



# Çocuklarda D Vitamini Eksikliğinin Astım Kontrolü ve Şiddeti Üzerine Etkisi

## Effects of Vitamin D Levels on Asthma Control and Severity in Children

Ahmet TÜRKELİ<sup>1</sup>, Oya AYZAZ<sup>2</sup>, Ali UNCU<sup>3</sup>, Bayram ÖZHAN<sup>4</sup>, Aslı KAVAZ TUFAN<sup>2</sup>, Veysel Nijat BAŞ<sup>2</sup>, Özge YILMAZ<sup>5</sup>, Hasan YÜKSEL<sup>5</sup>

<sup>1</sup> **Eskişehir Devlet Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Hastalıkları Bölümü, Eskişehir, Türkiye**  
Eskisehir State Hospital, Department of Pediatric Allergy and Immunology, Eskisehir, Turkey

<sup>2</sup> **Eskişehir Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastalıkları Bölümü, Eskişehir, Türkiye**  
Eskisehir State Hospital, Department of Pediatrics, Eskisehir, Turkey

<sup>3</sup> **Eskişehir Devlet Hastanesi, Biyokimya Bölümü, Eskişehir, Türkiye**  
Eskisehir State Hospital, Department of Biochemistry, Eskisehir, Turkey

<sup>4</sup> **Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bölümü, Denizli, Türkiye**  
Pamukkale University Medical Faculty, Department of Pediatric Endocrinology, Denizli, Turkey

<sup>5</sup> **Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve Solunum Bölümü, Manisa, Türkiye**  
Celal Bayar University Medical Faculty, Department of Pediatric Allergy and Pulmonology, Manisa, Turkey

### ÖZ

**Giriş:** Günümüzde astım ve vitamin D eksikliği prevalansı oranı paralel şekilde artmakta ve önemli morbiditelere neden olmaktadır. Çalışmanın amacı, serum D vitamini düzeylerini astımlı çocuklar ile sağlıklı kontroller arasında karşılaştırmak, D vitamini düzeylerinin astım klinik parametreleri ile ilişkisini ve astım kontrolü üzerine etkisini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Çocuk İmmünolojisi ve Allerji polikliniğine Aralık 2014-Şubat 2015 ayları arasında başvuran 115 astımlı çocuk ile 115 sağlıklı kontrol alındı. 25 hidroksivitamin D (25(OH)D) düzeyleri ölçüldü. D vitamini düzeyi  $\geq 20$  ng/ml yeterli 20 ng/ml altı eksik olarak değerlendirildi. Astım Kontrolü Global Initiative for Asthma (GINA) rehberi ve çocukluk çağı astım kontrol testi (C-ACT) kullanılarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Astım grubunda D vitamini düzeyi 17.27 (5.77) ng/ml kontrol grubunda 22.78 (10.64) ng/ml ölçüldü ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p = 0.001$ ). D vitamini durumuna göre astımlı çocukların %72.2'sinde D vitamini eksik, %27.8'nde D vitamini yeterli idi. D vitamini eksik grupta bir önceki yıl astım alevlenmesi, acil servis başvurusu ve hastaneye yatış sayısı D vitamini yeterli gruptan daha fazla idi (sırası ile  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$  ve  $p < 0.002$ ). D vitamini eksik grupta kontrolsüz astım oranı D vitamini yeterli

### ABSTRACT

**Objective:** The prevalence rates of asthma and vitamin D deficiency have been increasing in parallel, leading to significant morbidity. This study aimed to compare the vitamin D levels in the children with asthma and in healthy controls and to assess the relationship between vitamin D levels and asthma clinical parameters and control.

**Materials and Methods:** 115 children with asthma and 115 controls who presented to the Pediatric Immunology and Allergy outpatient clinic between December 2014 and February 2015 were enrolled in the study. Vitamin D levels were measured. Levels  $\geq 20$  ng/ml were considered adequate and those lower than 20 ng/ml as deficient. Asthma control was classified according to the Global Initiative for Asthma guidelines (GINA) and Childhood asthma control test (C-ACT).

