düzeyleri.....	40
Şekil 11. Gruplar arasındaki PTH düzeyleri.....	40

ÖZET

AKUT HIŞILTILI ÇOCUKLARDA VİTAMİN D ve PARATHORMON DÜZEYLERİNDE OLUŞAN DEĞİŞİKLİKLER

Amaç: Hışiltı, daha çok küçük yaşlarda görülür. Bronkospazm, mukozal ödem ve aşırı sekresyon sonucu oluşan obstrüksiyon ile ortaya çıkan ve ekspiryum boyunca devam eden müzikal bir sestir. Süt çocukluğu döneminde hışiltı atağı geçiren ve tanı konulmadığı için tedavi edilmemiş çocuklarda atakların tekrar etme eğilimi olduğu bildirilmektedir. Bu çağlarda kullanılan prediktif testler ve göstergeler yeterli olmadığı için kalıcı veya geçici hışiltı ayırımı yapmak önemli bir sorun olmaktadır. Bronşiolit öyküsü olan çocuklarda hışiltı ve astımın ortaya çıktığı epidemiyolojik olarak kanıtlanmıştır. Yine D vitamini düzeyi düşük olan hastalarda üst solunum yolu enfeksiyonları daha siktir ve bu ilişki astımlılarda daha belirgindir. Bu çalışmada kalsiyum, D vitamini ve parathormon metabolizmalarının birlikteliğinden yola çıkılarak, akut hışiltı atağı esnasındaki laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon değerlendirilmeye çalışılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalına başvuran 100 hasta alındı. Çalışma grubu, üçüncü hışiltılı solunum atağı şikayeti ile başvuran 6 ay-2 yaş arası 50 hastadan oluşturuldu. Kontrol grubu, aynı klinikte takibi yapılan herhangi bir sağlık sorunu bulunmayan ve yaş grubu benzer olan 50 çocuktan oluşturuldu. İki grupta da çalışma öncesinde serum D vitamini, parathormon, tam kan sayımı ve biyokimyasal laboratuvar parametreler için kan örnekleri alındı.

Bulgular: Çalışmamızda kontrol ve hasta gruplarında hem D vitamini, hem de parathormon değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Tam kan sayımı bakımından grupların platelet sayısı ($p=0.0069$), yüzde eozinofil ($p=0.0453$), nötrofil

sayısı ($p=0.0099$) ve yüzde n6trotofil ($p=0.0008$) karşılaştırılmaları arasında anlamlı farklılıklar bulundu. Biyokimya parametrelerinde sadece kalsiyum açısından anlamlı fark bulundu ($p=0.0001$).

Sonuç: üncü hışıltı atağı ile kliniğe başvuran hastalarda bazı laboratuvar değerleri istatistiksel olarak anlam taşısında, sonuç klinik tabloyu ağırlaştırma bakımından önemli olmayabilir. Kişisel, evresel ve mevsimsel özelliklerden dolayı tam bir sınıflandırma ve net sonuçların alınması oldukça zordur. Bu nedenle daha dar zamanlı ve daha geniş katılımlı çalışmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Wheeze infant, D vitamini, parathormon, hışıltı, laboratuvar parametreleri

SUMMARY

CHANGES IN D VITAMINI AND PARATHORMONE LEVELS IN CHILDREN WITH ACUTE WHEEZE

Purpose: Wheze commonly occurs in small children . It is a musical sound, occurring due to bronchospasm, mucosal edema, and increased secretions; and continues throughout the expirium. Wheeze is reported to recur in infants with wheeze attacks and in children, who had not been treated due to lack of definitive diagnosis. Since the predictive tests and symptoms at this age group are not specific, it is difficult to discriminate a wheeze attack as temporary or permanent. Epidemiologic studies showed that children with a history of bronchiolitis develop wheeze and asthma. Children with low D vitamini levels tend to have more frequent upper airway tract infections and this relationship is more pronounced in asthmatics. This study aims to evaluate the correlation between metabolically linked laboratory parameters like calcium, D vitamini, and parathormone obtained during acute wheeze exacerbation.

Material and methods: A total of 100 patients who presented to Recep Tayyip Erdogan University, School of Medicine, Department of Pediatrics were included in this study. Study group consisted of 50 patients of ages 6 months-2 years, who presented with third wheeze attack. Control group consisted of 50 healthy children with no history of disease, at similar ages. Pre-study plasma D vitamini, parathormone, total blood count, and biochemical parameters were obtained from both groups.

Results: This study found no difference in plasma D vitamini, or parathormone levels between groups. Total blood count revealed differences in platelet count ($p=0.007$), percentage of eosinophils ($p=0.0453$), neutrophil count ($p=0.0099$), and percentage of neutrophils ($p=0.0008$). Biochemical parameters were similar except plasma level of calcium ($p=0.0001$).

Conclusion: Although some laboratory values may differ in patients presenting with 3 wheeze attacks, this may not adversely affect the clinical presentation. Concerning personal, environmental, and seasonal differences, it is highly difficult to obtain a solid classification and clinical results. Therefore we propose that studies with shorter follow-up periods and more patients are needed.

Key words: Wheeze infant, D vitamini, parathormone, wheeze, laboratory values



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Bronş duvarlarının inflamasyon, bronkospazm ve mukozal ödem nedeniyle daralmasından sonra havanın bronş duvarlarında yaptığı türbülans sonucu yüksek frekanslı, müzikal vasıfta oluşan ıslık sesine ‘Wheezing’ (hışıltı) denmektedir (1). Oluşan hışıltı sesine ekspiryum uzunluğu da eşlik etmektedir. Bu semptom solunum yollarındaki kısmi obstrüksiyonun en önemli klinik göstergesidir. Süt çocukluğu çağında en sık olmakla beraber her yaşta görülebilmektedir. ‘Wheezy infant’ veya ‘hışıltılı çocuk’, hayatın ilk iki yılında hışıltı ile birlikte (ilk atak 1 yaş öncesi olmak üzere) en az üç alt solunum yolu hastalığının ortaya çıkması olarak tanımlanabilir (2). Astım, allerji, gastroözefageal reflü ve enfeksiyonlar en sık nedenlerdir (3).

D vitamini’nin immün sistemin düzenlenmesinde, akciğer gelişiminde ve astımın tedavisinde faydalı etkileri olduğu gösterilmiştir (4). D vitamini yetersizliği ile astım ve hışıltılı solunumun atak sıklığında artış olabilmekte ve tedavide daha fazla ilaca ihtiyaç doğduğu belirtilmektedir (4). Çocukları viral enfeksiyonlara karşı koruduğu ve astım alevlenmelerini de azalttığı belirtilmiştir (4). Gebelik döneminde D vitamini kullanımının bebeklerin akciğer olgunlaşmasını hızlandırdığı, ileri yaşlarda tekrarlayan hışıltı ve astım ataklarının gelişmesini engelleyici yönde katkısı olduğu görülmüştür (11).

Astımlı çocuklara sahip aileler, sık atak öyküsü ya da kontrolsüz astım gibi farklı nedenlerle de olsa çocuklarını ev dışı temaslara engel olmak için daha uzun sürelerde evde tutarlar (5). Böylece kapalı ortamda daha uzun süre kalan çocuklar D vitamini sentezi için en önemli kaynak olan güneş ışınlarına daha az maruz kalırlar. Güneşle temasın azalması da D vitamini sentezi yetersizliğine neden olacaktır (6). Böylece D vitamini ve astım arasında kliniği başlatma sırası nedeniyle bir belirsizlik ortaya çıkmaktadır.

Bizim çalışmamızda hışıltı şikayeti nedeniyle başvuran süt çocuklarında D vitamini

düzeyi bakılması ve D vitamini düzeyi ile parathormon (PTH) ve diğer laboratuvar değerleri arasındaki korelasyonun araştırılması planlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hışılıtlı Çocuk

Wheezing (Hışılıtlı), alt solunum yollarının obstrüksiyonu ile gelişen, daha çok ekspiratuar bazen bifazik duyulan ve ekspiryum boyunca devam eden müzikal bir sestir (1). Küçük yaşlarda daha sıklıkla olmak üzere, her yaşta görülebilmektedir (1). Çocukların küçük olan hava yollarında bronkospazm, mukozal ödem ve aşırı sekresyon birikimi ile daha fazla obstrüksiyon riski vardır. Bu obstrüksiyon riski yaş ilerledikçe bariz şekilde azalmaktadır (1). Çocukların yaklaşık %30'u ilk 3 yıllarında bir veya daha çok kez hışılıtlı solunum atağı geçirmektedir (7).

Süt çocukluğu döneminde hışılıtlı atağı geçiren ve spesifik tanı almamış çocukların % 40'ında bu atakların tekrar etme eğiliminde olduğu bildirilmiştir (8). Süt çocukluğu döneminde ortaya çıkan hışılıtlı ataklarının tekrarlama riski ve ileri yaşlarda astım gelişme olasılığı arasındaki ilişki henüz ortaya konulamamıştır (9). Fakat bu dönemde hışılıtlı atağı geçiren ve spesifik tanısı olmayan çocukların % 40'ında ataklar tekrar etme eğilimindedir (8). Süt çocukluğu ve erken çocukluk çağında kullanılan prediktif testler ve göstergeler yeterli olmadığı için geçici veya kalıcı hışılıtlı arasındaki ayırım önemli bir sorun olmaktadır (9).

Hayatın ilk iki yılında hışılıtlı ile (ilk atak 1 yaş öncesi olmalı) birlikte en az üç alt solunum yolu hastalığının görülmesi wheezy infant (hışılıtlı çocuk) olarak tanımlanabilir (2). Çocukluk çağındaki reaktif hava yolu hastalığı, gastroözefageal reflü, infantil astım veya viral bronşiolit, tekrarlayan veya devam eden hışılıtlı solunumla ilişkilidir (3). Erken çocukluk döneminde hışılıtlı ortaya çıkan çocukların % 15'inde bu durum genetik veya virüs ilişkili olarak 6 yaşına kadar sürer (4). Ayırıcı tanı tablo 1'de gösterilmiştir (8).

Reaktif havayolu hastalığı	Aspirasyon
İnfanıl astım	Yabancı cisim
Egzersizindüklediği astım	GÖR
Enfeksiyonla ilişkili hava yolu reaktivitesi	Akalazyaya
Hipersensitivite reaksiyonu	Trakeoözefajiyal fistül
Allerjik bronkopulmoner aspergillozis	Bronşiyal sekresyon artışı
Konjestif kalp yetmezliği	Bronşektazi
Mitral stenoz	Bronşit
Sol ventrikül yetmezliği	İmmotil silia sendromu
Dinamik havayolu kollapsı	İmmün yetmezlikler (özellikle IgA)
Bronkomalazi	Vaskülit (Churg-Strauss sendromu vb)
Trakeomalazi	Lenfanjektazi
Vokal kord disfonksiyonu	Alfa-1 antitripsin eksikliği
Havayolu basısı	Hava yolunun içten lezyonları
Vasküler ring	Endobronşiyal tümör
Pulmoner arter dilatasyonu	Endobronşiyal granülasyon dokusu
Bronşiyal, pulmoner kist	Bronşiyal, trakeal stenoz
Lenf nodu (tüberküloz vb)	Bronşiolitis obliterans
Tümör (timoma, karsinoid tümör vb)	Bronkopulmoner displazi sekeli

Tablo 1: Çocukluk Çağında Kronik veya Rekürren Hışıltı Ayırıcı Tanısı

2.1.1. Hışılı için Risk Faktörleri

2.1.1.1. Viral Enfeksiyonlar

Üç yaş öncesi hışılı atağı en sık viral enfeksiyonlardan kaynaklanmaktadır. Bazı çalışmalarda akut ekspiratuar hışılı nedeniyle hastaneye yatan hastaların %88'inde viral ajan saptanmıştır (11). Birçok çalışmada hayatın erken döneminde Respiratuar sinsityal virüs (RSV) enfeksiyonu geçiren infantlarda tekrarlayan hışılı ataklarının görülebildiği ve astıma ilerleme riskinin arttığı belirtilmektedir (12). En sık viral etkenler RSV, parainfluenza ve adeno virüstür. Nadiren mycoplasma, klamidya ve influenza virüs hışılı ataklarına neden olabilmektedir. Bronşiyolit öyküsü olan çocuklarda, hışılı ve astımın daha yüksek oranda ortaya çıktığı epidemiyolojik çalışmalarda belirtilmiş, buna karşın aile öyküsü veya atopi ile bu durumun açıklanamadığı görülmüştür (13).

Erken çocukluk döneminde geçirilen RSV ile alt solunum yolu enfeksiyonlarında (ASYE) en sık karşılaşılan komplikasyon tekrarlayan hışılı ataklarıdır (14). Antijenik olan virüsler antikor cevabını başlatabildiğinden, solunum yolu virüslerinin immunglobulin E (IgE) antikorunu yapımını stimüle etmesi beklenen bir olaydır. Welliver ve arkadaşları RSV enfeksiyonu olan 79 çocuktan aldıkları nazal sekresyonlardaki IgE miktarlarını; hışılıyla birlikte pnömoni ve bronşiyolit kliniğine sahip çocuklarda daha yüksek bulmuşlardır (15). Virüs spesifik IgE antikorunun yüksekliği ile klinik patern ve hava yolu hastalığı arasında kuvvetli bir ilişki bulunmuştur (15).

2.1.1.2. Yetersiz Anne Sütü

Anne sütü besleyici olmasının yanısıra psikososyal yararları da ortaya konmuş ve süt çocuklarında çok sayıda hastalık gibi allerjik hastalıkları da önleyebileceği ileri sürülmüştür. Anne sütü viral enfeksiyonlara karşı pasif bir immünite sağlayarak hışılı solunum sıklığını azaltmaktadır (9). Birçok çalışmada anne sütü alan bebeklerde hışılı

solunum ataklarının daha az görüldüğü belirtilmiştir. Anne sütüyle beslenen bebeklerde erken antijenik duyarlanma ve besin allerjisine sekonder hışıltı gelişme riski daha düşük bulunmuştur.

Dünya Sağlık Örgütü, allerjiden korunmak için 4-6 ay süre ile anne sütü verilmesini önermektedir (16). Anne sütünün gastrointestinal ve respiratuar sistem enfeksiyonlarına karşı koruyucu olduğuna dair çok sayıda yayın mevcuttur. Anne sütüyle beslenme, infantı patojen mikroorganizmalara karşı korurken, içerdiği biyoaktif maddeler ile de infantın immün sisteminin gelişimine katkıda bulunur (17). Bu nedenle anne sütü alan bebeklerde aşıların etkinliğinin artması immün sistem modülasyonunun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (17). Yine kolostrumun 24 saat, matür sütün ise 6 saat süreyle steril kalması, anne sütünün antiinfektif özelliklere sahip olmasının kanıtlarıdır (17).

2.1.1.3. Atopi Öyküsü

Ailesinde atopi öyküsü olan çocuklarda hışıltılı solunum görülme oranı yüksektir. Üç yaşına kadar iki veya daha fazla hışıltı geçiren çocuklarda yedi yaşına gelene dek astım gelişme riskinin ailede atopi öyküsü yoksa 4 kat, varsa 12 kat arttığı gösterilmiştir (18). Kendisi atopik olan çocuklarda (egzema, allerjik rinit vs.) hışıltı gelişme olasılığı da belirgin olarak artmaktadır. Viral enfeksiyonların görüldüğü süreler içinde spesifik IgE oluşan çocuklarda hışıltı atağının tekrarlama ihtimalinin daha fazla olduğu belirtilmiştir (19).

2.1.1.4. İnhaler Allerjenler

Ev tozu akarları ve polenler gibi inhale edilen allerjenlere süt çocukluğu döneminde yoğun temas atopik duyarlanma ve astım için risk faktörüdür (20). Ev içi allerjenlere uzun süre maruz kalınması ile astım gelişimi arasındaki ilişki gösterilmiştir fakat allerjenlerle karşılaşmanın kritik zamanlaması tam olarak bilinmemektedir (21). Şehir yaşamında, kırsal yaşama göre atopi, astım ve hışıltı gelişme riskinin artabileceği belirtilmektedir (22).