**Results:** Serum vitamin D levels were 17.27 (5.77) ng/ml in the asthma group and 22.78 (10.64) ng/ml in the control group, indicating statistical significance ( $p = 0.001$ ). When the asthma patients were divided into groups according to vitamin D level, 72.2% were deficient while 27.8% had adequate levels. The number of asthma exacerbations, number of emergency service visits and the number of hospitalizations within the last year were higher in the deficient group, compared to the adequate group ( $p < 0.001$ ,  $p$

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence**

Ahmet TÜRKELİ

Eskişehir Devlet Hastanesi,

Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Hastalıkları Bölümü, Eskişehir, Türkiye

e-posta: aturkeli1965@hotmail.com

gruba göre daha fazla idi ( $p < 0.01$ ). D vitamini düzeyi ile ACT puanı arasında pozitif ilişki saptandı.

**Sonuç:** Çalışmanın sonunda D vitamini eksikliğinin astımlı çocuklarda sağlıklı kontrollere göre daha fazla olduğu saptandı. Astım şiddetinde artma ve astım kontrolünde bozulmanın D vitamini eksikliği ile ilişkili olduğu gösterildi. D vitamini düzeyleri ile ACT puanı arasında pozitif ilişki saptandı.

**Anahtar kelimeler:** Astım, D vitamini, çocuk, astım kontrol, ACT

**Geliş Tarihi:** 19/01/2016 • **Kabul Tarihi:** 29/03/2016

$<0.001$  and  $p < 0.002$ , respectively). Uncontrolled asthma rates were higher in the deficient group, compared to the adequate group ( $p < 0.01$ ). Serum vitamin D levels were correlated with the ACT score ( $r=0.204$ ,  $p=0.03$ ).

**Conclusion:** The rate of vitamin D deficiency was higher in asthmatic children compared to the controls. We also showed that increased asthma severity and reduced asthma control were associated with vitamin D deficiency. There was a positive correlation between serum vitamin D levels and asthma control.

**Key words:** Asthma, vitamin D, children, asthma control, ACT

**Received:** 19/01/2016 • **Accepted:** 29/03/2016

## GİRİŞ

Astım çocukluk çağının en sık görülen kronik inflamatuvar bir hastalığıdır ve hastaların yaklaşık yarısında belirtiler genellikle yaşamın erken çocukluk döneminde başlar (1). D vitamini eksikliği, obezite, şehir hayatı gibi astım için sosyodemografik risk faktörleri arasında sayılmaktadır (2). D vitamininin %10'u gıdalar ile alınmakta %90'ı güneş ışığındaki UV ile deride sentezlenmektedir (3). Günümüzde astım ve D vitamini eksikliği prevalansı oranlarının paralel olarak artmasından batı tipi yaşam tarzının benimsenmesi ile beslenme alışkanlıklarının değişmesi ve dış ortamda daha az vakit geçirilmesinin rol oynadığı düşünülmektedir (4). D vitamini etkisini biyolojik olarak aktif olan formu 1-25(OH) $D_3$ 'ün (kalsitriol) vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanması ile göstermektedir. VDR'ü nükleer steroid reseptör grubundan olup inflamasyon ve immünomodülasyon ile ilgili çok sayıda genin transkripsiyonunu düzenler (5). D vitamininin astım patogenezinde immün fonksiyonları iyileştirerek, anti-inflamatuvar etki göstererek, steroid direncini azaltarak, glukokortikoidlerin etkilerini güçlendirerek, hücre döngüsünü yavaşlatarak ve remodellingi azaltarak rol oynadığı düşünülmektedir (6-9).

Son zamanlarda astım ve D vitamini eksikliği arasında olası bir ilişki hakkında hızla artan sayıda çalışmalar yapılmasına rağmen elde edilen kanıtlar hâlâ çelişkilidir. Bazı kesitsel çalışmalarda serum D vitamini düzeylerinin astımlı çocuklarda sağlıklı çocuklara göre daha düşük olduğu (4,10-12) sınırlı sayıdaki çalışmada serum D vitamini düzeylerindeki yüksekliğinin astım riskinde artmaya neden olduğu gösterilmiştir (13,14). Bazı çalışmalarda ise bu farklılıklar gözlenmemiştir (15-19). D vitamini ve günümüzdeki astım rehberlerinde

astım tedavisinin ana amacı olarak ifade edilen astım kontrolü ilişkili yapılmış sınırlı sayıda çalışma vardır. Astımlı hastalarda D vitamini düzeyleri ile astım şiddeti, alevlenme, acil servis başvurusu ve hastaneye yatış sayısı gibi klinik parametreler arasındaki ilişki, çalışmalara göre farklılıklar göstermektedir (7,12,15,20,21).

Bu çalışmanın amacı, serum D vitamini düzeylerini astımlı çocuklar ile sağlıklı kontroller arasında karşılaştırmak, D vitamini düzeylerinin astım klinik parametreleri ile ilişkisini ve astım kontrolü üzerine etkisini değerlendirmektir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Polikliniğine Aralık 2014-Şubat 2015 ayları arasında başvuran 5-11 yaşlarında GINA rehberine (1) göre hafif ve orta şiddette astımı olan 115 çocuk ile kontrol grubu olarak genel pediatri polikliniğine başvuran aynı yaş grubunda 115 sağlıklı çocuk sıra ile alındı. Astım tanısı GINA 2014 rehberine göre konuldu. D vitamini, sistemik glukokortikoid veya antikonvülfiz ilaçlar gibi D vitamini düzeyini etkileyebilecek ilaç alan, akut veya kronik hastalığı olan çocuklar çalışmaya alınmadı. Kontrol grubu için allerjik hastalık varlığı da dışlanma kriteri oldu. Bu olgu kontrol çalışması Eskişehir Devlet Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Çalışmaya alınan her çocuk için yasal velilerinden "bilgilendirilmiş olur formu" alındı.

Başvuruda hasta ve kontrol grubundaki çocukların yaş, cinsiyet, boy, kilo, anne baba ve kardeşlerde allerjik hastalık varlığı (astım, allerjik rinit ve atopik dermatit), güneş ışığı maruziyeti süresi (saat 10 ile 15 arasında en az 10 dakika) kaydedildi (22).

Başvuru anında astımlı hastaların her biri en düşüğü "0" en yükseği "3" puandan oluşan "solunum sayısı", "çekilmeler", "dispne" ve "hışıltı" değerlendirmesinden oluşan "Astım Semptom Skoru" (ASS) kaydedildi (23). Hastaların son bir yıl içindeki acil servis başvurusu, alevlenme sayısı ve hastaneye yatış sayıları kaydedildi. Çocuk allerji uzmanı tarafından GINA rehberine göre astım şiddeti (hafif ve orta) ve astım kontrol düzeyleri (tam kontrol, kısmi kontrol ve kontrolsüz) değerlendirildi. Astım kontrolü değerlendirmesinde son 4 hafta içinde gündüz semptomları, gece uyanmaları, kurtarıcı ilaç ihtiyacı, aktivasyon kısıtlaması varlığı veya yokluğu ile 1. saniye zorlu ekspiryum volümü (FEV<sub>1</sub>) dikkate alındı. Bunun yanında çocukluk çağı astım kontrol testi (C-ACT) ölçeği çocuklar ve aileleri tarafından dolduruldu (24). C-ACT hastaların kendileri tarafından doldurulan astım semptomları ve astımın günlük fonksiyonlar üzerine etkilerini ölçen 7 sorudan oluşan bir ölçektir. İlk 4 soru çocuklar sonraki 3 soru aileler tarafından doldurulur. Her bir sorunun çocuklar için 0 en kötüsü, 3 en iyisi olmak üzere 4 yanıtı, aileler için 0 en kötüsü 5 en iyisi olmak üzere 6 seçeneği vardır. Olası puanlar en düşük 0'dan (total olarak kontrolsüz astım) en yüksek 27 puana ( tam astım kontrolü) kadar değişir. 19 ve altı puan kontrolsüz astım olarak kabul edilir.