2.1.1.5. Pasif Sigara içiciliği

Sigara içen ailelerin çocuklarında hışıltı ve alt solunum yolu hastalığı riski artmaktadır. Hışıltılı çocuklarda pasif sigara içiciliğinin sağlam çocuklara oranla daha fazla olduğu belirtilmektedir (23). Nikotin metaboliti olan kotin sigaraya maruz kalan annelerde plasental doku, amniyotik sıvı ve fetal serumda ilk trimesterden itibaren tespit edilmiştir (24). Gebelikte sigara kullanımı; fetal distres, düşük doğum ağırlığı ve akciğerde elastin azalmasıyla seyretmektedir. Gebeliğin 2. trimesterinde sigara içimi bebeğin ilk iki yaşında rekürren hışıltı riskini artırmaktadır (25).

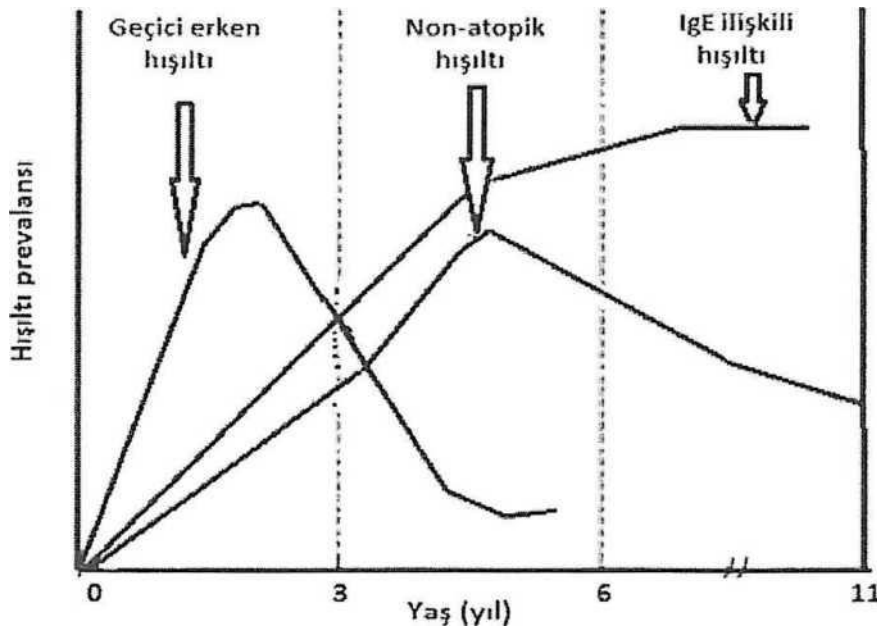
2.1.1.6. Diğer Risk Faktörleri

Hışıltı semptomunun adolesan döneme kadar erkek çocuklarda daha sık olduğu gösterilmiştir (26). Akciğer gelişim bozukluğu ve bronş hiperreaktivitesi olan prematürel ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde hışıltılı solunumun daha sık olabileceği düşünülmektedir (27). Bunun gibi mekanik ventilatör tedavisi alan ve bronkopulmoner displazi gelişen hastalarda da hışıltılı solunum riski artmaktadır (9).

Hışıltılı solunum ayrıca kardeş teması ve kreşe gitme gibi nedenlerle ortaya çıkan enfeksiyon tablolarıyla da artmaktadır (28). Kreşe giden veya kardeş teması olan çocuklarda viral enfeksiyonların hışıltılı solunuma neden olma ihtimali artmıştır. Bu duruma çocukların daha fazla sayıda virüse maruz kalmasının sebep olabileceği düşünülmektedir (29). İnfantil dönemde üst solunum yolu enfeksiyonuna sıkça yakalanan çocuklarda ileri yaşlarda astım ve allerji gelişme riski daha azdır. Çünkü viral enfeksiyonlarla T helper 1 (Th1) yönünde stimülasyon ve interferon-gama (IFN- γ) cevabında değişiklik olduğu düşünülmektedir (29). Çocukluk çağında evcil hayvan sahibi olanlarda atopik astım ve aeroallerjen hassasiyeti riskinin azaldığı, fakat özellikle köpek ve tavşan sahibi olanlarda non-atopik astım riskinin artırdığı görülmüştür (30).

2.1.1. Hışılı Fenotipleri

Hışılının görüldüğü yaşa, çocuktaki atopik zemine, solunum fonksiyonlarındaki değişime ve hastanın taşıdığı risk faktörlerine göre 3 farklı hışılı fenotipi belirlenmiştir. Bunlar geçici erken hışılı, non-atopik persistan hışılı, IgE ilişkili hışılı (atopik hışılı / astım)'dır (Şekil 1) (32).



Şekil 1: Hışılı fenotipleri (3).

2.1.2.1. Geçici erken hışılı: 0-3 yaş arasında hışılıları olur ve 3 yaşından sonra hışılı atakları kaybolur (Şekil 1). Ailede astım veya atopi öyküsü yoktur. Doğumda solunum fonksiyonları sağlıklı bebeklere göre daha düşüktür (31). Şikayetler yaş ile düzelse de solunum fonksiyonları açısından emsallerini yakalayamazlar (32).

2.1.2.2. Non-atopik persistan hışılı: İlk 3 yaşta gelişen hışılı 6 yaşından sonra da devam eder, çocukların çoğu ilerde astım tanısı alırlar (Şekil 1). Hışılı atakları viral ASYE'ları ile ilişkili bulunmuştur. Doğumda solunum fonksiyonları normal olan çocuklarda

rinovirüs ve rinosinsityal virus (RSV) gibi etkenlerle oluşan ASYE'ları sonucu akciğer fonksiyonlarındaki bozulma vardır (32,33).

2.1.2.3. IgE ilişkili hışıltı: İlk 3 yaşta hışıltılı solunum yoktur, 3-6 yaş arasında başlar (Şekil 1). Hem virüsler hem de çocuğa ait faktörler ön plandadır. Virüslere ait faktörler spesifik IgE oluşumu (örneğin RSV ve parainfluenza virusa karşı), viral peptidlere karşı oluşan sitokin cevabının tipi ve virüsün cinsidir (34). Çocuğa ait faktörler ise; doğumdaki düşük akciğer kapasitesi, persistan hışıltıda pasif sigara içiciliği, annede astım öyküsü ve 9-12 aylarda saptanan serum IgE yüksekliğidir (35). Altı yaşta allerjik sensitizasyon prevelansı persistanda ve IgE ilişkili hışıltıda artarken, 9. ayda serum IgE yüksekliği sadece persistan hışıltı solunum grubunda artmaktadır (36).

Atopi mevcudiyetine göre de hışıltı fenotipleri sınıflandırılmaktadır: (37)

1. Nonatopik wheezing: Tüm yaşlarda atopi görülmez.

2. Erken çocukluk çağı atopik wheezing: 4 yaş öncesi atopi var olup, 10 yaş ve sonrasında atopi kaybolmaktadır.

3. Geç çocukluk çağı atopik wheezing: 10 yaşta atopi görülmektedir.

4. Kronik çocukluk çağı atopik wheezing: 4 ve 10 yaşta da atopi vardır. 10 yaşında hışıltısı olan çocukların neredeyse yarısının atopik olduğu belirtilmektedir (38).

Kurukulaaratchy ve ark. çalışmasında hışıltılı çocukların %57,6'sının nonatopik, %25,6'sının kronik çocukluk çağı atopik, %13,2'sinin geç çocukluk çağı atopik ve %3,5'unun erken çocukluk çağı atopik hışıltılı olduğunu saptamışlardır (39). Hışıltı atak sıklığı en az nonatopik olanlarda en çok kronik çocukluk çağı atopik hışıltılı olanlarda görülmüştür. Kronik çocukluk çağı atopik hışıltılı olanlarda astım tanısı oranı daha fazladır, hastalık daha şiddetlidir ve tedavi ihtiyaçları daha fazladır. Onuncu yaşta bronşiyal hiperreaktivitenin en sık görüldüğü gruptur (39).

Erken çocukluk çağı atopik hışıltıda anne sütü koruyucu etkilidir. Bu grupta zayıf bir genetik predispozisyon vardır (39). Nonatopik hışıltıda ise; tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, infantil dönemde rekürren nazal semptomlar, ilk 4 yaş içerisinde sigara maruziyeti ve annenin astımlı olması risk faktörleridir.

Kronik çocukluk çağı atopik hışıltıda; erkek cinsiyet, infant döneminde rekürren akciğer enfeksiyonları, dermatit, dört yaşa kadar sigara maruziyeti ve allerjik aile öyküsü risk faktörleridir. Geç çocukluk çağı atopik hışıltıda; infantil dönemde rekürren akciğer enfeksiyonları, annede astım, ailede ürtiker öyküsü ve evcil hayvanlarla maruziyet risk faktörleri olmaktadır (39).

Persistan hışıltı ve astım oluşumunda atopi ve alt solunum yolu enfeksiyonları başlıca iki faktördür. Atopik durum nedeniyle viral enfeksiyonlara alt solunum yolunun cevabı etkilenmektedir, viral enfeksiyonlar da allerji gelişiminde etkili olmaktadır (40).

2.1.3. Viral Enfeksiyonlar ve Astım

Akut viral enfeksiyonların, infant ve küçük çocuklarda hışıltılı solunum gelişimi, çocuk ve yetişkinlerde akut astım atağının tetiklenmesi, hava yolu duyarlılığının artmasında, hava akımı, akciğer hacmi ve gaz değişimi anomalilerinin görülebildiği havayolu fizyolojisi anomalilerine neden olabildiği bilinmektedir (40). RSV gibi bazı viral enfeksiyonlar yaşamın ilk on yılında astım başlangıcına katkı sağlamaktadır (41).

2.1.4. Sitokin Disregülasyonu ve Allerji

Wheezing ve astım gelişiminde sitokin disregülasyonu üzerine de yoğun çalışmalar olmaktadır. Astım gibi bazı atopik hastalıklarda T-helper1/ T-helper2 (Th1/Th2) inbalansı hastalığın başlangıcında etkili bulunmuştur (42). Doğumda plasental kaynaklı Th2 trofik faktörler ve kord kanı sitokin profili yenidoğan mononükleer hücre yanıtının Th2 yönüne kayması ve IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 salgılanmasına neden olur. Bu rölatif Th1/Th2 inbalansı

sonucu interferon- γ (IFN- γ) üretimini azalması allerjik hastalık ve astım gelişimine zemin hazırlamaktadır. IFN- γ infantil dönemde respiratuar hastalıkların şiddetinin sınırlanmasında önemli bir rol oynar. IFN- γ fagosite edilen mikroorganizmaların nitrik oksit indüksiyonu yoluyla öldürülmesi için makrofaj stimülasyonunda, NK hücreleri ve sitotoksik T lenfositlerin antiviral etkinliğinde kritik rol oynar. Bu nedenle eğer IFN- γ üretiminde veya reseptöründe yetersizlik olursa çocuklarda viral enfeksiyonlarla oluşan klinik tablo daha ağır seyretmektedir (43). IFN- γ ve IL-13 üretimini azaldığını, çocuklarda allerjik hastalık veya astım gelişme riskinin yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (44,45). Hayatın ilk dekadında riskli çocukların, nonatopik normal kontrol grubuna göre IFN- γ kapasitesinin azaldığı saptanmıştır (42). Bu sebeple atopik çocukların akciğerlerinde viral solunum yolu enfeksiyonlarına duyarlılık artmıştır (40).

2.1.5. Umbilikal Kord Kanı IgE Düzeyi

Kord kanındaki IgE düzeyi, ileri yaşlarda gelişebilecek allerjik hastalıkların bir göstergesi olabilmektedir (46). IgE aracılı hipersensitivite reaksiyonları çoğu allerjik hastalıkta rol oynar ve atopi de IgE ile ilgili bir duyarlanmadır (46).

Maternal IgE'nin plasental yolla geçişi olmadığından maternal IgE düzeyiyle plasental ve umbilikal kord IgE düzeyleri arasında bir ilişki görülememiştir. Fetüsün 11. gestasyon haftasından itibaren IgE üretme yeteneğinin başladığı ve kord kanı lenfositlerinin IgE içerdiği gösterilmiş ve kord kanındaki IgE düzeyinin fetal orjinli olduğu gösterilmiştir (47).

Çalışmalarla erkek bebeklerin, erken yaz ve erken kış aylarında doğan bebeklerin ve gebelikte anneleri alkol ve kafein alan bebeklerin kord kanında IgE seviyesinin daha yüksek olduğu, ayrıca gestasyonel yaş ve maternal IgE seviyelerinin kord kanı IgE seviyelerini etkilediği gösterilmiştir (48).

Halonen ve arkadaşlarının çalışmasında yüksek kord IgE düzeyi ile erken başlangıçlı

atopik dermatit arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptanmıştır (49). Liu ve arkadaşlarının çalışmasında, maternal atopi ve matenal IgE seviyeleri, yüksek kord IgE seviyesi ve infantil egzema arasında korelasyon gösterilmiştir (50). Farklı bir çalışmada da bir veya iki ebeveyninde atopi olan bebeklerde daha yüksek kord IgE düzeyleri tespit edilmiştir (51).

En az üç ay süreyle sadece anne sütü alan bebeklerde egzema ve hışıltı insidansı belirgin olarak az iken (%12), formül mamaları alan bebeklerde daha fazla (%32) olarak gözlenmiştir (52).

2.1.6. Allerjen Teması

Allerjik hastalıklarda genetik faktörlerle çevresel faktörlerin etkileşimi hastalığın şiddeti ve progresyonunu belirlemektedir. Bu etkileşim hayatın erken dönemlerinde semptomlar görülmeden önce başlamaktadır. Allerjik fenotipe yol açan immün cevap farklılığı doğumda oluşmaktadır (53). Atopi astım gelişimi için majör risk faktörü olduğundan allerjik sensitizasyonun zamanı ve mekanizması önemlidir. Fetal gelişimde çevresel faktörlerle immün cevapta Th2 yoluna bir eğilim oluşmakta ve Th2 cevap paterni sonucunda IL-4 ve IL-10 artmakta, IL-2 ve IFN- γ azalmaktadır (54).

Fötüs, amniyotik sıvıyı yuttuğu ve aspire ettiğinden dolayı IgE ve sitokinlerden zengin amniyotik sıvıyla temas sadece deride değil, gastrointestinal ve respiratuar yollarda da oluşur (55). Böylece yaşamın erken dönemindeki allerjenlerle maruziyet direk allerjik sensitizasyona sebep olabilmektedir.

16-17. gestasyon haftasında amniyosentez sırasında ev tozu akarı olan Dermatophagoidesin pozitif olarak bulunduğu plazma örneği olan annelerin %56'sında amniyotik sıvıda akar antijeni (ortalama konsantrasyonu 1,1 ng/ml) saptanmış. Bu annelerin bebeklerinde ise doğumda kord kanında %63 oranında Dermatophagoides saptanmıştır. Yani 16. gestasyon haftasında ve doğumda fetal çevrede allerjenin varlığı gösterilmiştir.

2.2. D VİTAMİNİ

D vitamini dört halkadan oluşan, bir sterol türevidir. Kemik-mineral metabolizmasında önemli rol alan ve hormon özellikli yağda eriyen bir vitamindir. Birçok dokuda steroid yapıda D vitamini reseptörü (DVR) saptanmıştır (56). D vitamini ve üyeleri siklopentano perhidrofenantren halkasından sentezlenir ve gerçek anlamda steroid olmayan, steroidlere benzer yapıdadır. Çoğunluğu inaktif bileşikler olan otuzdan fazla D vitamini metaboliti bildirmektedir. D vitamini, mayada ve mantarlarda ergosterolden (proD vitamini₂) ultraviole B (UVB) ışık etkisiyle türeyen ergokalsiferol (D vitamini₂) ile hayvanlarda deri altındaki yağ dokuda 7- dehidrokolesterolden (proD vitamini₃) UVB ışık etkisiyle türeyen kolekalsiferolün (D₃ vitamini) ortak adıdır. D₂ ve D₃ vitaminleri büyük ölçüde aynı yolla metabolize olmaktadır ve biyolojik güçleri eşittir. İnsan vücudunda sadece D₃ vitamini sentezlenmektedir (57).

2.2.1. D Vitamini Kaynağı ve Sentezi

D vitamininin iki kaynağı; deriden sentezlenen kolekalsiferol (D₃ vitamini) ve besinlerle alınan ergokalsiferoldür (D₂ vitamini). Diyetle alınan D₂ ve D₃ vitamini proksimal ince bağırsaktan emilir ve kandaki D vitamini bağlayıcı protein (D-binding protein : DBP) ile karaciğere taşınır (58). Deniz ürünleri, yumurta sarısı, süt ve bazı sebzeler D vitamini yönünden zengin olsalar bile hiçbir besin günlük gereksinimi karşılayacak kadar D vitamini içermez (59). Anne sütü 10-60 U/L D vitamini içerir (60). Çocuklarda günlük D vitamini gereksinimini 400 U'dir (61).

İnsan vücudundaki D vitamininin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile sentezlenir. Yani D vitamini sentezinde güneş ışığı ana kaynaktır. D vitamini sentezi yaşanan coğrafi konum, mevsimler, güneş ışınlarının geliş açısı, güneşlenme saati ve süresi, deri pigmentasyonu, hava kirliliği, koruyucu kremler ve giyinme şekli gibi faktörlere bağlıdır (6).

7-dehidrokolesterol (proD vitamini₃) karaciğerde kolesterolden sentez edildikten sonra kan yoluyla derinin malpighi tabakasına gelir ve güneş ışınlarındaki ultraviyole B (290-310 nm dalga boyunda) etkisiyle kolekalsiferole (D₃ vitamini) dönüştürülür (59). 7-dehidrokolesterol ultraviyole B ışınları etkisi ile deride önce preD vitamini'ye daha sonra vücut ısısı ile hızla D vitaminine dönüşür. Bu dalga boyundaki güneş ışınları D vitaminini parçalayıp inaktif ürünlere dönüştürür. Bu yolla güneş ışınlarının D vitamini toksisitesine yol açmama mekanizması açıklanabilir (62).

Annede D vitamini düzeyleri normale, bebeklerin yüzünde bez varken haftada 10 dakikadan az, giyinik olarak 30 dakika kadar güneş ışığına maruz kalmak yeterli olabilmektedir. D vitamini sentezi için uygun zaman aralığı saat 11 ile 15 arasındadır (63). Melanin, doğal bir filtre olarak özellikle D₃ vitaminini sentezlettiren 290-310 nm dalga boyundaki UV ışınlarını absorbe eder. Deri pigmenti olan melanin, proD vitamini₃'le güneş ışığı için yarışır. Bu nedenle cilt rengi koyu olanların aynı miktarda D vitamini sentezi için daha uzun süre güneş ışığına maruz kalmaları gerekmektedir. 320 nm'den düşük olan güneş ışınları pencere camından geçemediği için, dolayısı ile cam arkasından güneşlenmek D vitamini sentezi açısından yarar sağlamayacaktır (64).

2.2.2. D Vitamininin Etki Mekanizması

D vitamini gen ekspresyon çalışmalarında, aktif D vitamininin [1,25(OH)₂D] doğrudan veya dolaylı olarak toplam genomun %0,8-5'ini düzenlediği vurgulanmaktadır. Bu durum aktif D vitamininin hücrel büyümenin düzenlenmesi, DNA onarımı, farklılaşması, apoptozis, membran transportu, hücrel metabolizma, adhezyon ve oksidatif stres gibi birçok olayda görev almasını açıklamaktadır (65). 1,25(OH)₂D iskelet kası, immün sistem ve sinir büyüme faktörü gibi proteinlerin aktifleşmesinde ve hücre farklılaşmasında düzenleyici role sahiptir. Merkezi sinir sisteminde nörotransmitter gibi hareket etmekte (66) ve D vitamini

yetersizliğinin diyabet, koroner kalp hastalığı ve tüberküloz için hazırlayıcı risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (67).

D vitamini reseptör genindeki değişiklikler protein sekansındaki değişikliklere neden olarak kalsiyum metabolizması yanında hücre çoğalması ve immün fonksiyonların da etkilendiği önemli sorunlar ortaya çıkarabilir. Diğer yandan, aktif D vitamini, plazma membran reseptörüne bağlanarak ikincil habercileri aktifleştirip kalsiyum kanalları, pankreasın beta hücreleri, vasküler düz kaslar, barsaklar ve monositler üzerinde de etkili olabilmektedir (65).

2.2.3. D Vitamini Metabolizması

Deride yapılan veya diyetle alınan D vitaminleri biyolojik olarak aktif değildir. Dolaşımda D vitamini, D vitamini bağlayıcı protein (DBP) ile karaciğere taşınmakta ve sitokrom P450 ve 25-hidroksilaz enzimi ile 25 hidroksiD vitamini'ye [25(OH)D] dönüşmektedir. Birçok görevi olan bu enzim, duodenum, adrenal bez, akciğer dokusu ve makrofajlarda sentez edilmektedir. D vitamininin 25- hidroksilasyonunun %90'ı karaciğerde, %10'u diğer dokularda gerçekleşir. Dolaşımdaki D vitamininin en büyük kısmını 25(OH)D vitamini oluşturur ve kas ve yağ dokuda depolanmış D vitamini ile denge halindedir. 25 (OH)D'nin yarı ömrü 20 gündür. Bu nedenle organizmadaki D vitamini durumunu (sentez, alım ve harcama) en iyi yansıtan parametre olarak görülmektedir (68). Ancak D vitaminin aktif biçimine dönebilmesi için böbreklerde 1-alfa hidroksilaz enzimi ile 1,25 dihidroksiD vitamini'ye [1,25(OH)₂D] dönüştürülmelidir. Böbrekte özellikle proksimal tübülüs hücre mitokondrileri, D vitamini sentezinde anahtar enzim olan 1-alfa hidroksilaz enzimi açısından zengindir. Proksimal tübülüs hücrelerinde 1,25(OH)₂D sentezi parathormon (PTH) etkisi ile gerçekleşir. PTH hücre zarındaki adenil siklaz enzimini aktive ederek hücre içindeki cAMP'yi artırır. cAMP de özel bir protein kinazı aktive ederek 1-alfa hidroksilaz enzim aktivesini artırır

(69). 25-hidroksilaz ve 1-alfa hidroksilaz aktivitesi için magnezyum gereklidir. Magnezyum, PTH salgı ve etkisinde gerekli olan cAMP oluşumunda adenil siklaz aktivitesini artırır. 1-alfa hidroksilaz enzimine ait gen ve D vitamini reseptörü (DVR) geni böbrek hücreleri dışında deri, prostat, paratiroid, kemik, kolon, akciğer, meme, monosit ve makrofajlar gibi birçok hücre ya da dokuda sentezlenmektedir (59).

1 -alfa hidroksilaz enzim aktivitesinin düzenlenmesinde PTH, kalsiyum, fosfor ve fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23) rol oynar. Aktif D vitamininin osteoblastlardan FGF-23 sentezini artırmasına rağmen, 1-alfa hidroksilaz enzimini baskıladığı, 24-hidroksilaz enzim aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir. Kalsitonin, prolaktin ve seks hormonlarının da aktif D vitamini sentezini uyardığı bildirilmiştir (59,71).

D vitamininin tüm biçimleri serumda D vitamini bağlayıcı proteine (DBP) bağlanarak taşınır ve %1-3'ü serbest durumdadır. Aktif D vitaminine ait reseptörler hipofiz, over, deri, mide, pankreas, timus, meme, böbrek, paratiroid bezleri, kandaki beyaz küreler gibi dokularda tanımlanmıştır (72).

D vitamininin katabolizması karaciğerde ve böbrekte bulunan 24- hidroksilaz enzimi ile olur. Bu enzim $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'ye bağlanarak dokulardaki aktif D vitamininin etkisi sınırlanır. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ vitamini 24-hidroksilaz enziminin salınımını arttırmakta, böylece $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ vitamini inaktif formuna çevrilerek safrayla atılması sağlanmaktadır (73). Bu enzim aktivitesinin düşük olması, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ düzeyinin anormal düzeyde yüksek olmasına ve böylece hiperkalsemi yanında intramembranöz kemik mineralizasyonunun da bozulmasına neden olabilmektedir. Ayrıca $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sentezi azaldığında 1-alfa hidroksilaz enzim aktivitesi artmakta, 24-hidroksilaz enzim aktivitesi azalmaktadır (59,65).

2.2.4. D Vitamini Gereksinimi

D vitamini gereksinimi bebekler için 400 IU'dir (74). Son yıllarda genel olarak çocukların günlük gereksiniminin daha fazla olduğu görüşüne varılmıştır. Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) yayınladığı D vitamini diyet rehberinde 1 yaşına kadar 400 IU/gün, 1 yaşından 70 yaşına kadar tüm erkek ve kadınlara 600 IU/gün, 70 yaşından büyüklere 800 IU/gün D vitamini önermektedir (75).

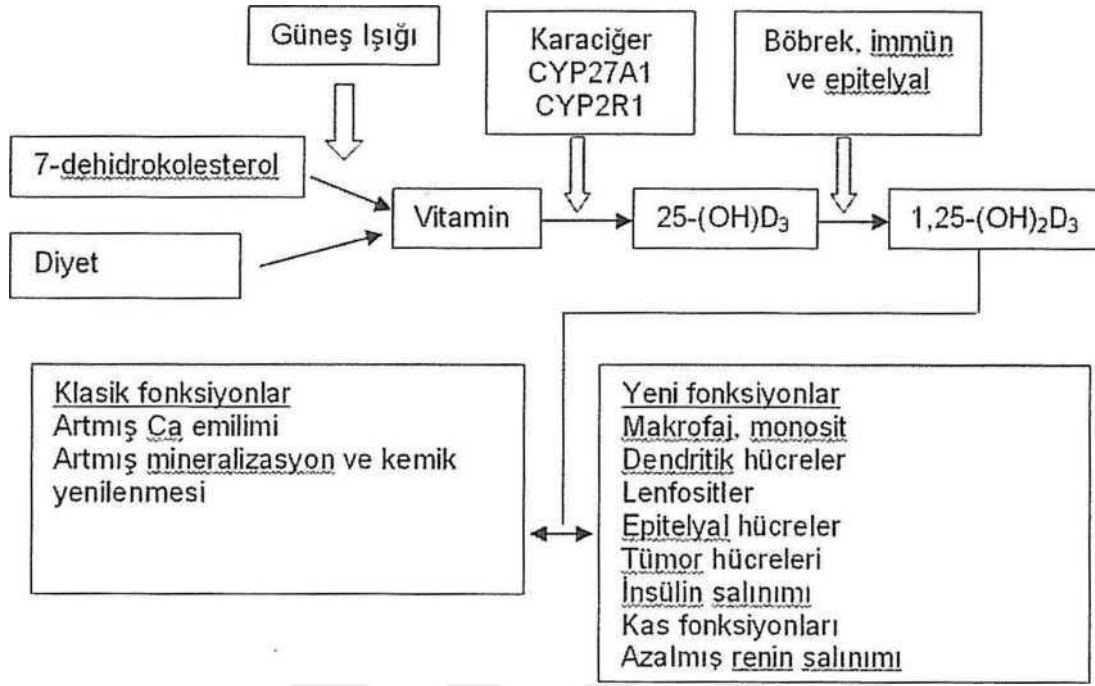
Kanada'da bir yaşına kadar çocuklara yaz aylarında 400 IU/gün, kış aylarında 800 IU/gün D vitamini önermektedir (76). Türkiye'de hamilelere ve emziren annelere de güçlü kanıtlara dayandırılarak 2000 IU/gün D vitamini önerilmektedir (76). Türkiye'de D vitamini yetersizliğinin önlenmesi ve kemik sağlığının korunması kapsamında hayatın ilk haftasından itibaren beslenme tarzı ne olursa olsun tüm bebeklere en az bir yaşına kadar, tercihen 3 yaşına kadar 400 U/gün D vitamini verilmesini önerilmektedir.

Bebeklerdeki D vitamini kaynakları plasental geçiş, anne sütü ve güneş ışığı yoluyla derideki sentezdir. Yaşamın ilk sekiz haftasında serum 25(OH)₂D düzeyleri anneyle ilişkili iken sonraki aylarda güneş ışığının daha belirleyici olduğu bildirilmektedir (77). Erken bebeklik dönemindeki D vitamini eksikliği ya da yetersizliğinde en önemli risk faktörünün annedeki D vitamini yetersizliği olduğu düşünülmektedir (59).

2.2.5. D Vitamininin Etkileri

2.2.5.1. İskelet Sistemine Etkileri:

Aktif D vitamininin [1,25(OH)₂D] DVR ile etkileşimiyle kalsiyum emilimi %30-40'a, fosfor emilimi %80'e çıkmaktadır (70). D vitamini osteoblastik ve osteoklastik serinin farklılaşmasında rol oynamaktadır. Organizmadaki kalsiyum dengesi barsaklar, fosfor dengesi



Şekil 2: D vitamini fonksiyonları.

ise böbrekler üzerinden düzenlenmektedir. Organizmada D vitamini kritik bir düzeyin altına indiğinde ve/veya bağırsaklardan kalsiyum emilimi yetersiz olduğunda PTH düzeyi artmaktadır (sekonder hiperparatiroidizm). PTH, 1-alfa hidroksilaz enzimini aktifleştirmekte ve 1,25(OH)₂D₃ düzeyi yükselmektedir. Bu esnada D vitamininin kemiklerden kalsiyum salınımını arttırıcı etkisi devreye girmektedir (Şekil 2). Organizma için serum kalsiyum düzeyi daha önemli olduğundan, artmış 1,25(OH)₂D ve PTH'un ortak etkisiyle, bu kez kemiklerden kalsiyum salınımı artarak serum kalsiyum düzeyi normal aralıkta tutulmaya çalışılmakta ve bu süreçte kemiklerin mineralizasyonu daha fazla bozulmaktadır. D vitamini veya kalsiyum yetersizliğiyle organizmanın kalsiyum dengesini barsak emilimi yerine, kemiklerden kalsiyum salınımı ile sağladığı bu süreç nütrisyonel raşitizm olarak adlandırılmaktadır. Kemik mineralizasyonu sürecinde fosfor yetersizliğinde de mineralizasyon bozulmakta, bu durumda

kemiklerden kalsiyum salınımı olmamaktadır (77).

Organizma için en fizyolojik durum, serum D vitamini düzeyinin PTH yükselmesine neden olmayacak bir şekilde bulunması ve alınan/emilen kalsiyum miktarının yeterli olmasıdır. Aksi halde PTH ve serum 1,25(OH)₂D düzeylerinin artması nedeniyle kemik yapım/yıkımı (turn-over) artmakta ve kemik sağlığı olumsuz etkilenmektedir. Bu nedenle henüz raşitizm bulgularının olmadığı, fakat PTH yükselmesine neden olan düşük D vitamini düzeyi 'eşik değer düzeyi' olarak tanımlanmaktadır (78).

Raşitizm gelişim esnasında kalsiyum ve/veya fosfor yetersizliği nedeniyle büyüme plağındaki fizyolojik süreç aksamakta ve büyüme plağında organizasyon bozukluğu ve genişleme meydana gelmektedir. Mineralizasyonda gecikme ya da yetersizlik nedeniyle kemik metafizleri de yumuşamakta ve düzensizleşmektedir (59,79).

2.2.5.2.İskelet Sistemi Dışı Etkileri

D vitamininin kemik doku dışında birçok işlevi olduğu gösterilmiştir. Hiperkalsemi olan sarkoidoz ve tüberkülozlu olgularda uygun olmayan bir şekilde aktif D vitamini yüksekliği saptanmaktadır. Bu özellik deri, meme, kolon, bağımsıklık hücreleri, prostat, akciğer ve beyin dokularında da bulunmuştur ve dokular D vitamininin aktif formu olan 1,25(OH)D vitaminine yanıt vermektedir (70,80). 1,25(OH)₂D vitamini doğrudan ya da dolaylı olarak hücre çoğalmasının düzenlenmesi, farklılaşması, apoptosiz ve anjiyogenezisten sorumlu iki yüzden fazla geni kontrol ederek normal hücre ve kanser hücrelerinin çoğalmasını engelleyerek onların farklılaşmasını başlatır (81).

1,25(OH)₂D₃ vitamini güçlü bir immunmodulatördür (136). 1,25(OH)₂D₃ vitamini renin sentezini inhibe eder, insulin üretimini artırır ve miyokard kasılmasını artırır (82). D vitamininin hedef dokulardaki klasik olmayan etkileri; immün fonksiyonların, hücrel proliferasyon ve diferansiyasyonun ve hormon sekresyonunun regülasyonudur.