Spirometrik değerlendirmeler için Spirobank G (Roma, İTALYA) solunum fonksiyon testi cihazı kullanıldı. Solunum fonksiyon testi cihazıyla ölçümler oturur pozisyonda, oda ısısında, burun mandalla kapatılarak yapıldı. Her ölçüm üç kez tekrarlanılarak en iyi değerler seçildi. Her ölçüm üç kez tekrarlanarak en iyi değerler seçildi. Spirometrik değerlendirmelerden FEV<sub>1</sub>, zorlu vital kapasite (FVC) ekspiryum zirve akımı (PEF) ve 1. saniye zorlu ekspiryum volümü/zorlu vital kapasite (FEV<sub>1</sub>/FVC) değerleri çalışmada kullanıldı.

Periferik venöz kan örnekleri serum D vitamini, IgE düzeyi ve periferik kan eozinofil sayısını ölçmek için aynı gün alındı. 25(OH)D vitamin düzeyi ECLIA (electrochemiluminescence immunoassay; Cobas E601 Immunoassay System, Roche Diagnostics, USA) ile hormon laboratuvarında çalışıldı. D vitamini düzeyi 20 ng/ml altı "eksik", 20 ng/ml ve üzerindeki değerler "yeterli" olarak kabul edildi (25). Eozinofil sayısı CBC cihazı (Cell Dyne 3700 Analyzer, Abbott Diagnostics USA) tarafından sayıldı. IgE için standart biyokimya tüpüne alınan

örnekler seroloji laboratuvarında Chemiluminescence immünometrik yöntemi ile (Immulight 2000, NJ, USA) rutin değerlendirme olarak çalışıldı.

### İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz SPSS15.0 yazılım programı (Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. P değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Dağılımların normalliği Kolmogorov-Smirnov testine dayandırıldı. Normal dağılımda bağımsız gruplar için "student t test" kullanıldı ve kantitatif veriler ortalama  $\pm$ SD olarak verildi. Dağılımın normal olmadığı bağımsız gruplar için "Manney Whitney U test" kullanıldı, kantitatif veriler ortanca  $\pm$  alt-üst dörttebir gruplar olarak verildi. Non-parametrik karşılaştırmalarda "Ki-kare testi" kullanıldı, p<0.05 anlamlı kabul edildi. D vitamini ile değişkenler arasındaki ilişki "Pearson korelasyon testi" ile gösterildi ve p<0.05 anlamlı kabul edildi.

### SONUÇLAR

#### Astımlı Çocuklar ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

Astımlı 115 çocuk ve sağlıklı 115 kontrolün ortanca yaşları sırası ile 6 (5.5-9) yıl ve 7 (6-9) yıl idi. Astım hastalarının %54.8'i kontrollerin %53'ü erkek idi (Tablo I).

Boy, kilo ve yeterli süre güneş ışığı alma oranı hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Ailede atopik hastalık varlığı astım grubunda %61 kontrol grubunda %40.9 olarak saptandı (Tablo I).

#### Astımlı Çocuklar ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Sonuçları

Astım grubunda 25(OH)D düzeyi 17.27 (5.77) ng/ml, kontrol grubunda 22.78 (10.64) ng/ml ölçüldü ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Şekil 1) (Tablo I). D vitamini astımlı hastaların %72.2'nde eksik %27.8'nde yeterli düzeyde saptanırken kontrol grubunda %53.9 eksik %46.1 oranında yeterli düzeyde saptandı, D vitamini durumu gruplar arasında istatistiksel olarak farklı idi (Tablo I). Astım ve kontrol grubundaki çocukların hiçbirisinde aktif rikets saptanmadı.