2.2.5.3. Bağımsıklık Sisteminin Düzenlenmesine Etkileri :

D vitamini veya onun aktif metabolitlerinin immun fonksiyonları düzenlemesi;

- 1) Aktif inflamatuvar insan hücrelerinde DVR'nin varlığı.
- 2) Aktif D vitamininin T hücre çoğalmasını baskılama yeteneği.
- 3) Sarkoidoz gibi hastalıklarda aktifleşen makrofajların 1-alfa hidroksilaz yolu ile aktif D vitamini üretimini arttırması ile olmaktadır (62).

Kış aylarında güneş ışınlarının D vitamini sentezi için yetersiz olması, Multipl skleroz (MS), inflamatuvar barsak hastalıkları ve tip I diabetes mellitus (DM) gibi bazı kronik sistemik hastalıkların kuzey yarım küredeki ülkelerde sık görülmesinin nedenlerinden biri olabilir (83). Yeni çalışmalar, güneş ışığı olmaksızın yüksek doz oral D vitamini alımının Tip I DM, MS ve Romatoid Artrit (RA) riskini azalttığını desteklemektedir (84).

D vitamini kazanılmış immün cevaba inhibitör etki gösterir. Aktif D vitamini özellikle immünglobulin üretimini ve B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını ve T hücre çoğalmasını baskılayıcı etki yapar. DVR'nin timus ve periferik T hücrelerinde bulunması D vitamininin T hücre fonksiyonu ve gelişimi üzerine etkisi olduğunu göstermektedir. B hücrelerinde ise DVR ihmal edilebilecek düzeydedir.

Antijenle uyarılan T hücreleri sitokin üretme durumuna göre Th1 (inflamatuvar T hücreler) ve Th2 (anti inflamatuvar T hücreler) olarak 2 farklı tip T hücreye ayırır (62). Th1 hücreleri proinflamatuvar sitokinler, IFN- γ , IL-2 ve TNF- α üretirler ve bu sayede kuvvetli hücre sel immün cevaptan (otoimmünite) sorumludurlar. Th2 hücreleri ise anti-inflamatuvar sitokinler IL-4 ve IL-5 üretir ve antikor merkezli immün cevaptan sorumludur. Bu iki hücre tipi arasındaki dengenin bozulması immün yanıtın hangi yönde çalışacağını gösterir. D vitamininin Th2 hücrelerini uyararak invivo ve invitro olarak anti inflamatuvar etki gösterdiği saptanmıştır (62). D vitamini ayrıca proinflamatuvar Th1 hücre üzerinden IFN- γ , IL-2, IL-3 ve

TNF- α salınımını inhibe ederek anti-inflamatuar etki gösterebilmektedir. D vitamini eksikliği ya da yetersizliği durumunda aktive olan proinflamatuar sitokinler Tip I DM, MS, RA ve inflamatuvar barsak hastalıkları gibi otoimmün kronik sistemik hastalıkların etiopatogenezinde de yer almaktadır (62,85).

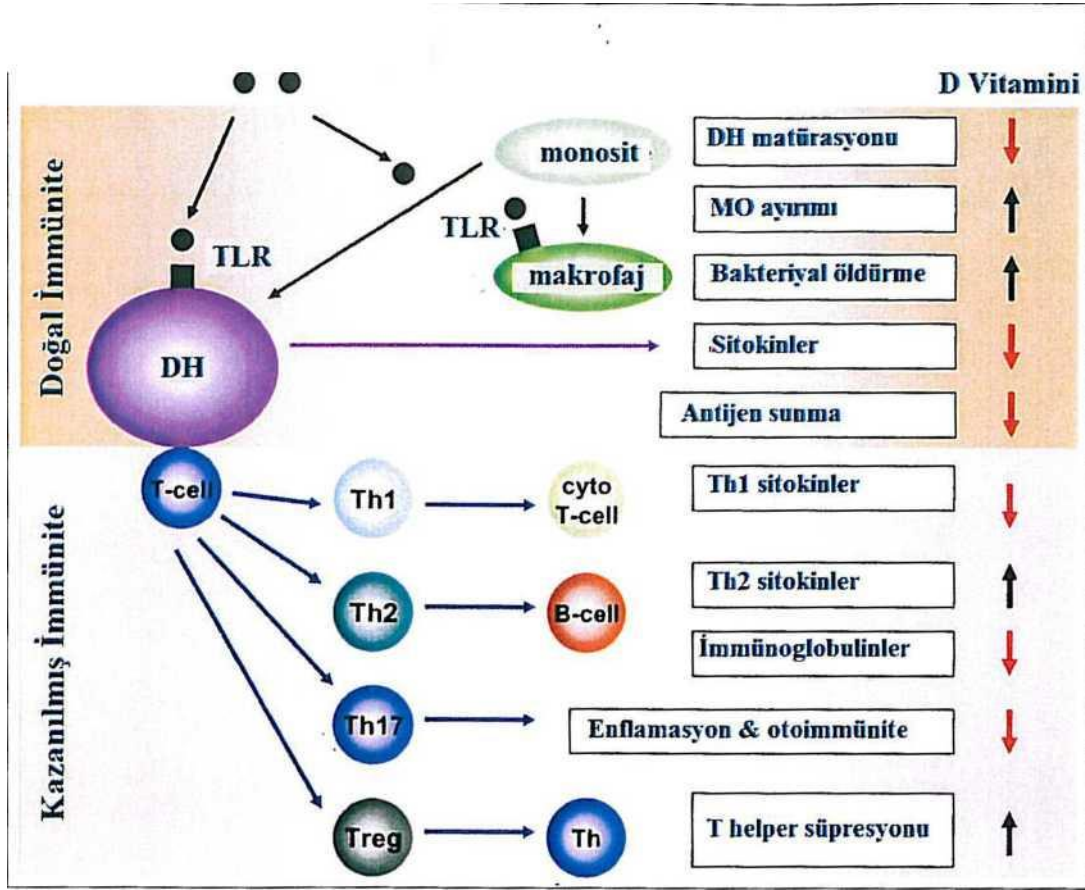
D vitamini eksikliğinde daha güçlü bir Th1 cevabına bağlı olarak immün yanıt bozulur ve beyaz küre kemotaksisi etkilenir ve enfeksiyonlara eğilim artar. Bir başka deyişle kazanılmış immün cevabın D vitamini eksikliği tarafından baskılanması enfeksiyon ajanlarına karşı verilecek cevabın azalmasına da yol açabilmektedir (62,84). Aktif D vitamini epiteloid, myeloid seri hücrelerinin yanı sıra doğal katil (NK-naturel killer) hücreleri ve solunum yolunun epitelyal hücrelerinde antimikrobiyal peptid-katolisidin sentezini uyarır. Gerek makrofajlar gerekse epitelyal hücrelerin 25(OH)D'den aktif D vitamini sentez edebildiği ve DVR bulundurduğu uzun süredir bilinmektedir (Şekil 2). Böylece D vitamini sayesinde solunum yolu ile bulaşan mikroorganizmaların neden olabileceği enfeksiyonların engellenebileceği anlaşılmaktadır.

D vitamini düzeyi düşük olanlarda otoimmün hastalıklar, osteoartrit, RA, MS, DM sıklığı artmaktadır (86). Aktif D vitamini ve analoglarının farelerde lupus benzeri belirtileri engellediği, deneysel allerjik ensefalit, kollajenin uyardığı artrit ve inflamatuvar barsak hastalığı gelişimini azalttığı gösterilmiştir. Bu durum D vitamininin T regülatuar hücrelerini indükleyerek, antijen sunucu hücre, dentritik hücre ve T hücre düzenlenmesini etkilemesi ile gerçekleşmektedir (85,87).

D vitamini, doğal immün sistemdeki antimikrobiyal fonksiyonları desteklerken inflamatuvar aktiviteyi ve adaptif immün yanıtı başlatma yeteneğini azaltır. Toll-like reseptörler (TLR) özgün olmayan patojeni tanıyan, erken inflamatuvar immün yanıtın başlamasında önemli olan reseptörlerdir. Kalsitriol, monositler üzerindeki TLR sayısını azaltır.

Bu reseptörlerin aktivasyonu sonucu oluşan proinflamatuvar TNF- α üretiminde azalmaya neden olur. Human kateksidin antimicrobial peptid-18 (hCAP-18), D vitamini'nin antimikrobiyal fonksiyonlarından sorumlu olan peptittir, nötrofillerde, alveoler makrofajlarda ve keratinositlerde bulunur. D vitamini³' un düzenlediği diğer antimikrobiyal peptidler, katyonik peptidler, defensin- beta 2 ve 4'tür. D vitamini bu peptidleri aktive ederek solunum yolu patojenlerine karşı antimikrobiyal aktiviteyi artırmaktadır (88). (Şekil3)

D vitamini, immün sistem hücrelerinde sitokin salınımında etkili olmaktadır. D vitamini'nin IL-2 aktivitesini azalttığı ve mitojenle aktive edilen lenfositlerin proliferasyonunu azalttığı gösterilmiştir (89). Yine 1,25(OH)₂D'nin, Th1 ve Th2'nin proliferasyonunu ve IFN- γ , IL-5 ve IL-2 üretimini azalttığı, IL-4 üretimini ise artırdığı gösterilmiştir (89). Farklı bir çalışmada DVR yok edilen fareler ile edilmeyen fareler karşılaştırıldığında DVR yok edilen farelerde daha fazla IFN- γ üretildiği, IL-2, IL-4, IL-5'in üretiminde azalma olduğu gösterilmiştir (90). D vitamini'nin IFN- γ üretimini inhibe ederek, IL-4, IL-5 ve IL-10 üretimini artırdığı gösterilmiştir (91).



Şekil 3: D vitamininin doğal ve kazanılmış immüniteye etkileri.

2.2.5.5. D vitamini ve Allerji:

Eozinofilik inflamasyon oluşturulan farelere D vitamini'nin verilmesinin eozinofil göçünü ve IL-5 düzeyini azalttığı gösterilmiştir (90). Astımlı hastaların %47'sinde serum D vitamini düzeyi yetersiz saptanmış, D vitamini düzeyi ile kullanılan total steroid dozu ve IgE arasında ters yönde ilişki olduğu, birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü (FEV1) ve FEV1/Zorlu Vital Kapasite (FVC) arasında ise pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir (92).

Astım prevalansı tüm dünyada giderek artmaktadır. Önceleri gelişmiş toplumlardaki astım artışı daha çok hijyen hipotezi ile açıklanmıştır. Fakat sonraları bu hipotez, obezite ve otoimmün hastalıklarla astım sıklığındaki artışları açıklamakta yetersiz kalmıştır. İmmün sistemin düzenlenmesinde ve akciğer dokusunun gelişimi üzerindeki etkileri nedeniyle D vitamini astım ilişkisi farklı bir boyut kazanmıştır (90).

IgE düzeyi ile D vitamini arasında lineer olmayan bir ilişki saptanmıştır. IgE

düzeyleri çok düşük veya yüksek olanlarda D vitamini düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır (92).

D vitamini ile solunum yolu enfeksiyonları arasındaki ilişki farklı çalışmalarla desteklenmiştir. D vitamini düzeyi düşük olanlarda üst solunum yolu enfeksiyonları daha siktir. Astımlılarda bu ilişki daha belirgindir (93).

Erken viral solunum yolu enfeksiyonları, genetik yatkınlığı olan kişilerde astım gelişimini tetikleyebilir. Özellikle rinovirus astım ataklarının %50-85'inden sorumludur. Astımlılarda solunum yolu enfeksiyonları akciğerlerin alt zonlarına inmeye, sürenin uzamasına ve ağır seyretmesine daha yatkındırlar. D vitamini'nin, doğal immünitedeki rolü nedeniyle solunum yolu enfeksiyonlarını azaltarak astımın başlamasının geciktirilmesi ve atakların azalması üzerine etkili olabileceği düşünülmektedir (93,94).

D vitamini'nin pulmoner sağlığın korunmasındaki faydaları yanında anaflaksiye de neden olabildiği ileri sürülmüştür (95). Bazı allerjik hastalıklardaki gibi, gıda allerjisi etyopatogenezinde Vit D eksikliğinin bir faktör olabileceği iddia edilmektedir (94,95).

D vitamini anaflaksiye neden olabilmektedir ve bazı allerjik hastalıklardaki gibi, gıda allerjilerine de D vitamini eksikliğinin neden olabileceği iddia edilmektedir (95).

D vitamini eksikliğinin immün toleransı baskılayabileceği, enfeksiyonlara yatkınlığı arttırabileceği ve gastrointestinal mukozal yüzeyde mikrobiyal yapıyı değiştirerek etki edebileceği öne sürülmektedir (95).

2.2.5.6. Enfeksiyon Hastalıklarına Olan Etkileri

D vitamini eksikliğinin tüberküloz dışında otitis media, üst solunum yolu enfeksiyonu ve influenza enfeksiyonları için de yüksek risk oluşturduğu bildirilmektedir (96).

D vitamininin varlığında monosit ve makrofajların kemotaktik ve fagositik özellikleri artmaktadır ve antimikrobiyal özellikleri güçlenmektedir. Mikroorganizmaların liposakkarit komponenti TLR aracılığı ile uyarıldığında DVR, 25(OH)D ve 1-alfa hidroksilaz aktif hale geçmektedir. 25(OH)D serum düzeyi 30 ng/ml'nin üzerinde olduğunda 1-alfa hidroksilaz için aktif D vitamini sentezi için yeterli substrat sağlanmıştır (97). Bunun sonucunda aktif D vitamini nükleusa girerek doğal immüniteyi güçlendirici ve mikroorganizmaların yok edilmesine katkı sağlayıcı etkisini gösterir (97).

Çocuk hastalarda serum D vitamini konsantrasyonlarının düşük veya yetersiz olması ile alt solunum yolu enfeksiyonlarının ilişkisi olduğu bildirilmiştir. D vitamini eksikliğinde enfeksiyona zemin hazırlanmaktadır ve iskelet sistemi bulgularından önce enfeksiyon belirti veya bulgularının ortaya çıktığı belirtilmektedir (98).

D vitamini eksikliğinde pnömokok, meningokok ve A grubu streptokoklar gibi bulaşıcı enfeksiyonlar daha sık görülmektedir (98).

2.2.5.7. Solunum Sistemine Etkileri

İmmun sistem hücreleri gibi solunum sistemi epitel hücreleri de aktif D vitamini sentezleyerek lokal olarak immün sistemin güçlenmesine katkı sağlayabilmektedir. D vitamini, glukokortikoid dirençli astımlı olgularda CD4+T hücrelerinden IL-10 salınımını artırıp glukokortikoidlere astım yanıtını iyileştirmektedir (174). Gebeliğinde D vitamini yetersizliği olan kadınların çocuklarında hışıltılı solunum riskinde artış saptanmıştır (99).

2.2.6. Anne Sütü ve D Vitamini

Gebelikte D vitamini yetersizliği organogenezde bozukluklara neden olmaktadır. Dental hipoplazi, rikets, konjenital katarakt gibi sorunların yanında fetal beyin gelişimi, postnatal baş çevresi gelişimi ve boy uzamasını olumsuz etkileyebileceği belirtilmektedir (100). Annedeki D vitamini yetersizliğine bağlı gelişen raşitizm yaşamın ilk üç aylık

döneminde daha sıktır. Bu dönemde hem PTH yanıtı hem de kemik kalsiyum depolarının yetersizliği nedeniyle gelişen semptomatik hipokalsemiye bağlı kardiyomiyopati olguları bildirilmektedir (114).

2.2.7. D D vitamini düzeyi

D vitaminin serum düzeyini belirlemekte 1,25(OH)₂D₃ vitamini ve 25(OH)D₂ vitamini gibi iki biyokimyasal parametre kullanılmaktadır. Serum 25(OH)D vitamini total D vitamini havuzu hakkında iyi bilgi verir ve yarılanma ömrü yaklaşık 20 gündür. Bu şekilde diyetle alınan ve güneş ışınlarıyla oluşan D vitaminleri ayırt edilemezler (56,57). 1,25(OH)₂D₃ vitamini de en etkin biyolojik şekildir ve yarılanma ömrü yaklaşık 3-6 saattir, plazmada 40-60 pg/ml (16-65 pmol/L) düzeyindedir. Serum 25(OH)D₂ vitamini seviyesi mor ötesi ışınları ile artar, fakat endokrin sistemin kontrol ettiği 1,25(OH)₂D₃ vitamini değerleri mor ötesi ışınlarından etkilenmemektedir (101). Ayrıca biyolojik olarak aktif olan 1,25 (OH)₂D₃ vitamininin, D vitamini düzeyini değerlendirmede yarılanma ömrünün kısa ve kan düzeyinin çok düşük olması nedeniyle rutin taramada kullanılması ideal değildir. Hastada D vitamini yetersizliği geliştiğinde barsaklardan kalsiyum emilimi ve buna bağlı iyonize kalsiyum düzeyi azalmakta, PTH sentez ve salınımı artmaktadır. Buna bağlı olarak böbrekte 1,25(OH)₂D₃ vitamini yapımı artar. Bunun sonucunda böbrekten kalsiyum geri emilimi ve kemikten kalsiyum mobilizasyonu artmaktadır. Böylece D vitamini eksikliğine rağmen PTH artışına bağlı olarak 1,25(OH)₂D₃ vitamini seviyeleri normal ya da artmış olabilir (69).