Astım hastalarının total IgE değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek saptanırken eozinofil sayıları gruplar arasında istatistiksel olarak fark göstermedi (Tablo I).

### D Vitamini Durumuna Göre Astımlı Çocukların Sosyodemografik Özellikleri

D vitamini düzeyi eksik 83 çocuk ile D vitamini düzeyi yeterli 32 çocuğun ortanca yaşları sırası ile 6 (5-9) yıl ve 7 (6-9) yıl idi. Erkek cinsiyet oranı D vitamini eksik grupta %55.4 D vitamini yeterli grupta %53.1 idi (Tablo II). Boy, kilo ve ailede allerjik hastalık varlığı D vitamini düzeyi eksik ve D vitamini yeterli gruplar arasında istatistiksel olarak farklı değildi (Tablo II). Yeterli süre güneş ışığı alma oranı D vitamini eksik grupta %21.7, D vitamini yeterli grupta %78.1 idi (Tablo II).

### D Vitamini Durumuna Göre Astımlı Çocukların Laboratuvar Bulguları

Astımlı hastalarda D vitamini düzeyi D vitamini eksik grupta 14.4 (11.7-17.3) ng/ml, D vitamini yeterli grupta 23.1 (20.9-25.8) ng/ml olarak ölçüldü. Total IgE ve eozinofil sayıları gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulunmadı (Tablo II).

Solunum fonksiyon testi değerleri D vitamini eksik ve D vitamini yeterli gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık göstermedi.

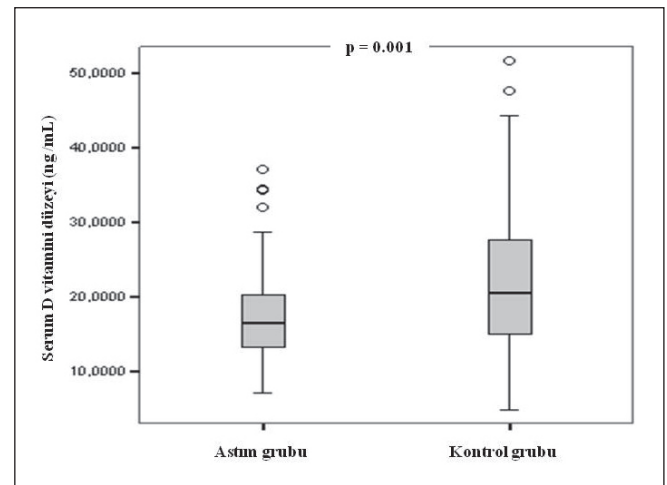
### D Vitamini Durumuna Göre Astımlı Çocukların Klinik Özellikleri

Astım tanısı konulma yaşı ile ASS değerleri D vitamini eksik ve D vitamini yeterli gruplar arasında anlamlı değil idi (Tablo III). Son bir yıl içerisindeki alevlenme sayısı, acil

servis başvuru sayısı ve hastaneye yatış sayısı D vitamini eksik grupta D vitamini yeterli gruba göre daha fazla idi (Tablo III).

Astım şiddeti iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi. D vitamini eksik grupta hafif astım oranı %26 D vitamini yeterli grupta %68.8 idi. Orta şiddette astım D vitamini eksik grupta %73.5, D vitamini yeterli grupta %31.2 oranında saptandı (Tablo III).

GINA'ya göre tam astım kontrolü D vitamini eksik grupta %6 D vitamini yeterli grupta %12.5, kısmi astım kontrolü D vitamini eksik grupta %35, D vitamini yeterli grupta %59.4, kontrolsüz astım oranı D vitamini eksik



Şekil 1. Astım ve kontrol gruplarında D vitamini düzeyleri.