D vitamini gereksiniminde, 25(OH)D₂ düzeylerinde olduğu gibi net bir fikir oluşturulamamıştır. Türkiye’de D vitamini düzeylerinin 25 ng/ml’nin altında olması yetersizlik, 10 ng/ml’nin altında ise eksiklik olarak kabul etmektedir (102). Amerika’da belirtilen D vitamini düzeyleri ise Tablo 2’de verilmiştir (103).

D vitamini eksikliği	< 20 ng/ml
<i>Hafif</i>	11-20 ng/ml
<i>Orta</i>	5-10 ng/ml
<i>Ciddi</i>	≤ 5 ng/ml
D vitamini yetersizliği	21-29 ng/ml
D vitamini yeterli	≥ 30 ng/ml

Tablo 2. Serum 25 (OH) D₃ D vitamini düzeyleri.

Fakat son yıllarda yapılan çalışmalarda bu seviyelendirmenin aslında günlük önerilen D vitamini dozu ile ilişkili olarak D vitamini seviyelerinin yanlış yorumlanmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (104). Çünkü hem Türkiye’de hem de uluslararası yapılan tüm çalışmalarda %90’ın üzerinde bir oranda D vitamini seviyelerinin 10 ng/ml’nin altında bulunduğu farkedilmektedir (105).

2.3. PARATIROID HORMON

2.3.1. Yapısı ve Biyosentezi

PTH, 9500 D molekül ağırlığında, 84 amino asitli, tek zincirli bir polipeptittir.

Amino ucunda yerleşmiş olan ilk 34 amino asit, molekülün biyolojik aktivitesini düzenler.

Karboksil ucundaki 2/3’lük kısım ise periferik dokularda gerçekleşen yıkım ve inaktivasyonun gecikmesinden sorumlu tutulmaktadır. Serum referans aralığı olarak 14-72 pg/ml kabul edilir

(106,107). PTH, öncelikle bir polipeptit olan, preprohormon şeklinde sentezlenir. Bu

hormonun amino ucunda öncü veya 25(OH)D₂ - Kolekalsiferol sinyal dizesi görevi yapan ve

hidrofobik özelliği olan 25 amino asitlik uzantı bulunmaktadır. Bu sinyal dizesi sayesinde

molekül endoplazmik retikulumun iç kısmına aktarılmaktadır. Burada peptidazların etkisi ile sinyal dizesi molekülden ayrılır ve paratiroid hormon oluşur. Golgi aygıtına aktarılan paratiroid hormondan işlevi tam olarak bilinmeyen altı amino asitlik fazlalık bir bölümün uzaklaştırılması ile PTH sentezlenir (106,107). Golgi aygıtından sekretuar veziküllerdeki PTH; depolanma havuzuna aktarılarak, yıkıma uğrayarak veya anında sekrete edilerek sonlanır.

2.3.2. Patofizyolojisi

PTH'un eksikliğine hipoparatiroidizm denir. Hipoparatiroidizmin serum Ca^{+2} düzeyinde azalma ve serum PO_4^{-3} düzeyinde yükselme gibi biyokimyasal sonuçları vardır. Bunun sonucunda ağır akut hipokalsemi, solunum kaslarında tetanik paralizi, laringospazm, ağır konvulziyonlar ve ölüm ortaya çıkabilir.

Hipoparatiroidizm, otoimmün bir bozukluk olarak karşımıza çıkabilir, ayrıca boyun bölgesinde yapılan cerrahi girişimler sırasında bezlerin kaza ile çıkarılması veya zedelenmesi ile de meydana gelebilir. Paratiroidlerin yokluğu veya atrofiye olması gibi durumlarda ise seyrek rastlanan idiopatik hipoparatiroidizm görülebilir. Hipotiroidizm kalıtsal bir durum veya bazı hastalıkların komponenti olarak ortaya çıkabilir (Di George Sendromu ve Addison Hastalığı) (108). Hipoparatiroidizm, PTH eksikliği ile karakterize olmayan fakat PTH'un etkisine hedef organların yanıtsızlığı ile görülen psödohipoparatiroidizm olarak da karşımıza çıkabilir. Hastalarda genellikle eritrositler, böbrekler ve diğer dokularda guanin nükleotid bağlayan düzenleyici protein (N-protein) eksikliği vardır. N-protein aktivitesinde yetersizlik olan hastalarda hafif hipotiroidizm ve diğer hormonal anormallikleri, kemik kısalığı, boy kısalığı, yuvarlak hatlar ve zeka geriliği görülür (108).

PTH'ın aşırı üretimi hiperparatiroidizm olarak bilinir. Bu durum paratiroid adenoma, paratiroid hiperplazisi veya malign bir tümörden ektopik PTH üretiminden kaynaklanabilir. PTH'ın fazla salgılanması, normokalsemi veya hiperkalsemi olarak devam

edebilir (108). Gebelik ve laktasyonda da annenin Ca kaybı arttığı için, ortaya çıkan hipokalsemi ve buna bağı olarak paratiroid bezlerin büyümesi, hiperplazi şeklinde kendini gösterir.

2.3.3. Biyolojik Etkileri

PTH sadece Ca ve P metabolizması üzerine etkili bir hormon değildir, bunların dışında farklı biyolojik etkileri de bulunmaktadır. Renal sisteme etkisiyle hidrojen (H^+), Mg iyonu (Mg^{+2}) ve amonyum iyonlarının (NH_4^+) atılımı azalmaktadır, K iyonu (K^+), bikarbonat iyonu (HCO_3^-) ve Na iyonu (Na^+) atılımı artmaktadır. PTH, bu etkilerinden farklı olarak aktif D_3 vitaminin oluşumunu katalizleyen renal 1-alfa hidroksilaz enziminin aktivitesini arttırarak, Ca metabolizmasını düzenleyen $1,25(OH_2)D_3$ 'ün sentezini uyarır (106,107).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi:

Bu çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında hışıltılı infant tanısıyla polikliniğimize üçüncü atak ile başvuran 6 ay-2 yaş arasındaki hastalarda yapılmak üzere planlandı. Çalışma öncesinde Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 09/12/2016 tarih ve 2016/22 numaralı kararı ile onam alındı. Hastaların ebeveynlerine anlaşılır bir dil ile çalışma hakkında detaylı bilgi verildi ve yazılı onamları alındı. Çalışmaya 01/Mart – 31/Mayıs 2017 tarihleri arasında başvuran 50 hasta (Grup 1, HG) ve herhangi bir sağlık sorunu olmayan, aynı yaş grubu dağılımında olan 50 sağlıklı (Grup 2, KG) toplam 100 çocuk dahil edildi.

Hastaların ebeveynlerine anlaşılır bir dil ile çalışma hakkında detaylı bilgi verildi ve yazılı onamları alındı.

Üçüncü hışıltılı atağı ile gelen hastalar (HG) ve sağlıklı bebeklerin (KG) muayene, soygeçmiş ve özgeçmiş özellikleri sorgulandıktan sonra biyokimya (glukoz, sodyum, potasyum, kalsiyum, klor, fosfor, üre, kreatinin, ALT, AST, CRP), tam kan sayımı (Beyaz küre, hemoglobin, hematokrit, platelet, MPV, MCV, mutlak ve %nötrofil, mutlak ve %eozinofil), 25OH D vitamini ve PTH parametreleri çalışıldı.

3.1.1. Hastaların dahil edilme ve dışlanma kriterleri

Çalışmaya Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında muayene olup, laboratuvar tetkikleri çalışılan ve üçüncü hışıltı atağı yaşayan hastalar alındı.

Prematüre doğanlar, herhangi bir kronik hastalığı olanlar, pnömoni geçirmekte olanlar, sepsisli hastalar, evde sigara içilen ve evlerinde evcil hayvan beslenen canlılar ile ailesinde ve kendisinde astım, atopi bulgusu ve/veya öyküsü olan çocuklar çalışmaya alınmadı.

3.1.2. Kontrol grubu dahil edilme kriterleri

Hasta grubu (HG) ile benzer yaş grubu dağılımına sahip, astım, allerjik bronşit, bronşiyal hiperaktivite, atopik dermatit, allerjik rinit, kronik ürtiker, besin veya ilaç allerjisi ve kronik akciğer hastalığı tanıları olmayan poliklinik kontrolü ve takibi için başvuran çocuklar kontrol grubu olarak kabul edildi.

Bunların yanında atopi öykü ve bulgusu, evde sigara kullanılmaması, evcil hayvan beslenmemesi gibi faktörler de yine kontrol grubu çocuklar için aranan şartlar idi.

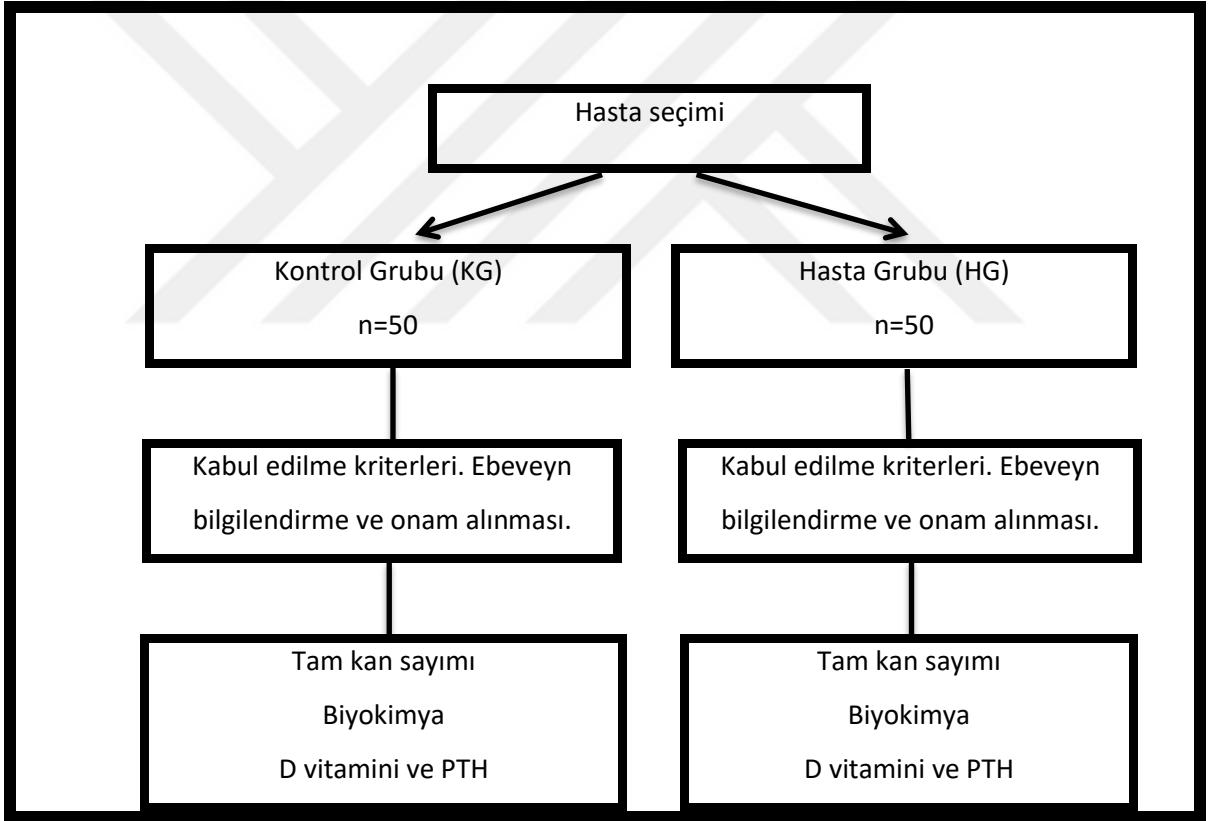
3.2. Çalışma Takvimi

Çalışma prospektif olarak planlandı. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 09/12/2016 tarih ve 2016/22 numaralı kararı ve Rize İli Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği'nden alınan 64960800/799 numaralı çalışma izin ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğine gelen hastalardan HG ve KG oluşturuldu.

Çalışma akış diyagramı şekil 4'de gösterilmiştir. Her iki gruptaki hastalardan çalışma öncesi serum 25(OH)D₃, PTH, tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler için kan

örnekleri alındı.

Hastaların detaylı fizik muayenesi yapıldı ve bulgular kaydedildi. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastaların ebeveynlerine laboratuvar öncesinde çalışma hakkında detaylı bilgilendirme yapılarak yazılı onamları alındı ve tetkikler çalışıldı. Hastalardan akut hışıltı atağıyla geliş laboratuvar değerlendirmesi yapıldığından bir kez kan örnekleri alındı ve çalışmayı terk eden hasta veya çalışma dışı kalan hasta olmadı. Sonuçta hasta grubundan ve kontrol grubundan 50'şer, toplam 100 çocukta çalışma yapıldı (Şekil 4).



Şekil 4: Çalışma akış diyagramı.

3.3. Laboratuvar analizleri

Biyokimya (glukoz, sodyum, potasyum, kalsiyum, klor, fosfor, üre, kreatinin, ALT, AST, CRP), tam kan sayımı (beyaz küre, hemoglobin, hematokrit, platelet, MPV, MCV, nötrofil, %nötrofil, eozinofil, %eozinofil), 25OH D vitamini ve PTH düzeyleri Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi laboratuvarlarında çalışıldı. Alınan kan örneği laboratuvar tarafından kabul edildikten sonra 4000 devir/dakika ile 10 dakika süreyle santrifüj edildikten sonra Architect ci4100 (Abbott,Türkiye) biyokimya hormon entegre cihazı ile örneğin kime ait olduğunu bilmeyen laboratuvar teknisyeni tarafından aynı gün çalışıldı.

3.4. Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 12.0 ile değerlendirildi. Parametrelerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testiyle incelendi. Normal dağılıma uyan parametreler (MCV, MPV, glukoz, üre, kreatinin, kalsiyum, sodyum, potasyum, klor, fosfor, CRP, AST, ALT, eozinofil, %eozinofil, PTH, D vitamini) t-testi ile değerlendirildi ve sonuçları ortalama \pm standart sapma şeklinde verildi. Normal dağılıma uymayan parametreler (yaş, beyaz küre, Hb, Htc, platelet, nötrofil, %nötrofil) Mann-Whitney U testiyle değerlendirildi ve sonuçları ortanca (çeyreklerarası aralık) şeklinde verildi. Kategorik parametreler (cinsiyet, hastanede yatarak tedavi edilme) ki-kare testiyle değerlendirildi ve sonuçları sayı (%yüzde) şeklinde verildi. Tüm sonuçlar için istatistiksel anlamlılık düzeyi p değerinin 0.05'den küçük olması ($p<0.05$) ve güven aralığı (CI) % 95 olarak belirlendi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında hışıltılı infant tanısıyla polikliniğimize, üçüncü atak ile başvuran 6 ay - 2 yaş arasındaki 19 (% 38) kız, 31 (% 62) erkek, toplam 50 hasta çocuk dahil edildi. Kontrol grubuna ise çocuk genel polikliniğine başvurmuş ancak herhangi bir sağlık sorunu olmayan, aynı yaş grubu dağılımında olan 18 (% 36) kız, 32 (% 64) erkek toplam 50 sağlam çocuk dahil edildi. Genel toplam olarak çalışmaya 100 çocuk dahil edildi.