Tablo I. Çalışma grubundaki çocukların sosyodemografik ve laboratuvar bulguları

	Astım grubu (n= 115)	Kontrol grubu (n= 115)	p*
Yaş (yıl)	6 (5.5-9)	7 (6-9)	0.18
Cinsiyet (erkek)	63 (54.8)	61 (53)	0.89 <sup>†</sup>
Boy (cm)	122 (115-129)	122 (115-133)	0.83
Ağırlık (kg)	24 (21-28)	24 (20-30)	0.71
Ailede atopik hastalık (var)	61 (53)	44 (38.3)	0.03 <sup>†</sup>
Güneş ışığı maruziyeti (10 dakika >)	43 (37.4)	47 (40.9)	0.69 <sup>†</sup>
D vitamini düzeyi (ng/ml)	17.27 (5.77)	22.78 (10.64)	0.001 <sup>‡</sup>
D vitamini durumu			0.001 <sup>†</sup>
Eksik (<20 ng/mL)	83 (72.2)	62 (53.9)	
Yeterli (≥20 ng/mL)	32 (27.8)	53 (46.1)	
Eozinofil sayısı	186 (107-350)	170 (88-300)	0.78
IgE	43.9 (16.5-238)	14.5 (6.9-36.7)	0.001

\* Mann-Whitney U-test, <sup>†</sup> Ki-kare (n-%), <sup>‡</sup>Student t-test

## D Vitamininin Astım Kontrolü ve Şiddetine Etkisi

Vitamin D Levels on Asthma Control and Severity

grupta %59, D vitamini yeterli grupta %28.1 idi ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo III).

ACT ortanca puanı D vitamini eksik ve D vitamini yeterli gruplarında sırası ile 13 (11-16) ve 16.5 (13-21) olarak

saptandı (Şekil 2) (Tablo II). ACT puanlamasına göre astımın kontrol altında olma oranı D vitamini eksik grupta %12 iken, D vitamini yeterli grupta %43.8 idi ve gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo III).

Tablo II. D vitamini durumuna göre hasta gruplarının sosyodemografik ve laboratuvar bulguları

	D vitamini eksik grup (<20 ng/ml) (n= 83)	D vitamini yeterli grup (≥20ng/ml) (n= 32)	p*
Yaş (yıl)	6 (5-9)	7 (6-9)	0.74
Cinsiyet (erkek)	46 (55.4)	17 (53.1)	0.84†
Boy (cm)	122 (114.5-130)	123 (118-127)	0.45
Ağırlık (kg)	24 (20-28)	25 (22.5-28)	0.13
Ailede atopik hastalık (var)	46 (55.4)	15 (46.9)	0.53†
Güneş ışığı maruziyeti (10 dakika >)	18 (21.7)	24.4 (4.5)	0.001†
D vitamini düzeyi (ng/ml)	14.4 (11.7-17.3)	23.1 (20.9-25.8)	0.001
Eozinofil sayısı	191 (112-366)	138.5 (97-314)	0.42
IgE	48.4 (16.5-275.5)	42.15 (16.5-129.5)	0.53
FVC	79 (69-91)	83.5 (76.5-94.5)	0.2
FEV <sub>1</sub>	87 (77.5-99)	90 (82.3-103)	0.28
FEV <sub>1</sub> / FVC	109 (105-111)	107 (102-111)	0.1
PEF	84 (74-94)	86.5 (75-90)	0.73