HG ve KG arasında tam kan sayımı (beyaz küre, hemoglobin, hematokrit, platelet, MPV, MCV, nötrofil, %nötrofil, eozinofil, %eozinofil), biyokimya (glukoz, sodyum, potasyum, kalsiyum, klor, fosfor, üre, kreatinin, ALT, AST, CRP) ve hormonal (D vitamini ve PTH) parametrelerin karşılaştırılması Tablo 3’de verilmiştir.

4.1. Demografik bulgular:

Hasta ve kontrol gruplarına ait demografik veriler tablo 3’de gösterilmektedir. HG ve KG arasında demografik veriler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 3: Hasta ve kontrol grubu çocuklarının demografik verileri.

	K (n = 50)	H (n = 50)	P değeri
Kadın cinsiyet	18 (% 0.36)	19 (% 0.38)	1
Yaş (ay)	13 (11.2 - 17)	12.5 (12 - 24)	0.1542

Veriler sayı (%yüzde), veya ortanca (çeyreklerarası aralık) olarak verilmiştir.

4.2. Tam Kan Sayımı Bulguları:

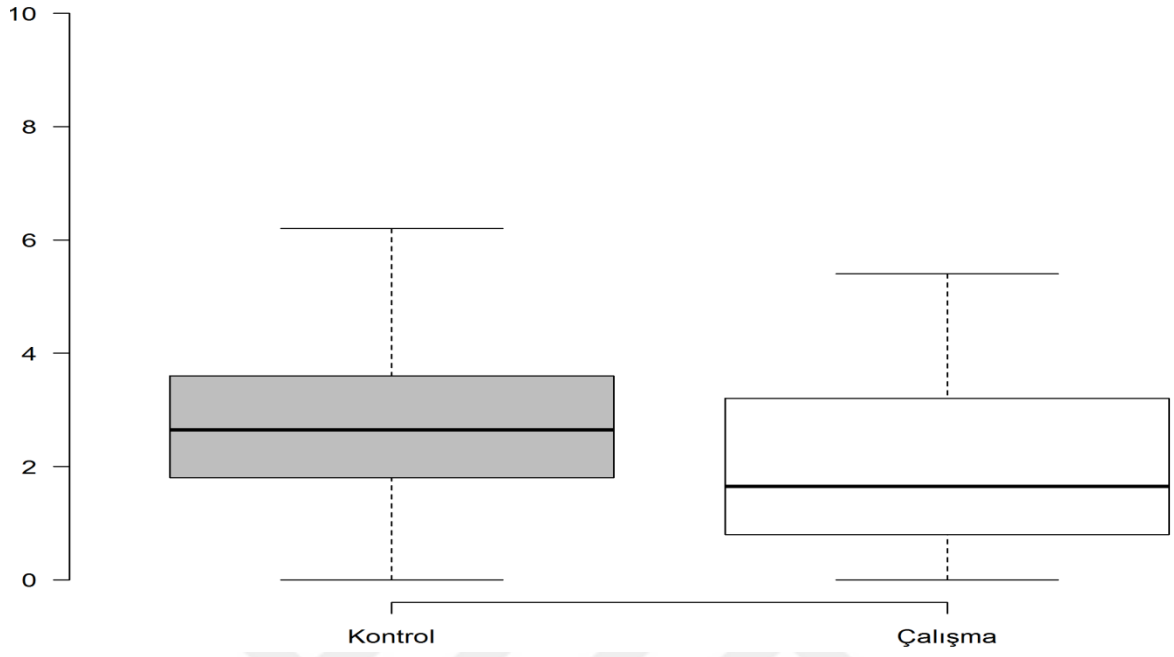
KG ve HG’de yer alan tüm hastalardan tam kan sayımı parametreleri olarak beyaz küre, hemoglobin, hematokrit, platelet, MCV, MPV, nötrofil ve eozinofil için mutlak sayıları ve yüzdeleri çalışıldı (Tablo 4).

Tablo 4: Gruplar arasındaki tam kan sayımı parametreleri.

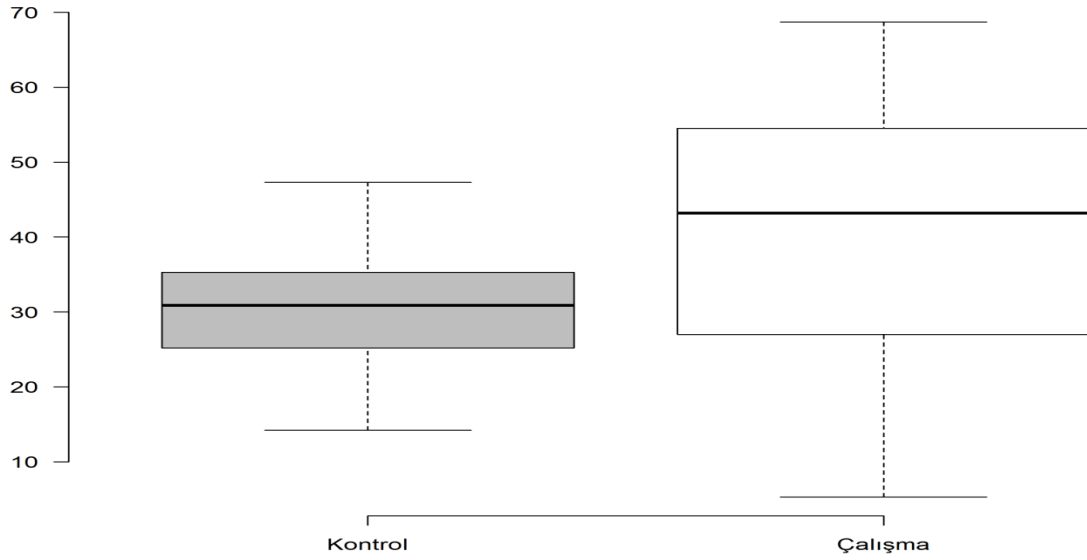
	K (n = 50)	H (n = 50)	P değeri
Beyaz küre ($10^3/\mu\text{L}$)	10.1 (9.5-11.6)	10 (8.4-12.5)	0.5282
Hemoglobin (g/dL)	11.4 (11-12)	11.5 (10.2-12)	0.6265
Hematokrit (%)	34.8 (33.5-35.8)	35.5 (32.9-37.1)	0.4298
Platelet ($10^3/\mu\text{L}$)	391 (343.5-473.8)	361 (308-410.5)	0.007
MCV (fL)	76.8 ± 4.9	76.7 ± 6.1	0.9483
MPV (fL)	8.7 ± 1.1	9.1 ± 1	0.0352
Nötrofil sayısı ($10^3/\mu\text{L}$)	3.2 (2.3-3.8)	4.2 (2.8-5.1)	0.0099
Nötrofil yüzdesi (%)	30.9 (25.2-35.2)	43.2 (27.2-53.9)	0.0008
Eozinofil sayısı ($10^3/\mu\text{L}$)	0.3 ± 0.2	0.2 ± 0.2	0.1108
Eozinofil yüzdesi	2.9 ± 1.5	2.2 ± 1.9	0.0453

Veriler ortanca (çeyreklerarası aralık), veya ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

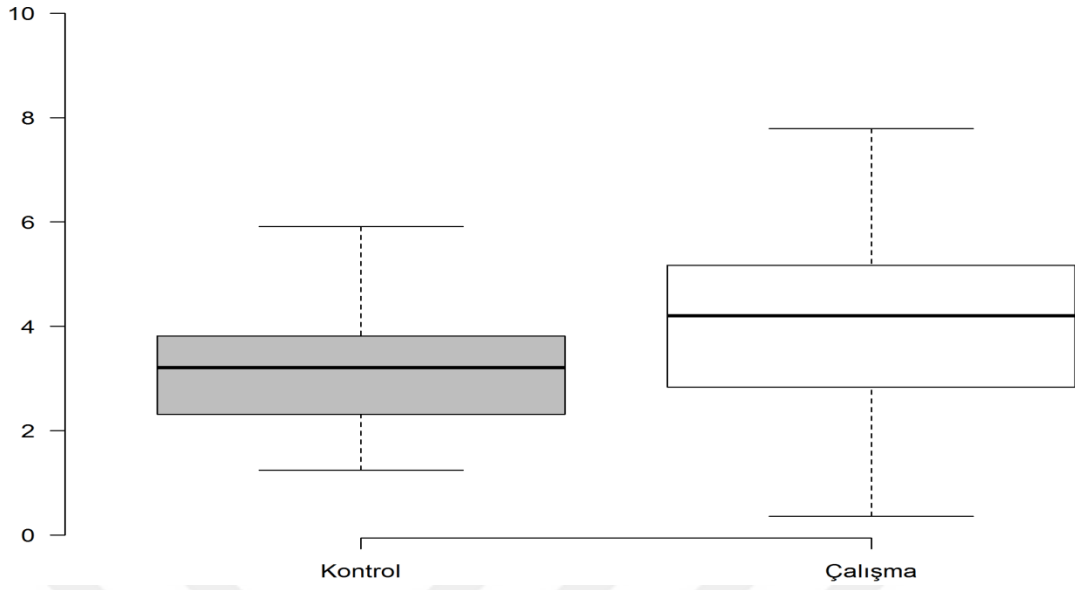
Tam kan sayımında grupların yüzde eozinofil (Şekil 5), yüzde nötrofil (Şekil 6) ve mutlak nötrofil (Şekil 7) karşılaştırmaları arasında da anlamlı farklılıklar bulundu. Bu farklılıklar istatistiksel olarak gruplar arasında görülmesine rağmen klinik olarak bir farklılık olmadı.



Şekil 5: Hasta ve kontrol grupları arasında %eozinofil düzeyleri ($p=0.0453$).

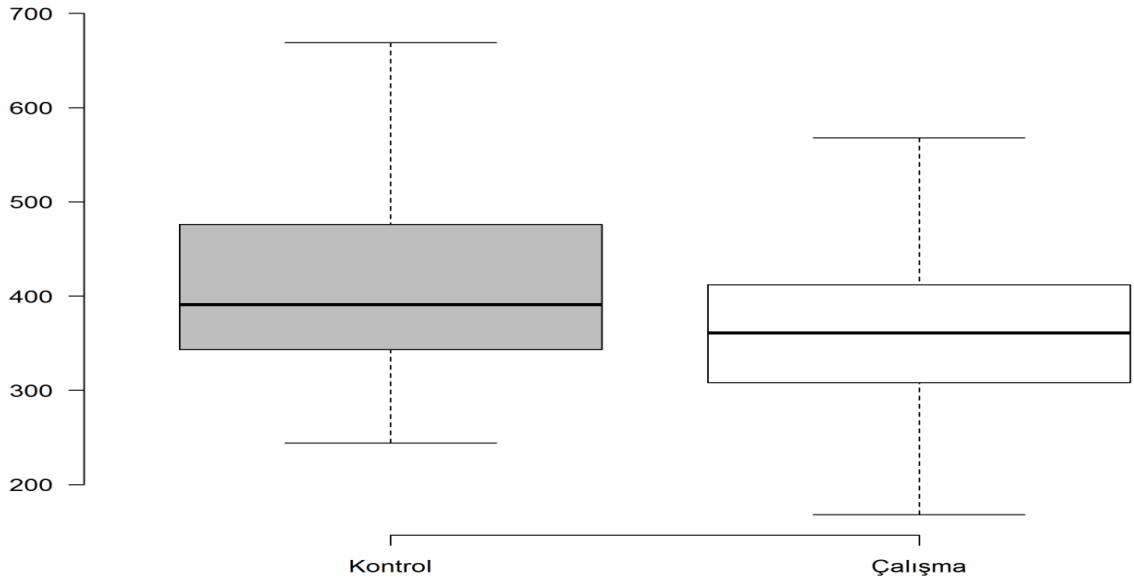


Şekil 6: Hasta ve kontrol grupları arasında %nötrofil düzeyleri ($p=0.0008$).



Şekil 7: Hasta ve kontrol grupları arasında nötrofil düzeyleri ($p=0.0099$).

KG ve HG platelet sayıları bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Şekil 8).



Şekil 8: Hasta ve kontrol grupları arasında platelet düzeyleri ($p=0.007$).

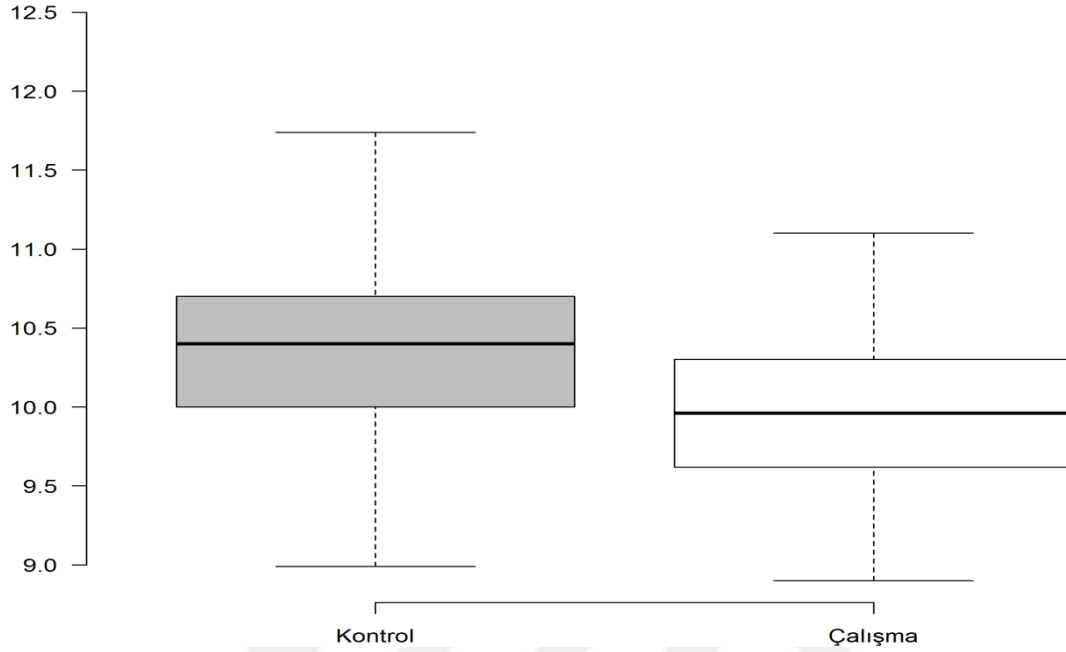
4.3. Biyokimyasal bulgular:

KG ve HG’de yer alan tüm hastalardan biyokimyasal parametreler olarak glukoz, kan üre azotu, kreatin, kalsiyum, sodyum, potasyum, klor, fosfor, ALT, AST ve CRP çalışıldı. Tüm biyokimyasal değerlerin genel görünümü Tablo 5’de gösterilmektedir. Gruplar arasında kalsiyum ve fosfor değerleri açısından anlamlı fark bulundu (Şekil 9).

Tablo 5: Gruplar arasındaki biyokimyasal değerler.

	K (n = 50)	H (n = 50)	P değeri
Glukoz (mg/dL)	87.7 ± 10.1	92.7 ± 17.3	0.0769
Kan üre nitrojeni (mg/dL)	23.4 ± 9.5	21.2 ± 8.8	0.2333
Kreatinin (mg/dL)	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.6649
Kalsiyum (mg/dL)	10.5 ± 0.6	10 ± 0.5	0.0001
Sodyum (mmol/L)	137.9 ± 2.9	137.6 ± 2.1	0.543
Potasyum (mmol/L)	4.5 ± 0.4	4.6 ± 0.5	0.143
Klor (mmol/L)	105.4 ± 3.4	105.5 ± 2.5	0.7633
Fosfor (mmol/L)	5.7 ± 0.9	5.1 ± 0.7	0.0001
CRP (mg/dL)	3.97 ± 8.81	8.8 ± 13.3	0.9017
ALT (IU/L)	21.8 ± 30,4	18.7 ± 8.1	0.489

Veriler ortanca (çeyreklerarası aralık), veya ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.



Şekil 9: Hasta ve kontrol grupları arasındaki kalsiyum düzeyleri. ($p=0.0001$)

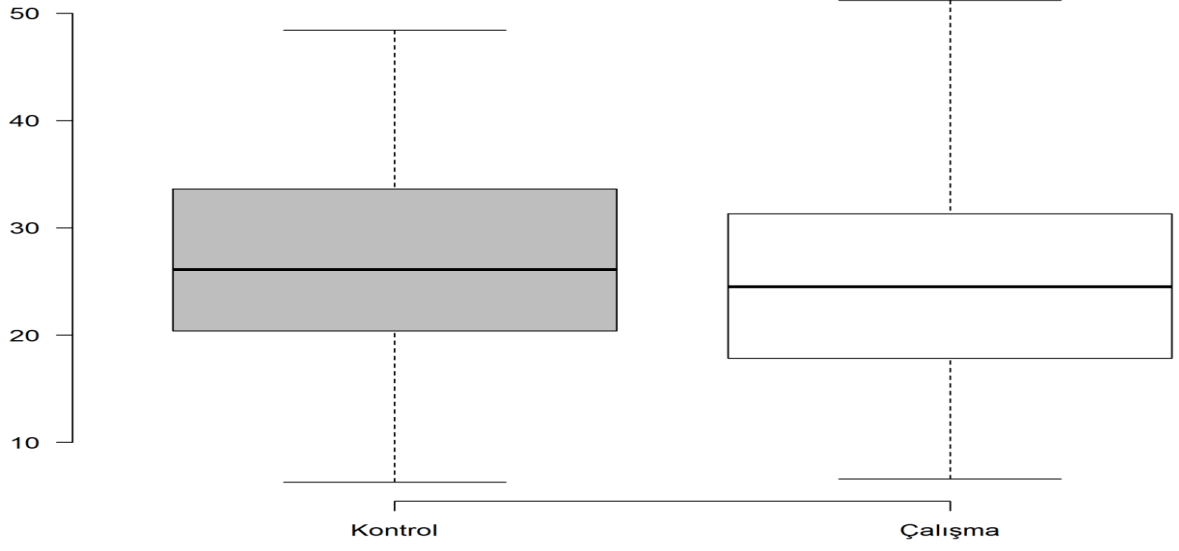
4.4. PTH ve D vitamini bulguları:

HG ve KG'nın PTH ve D vitamini değerleri Tablo 6'de gösterilmektedir. PTH ve D vitamini arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Şekil 10 ve 11).

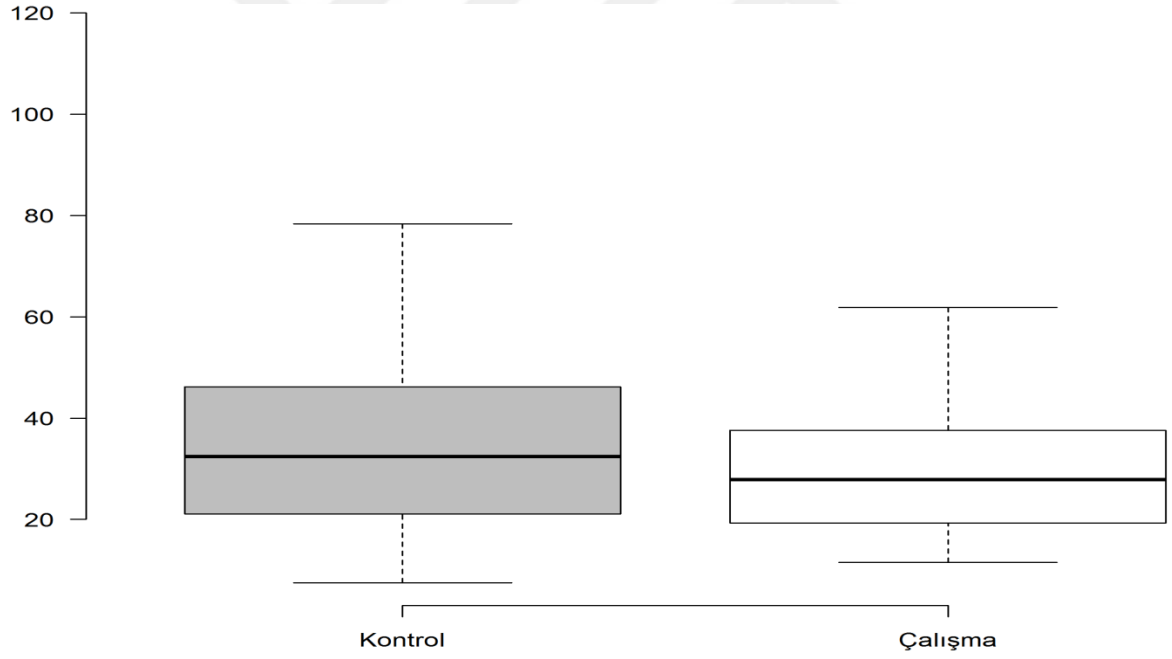
Tablo 6: Hasta ve kontrol grupları arasındaki PTH ve D vitamini değerleri.

	K (n = 50)	H (n = 50)	P değeri
PTH (mg/dL)	36.6 \pm 22.4	31.3 \pm 19.5	0.2271
D vitamini (mg/dL)	26.8 \pm 11.2	24.8 \pm 10.8	0.4577

Veriler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.



Şekil 10: Hasta ve kontrol grupları arasındaki D vitamini düzeyleri. ($p=0.4577$)



Şekil 11: Hasta ve kontrol grupları arasındaki Parathormon (PTH) düzeyleri. ($p=0.227$)

5. TARTIŞMA

Çocukluk yaş grubunda bireysel ve çevresel faktörler nedeniyle astım ve allerjik hastalıkların sıklığı giderek artmaktadır (3). Gebelik süresi, pasif sigara içimi, hava kirliliği, postnatal nutrisyon, anne sütü ile beslenme, kalabalık ailede yaşamak, anne yaşı ve alerjene maruziyet gibi faktörler bu süreci etkileyebilir (109). Bebeklik ve çocukluk döneminde astımın önemli bulgularından birisi olan hışıltılı solunum ile sık karşılaşmaktadır. Yaşamın ilk yılında çocukların %20'sinde en az bir defa hışıltılı solunum atağı görülürken, ilk üç yılda %40'a çıkmaktadır (8). Viral enfeksiyonların ve allerjik havayolu inflamasyonlarının majör risk faktörü olduğu bu atakların Türkiye'deki oranı yaklaşık %15 bulunmuştur.

D vitamini'nin Th2 yanıtını artırarak allerjik hastalıkların artışından sorumlu olduğu ileri sürenlere karşılık (93), Litonjua ise D vitamini eksikliği ile allerjik hastalıkların artışının olabileceğini ortaya koymuşlardır (110).

Bazı çalışmalarda hışıltılı solunumun cinsiyetle ilişkili olabileceği ve özellikle hava yollarındaki darlık nedeniyle erkeklerde daha sık görülebileceği ileri sürülmüştür. (111). Bizim çalışmamızda erkek sayısının fazla olmasına rağmen hem gruplar hem de erkek ve kız cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Laboratuvarda ölçülen D vitamini düzeyleri 1 aylık süre içindeki durumu yansıttığı için, çocuğun kliniğini etkileyecek çok sayıda etkenle karşılaşılabilir (2,7). Çalışmamızın planı çevresel, mevsimsel farklılıklar ve enfeksiyon gibi etkenlerin çalışma sonuçlarına olumsuz yansımalarını engellemek nedeniyle ilkbahar aylarında kliniğimize gelen 0.6-2 yaş grubundaki çocuklardan oluşturuldu.

Sağlıklı çocuklara göre astımlı çocukların ev içinde geçirdikleri sürenin daha uzun olacağı düşünülmektedir. Çünkü eğer çocuk sık atak geçiriyorsa ve kontrolsüz bir solunum yolu hastalığı var ise, aileler bu çocuklarının ev dışı temaslardan korumak amacıyla daha uzun süre ev dışına çıkarmayacaktır. Oysaki D vitamini sentezinde en önemli kaynak olan güneş ışınlarına maruziyet azalması ile D vitamini yetersizliği gelişecektir. Bizim çalışmamıza kronik hastalığı ve atopi öyküsü olan çocuklar dahil edilmedi. Yani ailelerin çocuklarını dış ortam ve hastalığın nüksetme riski açısından sınırlamaları beklenmediği için anamnezde sorgulanmış olsa da çalışma bakımından bu bilgiler araştırılmadı.

Astımlı çocuklarda solunum yolu enfeksiyonu daha ağır olabilir, süresi uzayabilir ve çok daha ağır seyredebilir. Süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde geçirilen üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının tekrarlayan hışıltı ve astım patogeneğinde rol aldığı düşünülmektedir. D vitamini'nin solunum yolu enfeksiyonlarını azaltarak astımın başlamasının geciktirilmesinde ve atakların önlenmesinde etkili olabileceği öne sürülmektedir (92). Çalışmamızda kalsiyum ve D vitamini ile yakın ve sıkı ilişkisi olan PTH düzeylerinde akut hışıltı atağı esnasında D vitamini ile korelasyon gösteren bir değişiklik olmadı. İstatistiksel olarak bir farklılık bulunmadı. Biz gruplar arasında PTH ve D vitamini değerlerinin istatistiksel anlamlı bir farkını görmedik. Ancak iki grup arasındaki kalsiyum seviyeleri istatistiksel olarak bir anlam taşımış olsa da her iki grupta kalsiyum değerleri normal sınırlar içinde farklılık göstermiştir. PTH, D vitamini metabolizmasında etkisini gösterirken kalsiyum mobilizasyonunu artırıp fosfor atılımını ise artıracaktır. Bizim çalışmamızda fosfor (N:4-6,5mg/dl) açısından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel bir anlam bulundu ($p = 0.0001$). Fakat bu da normal değer aralığındaki düşüklük ile uyumlu olduğu için klinik olarak anlamı olmadı. Demografik veriler incelendiğinde her iki grup

arasında da istatistiksel fark bulunmadı.

Akciğer sağlığı için D vitamini koruyucu etkilere sahiptir. Etki şekli; efektör immün yanıtın kontrolü, düzenleyici immün yanıtın artırılması ve doğal immün yanıtın artırılması şeklindedir. D vitamini kullananlarda akciğer enfeksiyonlarının az görülmesi astım ve allerjik rinit gibi reaktif hava yolu hastalıklarında atak sıklığının daha az görüleceğini düşündürmektedir. Tekrarlayan hışıltı ve astım için ailede allerji öyküsü olması en önemli risk faktörlerindedir (112). Ebeveynlerin herhangi birinde atopi öyküsünün varlığı çocukta allerjik hastalık görülme riskini %40 artırmaktadır (113).

DeneySEL bir çalışmada eozinofilik inflamasyon oluşturulan farelere D vitamini'nin eklenmesinin eozinofil göçünü ve IL-5 düzeyini azalttığı gösterilmiştir (90). Astımlı hastaların %47'sinde serum D vitamini düzeyi yetersiz saptanmış, D vitamini düzeyi ile kullanılan total steroid dozu ve IgE arasında ters yönde ilişki olduğu gösterilmiştir (92). Çalışmamızda da gruplar arasında platelet düşüklüğü, eozinofil yüzdesi, nötrofil ve nötrofil yüzdesi gibi laboratuvar değerlerinin karşılaştırılmasında anlamlı farklılıklar bulundu. (platelet; $p=0.007$, eozinofil yüzdesi; $p=0.0453$, nötrofil; $p=0.0099$, nötrofil yüzdesi; $p=0.0008$) Farklı çalışmalarda da hışıltı atakları ve astım için ailesel allerji öyküsü varlığı önemli risk faktörlerinden sayılmaktadır (95).

Bu çalışmada akut hışıltılı çocuklardaki D vitamini düzeyi ile parathormon düzeyi arasındaki korelasyonu göstermeyi amaçladık. Bizim literatür taramamız sonucunda böyle bir korelasyon çalışması ilk kez yapılmaktaydı. Elde ettiğimiz sonuçlara göre akut hışıltılı hasta grubu ve sağlam çocuklardan oluşan kontrol gruplarında D vitamini ve PTH değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

Çalışmamızın sonuçlarından biri de, her iki grupta Tablo 2’de verilen bilgilere göre D vitamini yetersizliği bulunmasıydı. Bunun yanında akut hışıltı atağı ile gelen hasta çocuklardaki D vitamini düzeyi kontrol grubundaki sağlam çocukların D vitamini düzeylerinden daha düşüktü. Bu sonuç literatürdeki bazı çalışmalarla benzerlik gösteriyordu (102,115)

Çalışma planlamasında atopik hasta, ailesel atopi öyküsü ve allerjisi olan çocuklar gruplara dahil edilmediği için laboratuvar da serum IgE düzeylerine bakılmaması bir limitasyon olarak düşünülebilir. Rize ve civar şehirler kent ve köy yaşamının karma olduğu coğrafik bölgeler olduğu için gruplar oluşturulurken evcil hayvan beslenmesi dışlanma kriteri olarak alındı, fakat tam bir hayvan teması izolasyonu planlanamadı. Ayrıca her iki grup için yapılan planlamada sadece üçüncü hışıltı atağı ile geldikleri zaman laboratuvar tetkikleri yapılması ve tedavi sonrası takiplerinin olmaması bir limitasyon oluşturmaktadır. Fakat hasta ve sağlıklı çocuk gruplarının istenen zamanda kliniğe getirilememesi ve aynı doktor tarafından takibinin yapılamaması nedeniyle çalışma üçüncü hışıltı atağı esnasında çalışılan tetkiklerle sınırlandırıldı. İlkbahar aylarında atak geçiren hastaların alınması da biraz geniş bir dönem olarak düşünülebilir, fakat sigara, atopi ve allerji öyküsü olmaması gibi dahil edilme kriterleri istenen hasta sayılarına ulaşmayı zorlaştırdığı düşünülebilir.

Sonuç olarak öz ve soy geçmişinde sigara, atopi ve allerji olmayan üçüncü hışıltı atağı ile kliniğe başvuran hastalarda majör klinik semptom görülmemekle birlikte oluşan laboratuvar değerleri istatistiksel anlam taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda kişisel, çevresel ve mevsimsel tüm özellikler düşünüldüğünde tam bir sınıflandırma ve net sonuçların alınması oldukça zor olabileceği için daha dar zamanlı ve daha geniş katılımlı çalışmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Demografik veriler karşılaştırıldığında gruplar arasında fark bulunmadı.
2. Biyokimyasal değerlerin karşılaştırılmasında sadece kalsiyum ve fosfor değerlerinin karşılaştırmalarında anlamlı fark bulundu.
3. Hasta grubunda platelet sayısı kontrol grubuna göre düşük bulundu.
4. Gruplar arasında mutlak eozinofil, mutlak nötrofil ve yüzde nötrofil karşılaştırmalarında anlamlı farklılıklar bulundu.
5. D vitamini düzeyleri açısından fark bulunmadı.
6. PTH düzeyleri açısından fark bulunmadı.