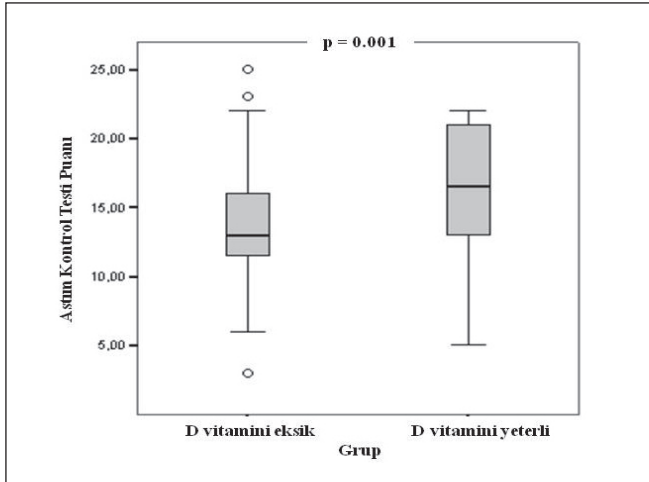
\* Manney whitney U test, †Ki-kare (n-%).

Tablo III. D vitamini durumuna göre hasta gruplarının klinik parametreleri

	D vitamini eksik grup (<20 ng/ml) (n= 83)	D vitamini yeterli grup (≥20ng/ml) (n= 32)	p*
Hastalığın başladığı yaş (yıl)	3 (2-5)	4 (2-5)	0.26
Astım semptom skoru	2 (1-3)	1 (1-3,5)	0.41
Astım morbiditeleri (önceki yıl)			
Alevlenme sayısı	4 (3-5)	3 (1-4)	0.001
Acil servise başvuru sayısı	3 (2-4)	2 (1-3)	0.001
Hastaneye yatış sayısı	0 (0-1)	0 (0-0)	0.002
Astım şiddeti			
Hafif	22 (26.5)	22 (68.8)	0.001†
Orta	61 (73.5)	10 (31.2)	
Astım kontrol düzeyi (GINA)			0.01†
Tam kontrol	5 (6)	4 (12.5)	
Kısmi kontrol	29 (35)	19 (59.4)	
Kontrolsüz	49 (59)	9 (28.1)	
Astım kontrol testi puanı	13 (11-16)	16.5 (13-21)	0.009
Kontrolsüz astım	73 (88)	18 (56.2)	0.001†
Astım kontrol altında	10 (12)	14 (43,8)	

\* Mann-Whitney U-test, †Ki-kare (n-%).





Şekil 2. D vitamini eksik ve D vitamini yeterli gruplarda Astım Kontrol Testi puanları.

### Serum D Vitamini Düzeyi ile Klinik Parametreler Arasındaki İlişki

D vitamini düzeyi ile son bir yıl içindeki alevlenme sayısı ( $r = -0.475$ ;  $p = 0.001$ ), acil servise başvuru sayısı ( $r = -0.897$ ;  $p = 0.001$ ) ve hastaneye yatış sayısı ( $r = -0.413$ ;  $p = 0.001$ ) arasında negatif bir ilişki saptandı. D vitamini düzeyi ile ACT puanı arasında pozitif bir ilişki saptandı ( $r = 0.204$ ;  $p = 0.03$ ). D vitamini düzeyi ile SFT parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

### TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonucunda, astımlı çocuklarda D vitamini düzeyi sağlıklı kontrollerden daha düşük ölçüldü. Astımlı çocuklar hastalar D vitamini durumuna göre eksik ( $<20$  ng/ml) ve yeterli ( $\geq 20$  ng/ml) olarak sınıflandırıldığında kontrolsüz astım oranı (GINA ve C-ACT) D vitamini eksik grupta D vitamini yeterli gruba göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Bunun yanı sıra D vitamini düzeyi ile C-ACT puanı arasında pozitif ilişki gözlemlendi. Bir önceki yıl astım alevlenmesi sayısı, acil servis başvuruları sayısı ve hastaneye yatış sayısı D vitamini eksik grupta D vitamini yeterli gruba göre anlamlı düzeyde yüksek idi. Yeterli süre güneş ışığı alma oranı, D vitamini eksik grupta D vitamini yeterli gruba göre anlamlı düzeyde düşük bulundu.