7. KAYNAKLAR

1. Wilson NH. The significance of early wheezing. *Clin. Exp. Allergy*. 1994; 24: 522-9.
2. Bousquet J, Clark TJ, Hurd S, Khaltaev N, Lenfant C, O'byme P, Sheffer A. GINA guidelines on asthma and beyond. *Allergy*. 2007;62(2):102-12.
3. Martinez FD. New insights into the natural history of asthma: primary prevention on the horizon. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 939-45.
4. Moss MH, Gem JE, Lemanske RF. Asthma in infancy and childhood. In: Atkinson NF, Yunginger JW, Buse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER (eds) *Middleton's Allergy: Principles and Practice*, 6th ed. Philadelphia, Mosby, Inc. 2003: 1225-56.
5. Tahan F, Şekerel BF. Allerjik hastalıklardan korunma. *Klinik Çocuk Forumu*. 2003; 3(4): 43-7.
6. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998; 338: 777-783.
7. Melen E, Kere J, Pershagen G, Svartengren M, Wickman M. Influence of male sex and parental allergic disease on childhood wheezing: role of interactions. *Clin Exp Allergy* 2004;34:839-44
8. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM. Asthma and wheezing in the first six year of life. *N Engl J Med*. 1995;332:1338-40.
9. Morgan WJ, Martinez FD. Risk factors for developing wheezing and asthma in childhood. *Pediatr Clin North Am*. 1992; 39: 1185-97.
10. Modified Keresmar CM. The respiratory system. In Behrman RE, Kleigman RM (eds): *Nelson Essentials of pediatrics*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1994, p 447.
11. Jartti T, Lehtinen P Vuorinen T, Osterback R, van den Hoogen B, Osterhaus AD, Ruuskanen O. Respiratory picornaviruses and Respiratory syncytial virus as causative agents of acute expiratory wheezing in children. *Emerging Infectious Diseases*, 2004; 10(6): 1095-101.
12. Wennergren G, Kristjansson S. Relationship between respiratory syncytial virus bronchiolitis and future obstructive airway diseases. *Eur Respir J* 2001;18:104.
13. Wats DM, Goodman D. Wheezing, bronchiolitis and bronchitis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th edition. 2008: 1773-7.
14. Piedimonte G. The association between respiratory syncytial virus infection and reactive airway disease. *Respir Med* 2002; 96:25-9.
15. Welliver RC, Ogra PL. Respiratory syncytial virus-specific IgE antibody responses at the mucosal surface: predictive value for recurrent wheezing and suppression by ribavirin therapy. *Adv Exp Med Biol*. 1997; 216B: 1701-8.
16. Hande Yılmaz, Nilüfer Tek. Cultural Differences in Infant Nutrition and Effects on Baby Health. *J*

Curr Pediatr 2014;12:165-71

17. Wafula EM, Limbe MS, Onyango FE. Effects of passive smoking and breastfeeding on childhood bronchial asthma. *East Afr Med J*. 1999;76:606-9.
18. Ly NP, Gold DR, Weiss ST, Celedon JC. Recurrent wheeze in early childhood and asthma among children at risk for atopy. *Pediatrics*. 2006; 117:1132-8.
19. Robert C, Welliver MD, Martha S. Predictive value of respiratory syncytial virus specific IgE responses for recurrent wheezing following bronchiolitis. *J Pediatr*. 1986;109:776-80.
20. Peat JK, Tovey E, Toelle B, Haby MM, Gray EJ, Mahmic A, Woolcock AJ. House dust mite allergens: a major risk factor for childhood asthma in Australia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:141-6.
21. Platts TA, Rakes G, Heymann PV. The relevance of allergen exposure to the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:503-8.
22. Dik N, Tate RB, Manfeda J, Anthonisen NR. Risk of physician-diagnosed asthma in the first six years of life. *Chest*. 2004; 126(4): 1147-53.
23. Chang MY, Hogan AD, Rakes CP. Salivary cotinine levels in children presenting with wheezing to an emergency department. *Ped Pulmonol*. 2000;29:257-63.
24. Jauniaux E, Gulbis B, Acharya G, Thiry P, Rodeck C. Maternal tobacco exposure and cotinine levels in fetal fluids in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1999;93:25-9.
25. Lannero E, Wickman M, Pershagen G, Nordvall L. Maternal smoking during pregnancy increases the wheezing during the first years of life (BAMSE). *Respir Res* 2006;7(1):3.
26. Skoner D. The wheezing infant. *Ped Clin North Am*. 1998;35:1011-27.
27. Rona RJ, Gulliford MC, Chinn S. Effects of prematurity and intrauterine growth on respiratory health and lung function in children. *BMJ* 1993;306:817-20.
28. Rusconi F, Galassi C, Bellasio M, Piffer S, Lombardi E, Bonci E, Armenio L. Risk factors in the pre/perinatal and early life(first year) for wheezing in young children. *Epidemiol Prev*. 2005;29:47-51.
29. Christopher C. Copenhaver, James E. Gem, Zhanhai Li, Peter a. Shult, Louis A. Rosenthal. Cytokine response patterns, exposure to viruses, and respiratory infections in the first year of life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:175-80.
30. Collin SM, Granell R, Westgarth C, Murray J, Paul E, Sterne JAC, and Henderson AJ. Pet ownership is associated with increased risk of non-atopic asthma and reduced risk of atopy in childhood: findings from a UK birth cohort. *Clin Exp Allergy*. 2015 Jan; 45(1): 200–210.
31. Stein RT, Holberg CJ, Sherrill DL, WriHGt Al, Morgan WJ, Taussig LM, Martinez FD. The influence of parental smoking on respiratory symptoms in the first decade of life: The Tucson

Children's Respiratory Study. *Am J Epidemiol* 1999; 149:1030-37

32. Taussig LM, Wright AL, Holbert CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy & Clinical Immunol*, 2003; 111(4):661-75.

33. Martinez F, Godfrey S. Wheezing disorders in the Preschool Child- Pathophysiology and Management. London and New York, Martin Dunitz. 2003; 1-21.

34. Alwan WH, Kozłowska WJ, Openshaw PJM. Distinct types of lung disease caused by functional subsets of antiviral T cells. *J Exp Med*. 1994;179:81-9.

35. Martinez F, Cline M, Burrows B. Increased incidence of asthma in children of smoking mothers. *Pediatrics*. 1992;89:21-6.

36. Wright AL. The epidemiology of the child. Who is at risk for what. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:1-3.

37. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1501-7.

38. Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S, Arshad SFI. Characterisation of atopic and nonatopic wheeze in 10 years old children. *Thorax*. 2004;59:563-8.

39. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Relationship between childhood atopy and wheeze: what mediates wheezing in atopic phenotypes? *Ann Allergy Asthma*. 2006;97:84-91.

40. Lemanske RF, Jr. The childhood origins of asthma (COAST) study. *Ped Allergy Immunol*. 2002; 13:38-43

41. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, Wright AL, Martinez FD. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by 13 years. *Lancet*. 1999;354:541-5.

42. Gem JE, Lemanske RF, Busse WW. Early life origins of asthma. *J Clin Invest*. 1999;104:837-43.

43. Dorman SE, Uzel G, Roesler J, Bradley JS, Bastian J, Billman G, King S, Filie A, Schermerbom J, Holland SM. Viral infections in interferon-gamma receptor deficiency. *J Pediatr*. 1999;135:640-3.

44. Matsui E, Kaneko H, Teramoto T. Reduced IFN- γ production in response to IL-12 stimulation and/or reduced IL-12 production in atopic patients. *Clin Exp Allergy*. 2000;30:1250

45. Williams TJ, Jones CA, Miles EA, Warner JO, Warner JA. Fetal and neonatal IL-13 production during pregnancy and at birth and subsequent development of atopic symptoms. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:951-9.

46. Kaan A, Dimich-Ward H, Manfieda J, Becker A, Watson W, Ferguson A, Chan H, Chan-Yeung M. Cord blood IgE: its determinants and prediction of development of asthma and other allergic

- disorders at 12 months. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;84:37-42.
47. Jones CA, Holloway JA, Warner JO. Does atopic disease start in fetal life? *Allergy.* 2000;55:2-10.
48. Liu CA, Wang CL, Chuang H, Ou CY, Hsu TY, Yang KD. Prediction of elevated cord blood IgE levels by maternal IgE levels, and the neonates gender and gestational age. *Chang Gung Med J.* 2003;26(8):561-9.
49. Halonen M, Stem D, Taussig LM, WriHGt A, Ray CG, Martinez FD. The predictive relationship between serum IgE levels at birth and subsequent incidences of lower respiratory illness and eczema in infants. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146:866-70.
50. Liu CA, Wang CL, Chuang H, Ou CY, Hsu TY, Yang KD. Prenatal prediction of infant atopy by maternal but not paternal total IgE levels. *Allegy Clin Immunol.* 2003;112(5):899-904.
51. Bjerke T, Hedegaard M, Henriksen TB, Neilsen BW, Schiotz PO. Several genetic and environmental factors influence cord blood IgE concentration. *Pediatr Allergy Immunol.* 1994; 5(2): 88-94.
52. Chandra RK, Puri S, Cheema PS. Predictive value of cord blood IgE in the development of atopic disease and role of breast-feeding in its prevention. *Clin Allergy.* 1985; 15(6):517-22.
53. Prescott SL, Holt PG. Abnormalities in cord blood mononuclear cytokine production as a predictor of later atopic disease in childhood. *Clin Exp Allergy.* 1998;28:1313-6.
54. Warner JO, Jones CA, Kilbum SA, Vance HG, Warner JA. Prenatal sensitization in humans. *Ped Allergy Immunol.* 2000; 11(suppl. 13):252-9
55. Vance HGS, Holloway JA. Early life exposure to dietary and inhalant allergens. *Ped Allergy Immunol.* 2002;13 (Suppl. 15): 14-8.
56. Wagner CL, Taylor SN, Hollis BW. Does D vitamini make the world go round? *Breastfeeding Medicine* 2008; 3: 239-50
57. Ataş A, Çakmak A, Soran M. D Vitamini Metabolizması ve Rikets Hastalığı. *Bakırköy Tıp Dergisi.* 2008;4:1-7
58. Kochupillai N. The physiology of D vitamini: current concepts. *Indian J Med Res.*2008 Mar; 127(3): 256-62
59. Hatun Ş, Bereket B, Çalıkoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği venutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2003; 46: 224-41
60. Henderson A. D vitamini and the breastfed infant. *J Obstet Gynecol NeonatalNurs* 2005;34:367-72
61. Saner G. Beslenme gereksinimleri. *Pediatrici. Neyzi O, Ertuğrul T. (eds) 4. Baskı. İstanbul, Türkiye: Nobel Tıp Kitabevi, 2010:195-210.*
62. Bikle D. Nonclassic action of D vitamini. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*

2009; 94: 26-34

63. Holick MF. D vitamini deficiency: what a pain it is. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78: 1457-9.

64. Wagner CL, Frank RG, and tire Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. Prevention of rickets and D vitamini deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008; 122:1142-52

65. Holick MF. D vitamini: Extraskkeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39: 381-400

66. McGrath J, Feron F, Eyles D. D vitamini: The neglected neurosteroid. *Trends Neurosci* 2001;24:570-1

67. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin M-R, Virtanen SM. Intake of D vitamini and risk of type 1 diabetes: a birth cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500-3

68. Vieth R. D vitamini supplementation, 25-hydroxyD vitamini concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69(5): 842-56.

69. Adams JS, Hollis BW. D vitamini: Synthesis, metabolism and clinical measurement. In: Coe FL, Favus MJ. (eds) *Disorders of bone and mineral metabolism*, 2th edition. Philadelphia. Lippincott Williams&Wilkins, 2002:157-74

70. Holick MF. D vitamini deficiency. *N Engl J Med.* 2007 ; 357(3): 266-81

71. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. D vitamini. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005; 289:8-28.

72. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current Understanding of the Molecular Actions of D vitamini. *Physiol Rev.* 1998; 78: 1193-231

73. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of D vitamini. *Trends Biochem Sci* 2004; 29: 664-73.

74. World Health Organization (WHO) Diet, nutrition and the prevention of chronic disease report of a joint expert consultation Geneva 2003.

75. Steven AA. Dietary Guidelines for Calcium and D vitamini: A New Era. *Pediatrics* 2011; 127: 566-8

76. T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. Gebelere D Vitamini Destek Programı (www.saglik.gov.tr/ACSAP)

77. Hatun Ş, Özkan B, Orbak Z, Doneray H, Çizmecioğlu F, Toprak D. D vitamini deficiency in early infancy. *Journal of Nutrition* 2005; 135: 279-82

78. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-HuHGes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyD vitamini for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 18 -28.

79. Chang W, Tu C, Pratt S, Chen TH, Shoback D. Extracellular Ca²⁺ sensing receptors modulate

- matrix production and mineralization in chondrogenic RCJ3.1C5.18 cells. *Endocrinology* 2002; 143: 1467-74.
80. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of D vitamini. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1689-96
81. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of D vitamini receptor ligands. *Endocr Rev* 2005; 26: 662-87
82. Zittennann A. D vitamini and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 39-48.
83. Misra M, Pacaud D, Petryk Collett-Solberg PF, Kappy M. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. D vitamini deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendation. *Pediatrics* 2008; 122: 398-417
84. Holick MF. Resurrection of D vitamini deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-72.
85. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. D vitamini and human health: Lessons from D vitamini receptor null mice. *Endocrine Reviews* 2008; 11: 1-103
86. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. D vitamini intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 72-7
87. Holick MF, Chen TCC. D vitamini Deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1080-6.
88. Dimeloe S, Nanzer A, Ryanna K, Hawrylowicz C. Regulatory T cell, inflammation and the allergic response- The role of glucocorticoids and D vitamini. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 120: 86-95.
89. Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantoma MT. The targets of D vitamini depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem* 2003; 89: 922-33.
90. Froicu M, Weaver V, Wynn TA, Welsh JE, Cantoma MT. A crucial role for the D vitamini receptor in experimental inflammatory bowel diseases. *Mol Endocrinol* 2003; 17: 2386-92.
91. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1 alpha,25- dihydroxy D vitamini 3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001; 167: 4974-80.
92. Searing DA, Zhang Y, Murphy J, Hauk PJ, Goleva E, Leung DY. Decreased serum D vitamini levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 995-1000
93. Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP, Stevens AD, Leung DY. D vitamini levels, lung function

and steroid response in adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 699-704.

94. Zhang Y, Goleva E, Leung DY. D vitamini enhances glucocorticoid-induced mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 (MKP-1) expression and their antiproliferative effect in peripheral blood mononuclear cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:31.

95. Taback SP, Simons FER. Anaphylaxis and D vitamini: a role for the sunshine hormone? *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 128-30.

96. Hata TR, Kotol P, Jackson M, Nguyen M, Paik A, Udall D, et al. Administration of oral D vitamini induces cathelicidin production in atopic individuals. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 828-31.

97. Walker VP, Modlin RL. The D vitamini connection to pediatric infections and immune function. *Pediatric Research* 2009; 65: 106-13.

98. Yim S, Dhawan P, Ragonath C, Christakos S, Diamond G. Induction of cathelicidine in normal and CF bronchial cells by 1,25(OH)2D. *J Cyst Fibros* 2007; 6:403-10.

99. HuHGes DA, Norton R. D vitamini and respiratory health. *Clinical Experimental Immunology* 2009; 158: 20-25

100. Bikle D. D vitamini regulated keratinocyte differentiation. *J Celi Biochem* 2004; 92: 436-40.

101. Wagner CL, Taylor SN, Hollis BW. Does D vitamini make the world go round? *Breastfeeding Medicine* 2008; 3: 239-50.

102. Dogru M, Seren LP. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in children with recurrent wheezing and relation to the phenotypes and frequency of wheezing. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2017;49(6):257-62.

103. Özkan B, Yıldırım BK. Rikets. *Güncel Çocuk Sağlığı.* 2007; 5(1): 34-41.

104. Manson JE, Brannon PM, Rosen CJ and Taylor CL. D vitamini Deficiency — Is There Really a Pandemic? *N Engl J Med* 2016; 375:1817-20

105. Kadir Şerafettin Tekgündüz, Handan Alp, Mevlüt Kürşat Akkar. Is D vitamini deficiency alone sufficient to increase the incidence of neonatal sepsis? *European Journal of Pediatrics.* 6/2015

106. Guyton CA (Çeviri Gökhan N, Çavuşoğlu H). *Tıbbi Fizyoloji.* 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1989; 2: 1401-21, 1355-79, 1423-42, 1131-44, 1193-201.

107. Ersöz B. Kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenleyen hormonlar. Onat T, Emerk K, Sözmén EY, editörler. *İnsan Biyokimyası'nda.* Ankara: Palme Yayıncılık, 2002; 467-472.

108. McLaren DS (Çeviri Onultan O). Beslenme ve metabolizma hastalıkları. Berkow R, Fletcher AJ, Bondy PK, Dilts PV, Douglas RG, Drossman DA et al, editors. *The Merck Manual Tanı ve Tedavi El Kitabı.* 2 Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi: 1995; 932-1054.

109. Türkteş İ, Selçuk ZT, Kalyoncu AF. Prevalance of asthma and wheezing in Turkish children. *EurRespir J* 1998;(29):52.
110. Litonjua AA. Childhood asthma may be a consequence of D vitamini deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 202-7.
111. Lewis S, Richards D, Bynner J et al. Prospective study of risk factors for early and persistent wheezing in childhood. *Eur Respir J* 1995; 8: 349-56.
112. Perez-Yarza EG, Moreno A, Lazaro P et al. The association between respiratory syncytial virus infection and the development of childhood asthma: a systematic review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(8):733-39.
113. Henderson J, Hilliard TO Sherriff A ve ark. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: A longitudinal birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 386-92.
114. Dutta A, Warner J. Hypocalcemic rickets presenting with dilated cardiomyopathy. *ESPE 41th Annual Meeting, 2002 Madrid. Congress Book, p.86.*
115. Ozdemir A, Dogruel D, Yilmaz O. Vitamin D status in infants with two different wheezing phenotypes. *Indian J Pediatr.* 2016;83(12-3):1386-91.