Çok sayıda çalışmada D vitamininin kalsiyum dengesi ve kemik mineralizasyonunda immünomodülatör olarak rol oynadığı bildirilmiştir. D vitamininin immünomodülatör etkisi romatoid artrit, lupus, inflamatuvar barsak

hastalıkları, tip 1 diabetes mellitus gibi bir dizi otoimmün ve inflamatuvar hastalık ile arasında bildirilen epidemiyolojik ilişkiyi açıklayabilir. Son yıllarda D vitamini ve astım ilişkili çok sayıda çalışma yapılmıştır ancak elde edilen sonuçlar tartışmalıdır. Serum 25(OH)D yaklaşık 15 güne varan yarılanma süresiyle uzun süredir D vitamini durumunu gösteren bir belirteç olarak kullanılmaktadır (26).

Güneş ışığına kısa süreli maruziyet ile deride D vitamini üretiminin azalması, bununla birlikte gıdalar ve takviyelerle ile yetersiz alım özellikle çocuklarda D vitamini eksikliğine yol açmaktadır. Bu da batılı yaşam tarzının benimsenmesine, benimsemeye bağlı olarak açık alanlarda harcanan zamandan kapalı alanlarda harcanan zamana kayma olduğunu desteklemektedir. Örneğin sadece ABD’de, Amerikalıların zamanlarının ortalama olarak %93’ünü kapalı alanlarda geçirdikleri tahmin edilmektedir (4).

Akdeniz bölgesi ülkeleri olan İtalya, Kıbrıs, Türkiye ile Orta Doğu ülkeleri olan İran ve Katar’da yapılan çalışmalarda astımlı çocuklarda D vitamini düzeylerinin sağlıklı çocuklara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (4,17,22,27,28). Bu çalışmanın sonucunda da, astımlı çocuklarda D vitamini düzeyi bu çalışmalara benzer şekilde kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Astımlı çocuklarda D vitaminini düzeyinin kontrol grubuna göre düşük olmasının nedeni alevlenme ve bunu tetikleyecek enfeksiyonlardan korunma amacıyla astımlı çocukların daha fazla iç ortamda vakit geçirmeleri ve daha az güneş ışığına maruz kalmaları olabilir. Bizim çalışmamızda da astımlı çocuklarda D vitamini eksikliği %72.2 oranında görülürken İtalya’da Chinellato ve ark.nın (29) yaptığı kesitsel çalışmada %53.3 oranında bulunmuştur. Bu fark bizim çalışmamızın Aralık-Şubat ayları arasında diğer çalışmanın ise Kasım ve Mart ayları arasında yapılmasından kaynaklanan mevsim farkı ile açıklanabilir. Ülkemizde Uysalol ve ark.nın (22) yaptığı çalışmada D vitamini eksikliği %67 oranında ve bizim çalışmamıza yakın oranlarda saptanmıştır. Ancak bunun aksi yönünde ülkemizde Doğru ve ark.nın (15) yaptığı çalışmada D vitamini eksikliği %43.3 oranında saptanmıştır ve kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda, D vitamini eksikliği oranının daha yüksek oranda saptandığının bulunmasının nedeni çalışmamızın kış mevsiminde yapılmış olması, bu çalışmanın ise sonbahar ve kış mevsiminde yapılması, ayrıca bu çalışmada olguların 3-8.5 yaş aralığı ile bizim çalışma grubumuza göre daha küçük yaşta çocuklardan oluşması neden olmuş olabilir.

Nitekim 2001–2006 National Health and Nutrition Examination Survey'deki 1-5 yaş arası çocuklardaki D vitamini eksikliğinin 6-11 yaş arasındaki çocuklardan daha az olduğunu gösteren çalışma bizim çalışma sonuçlarımızı desteklemektedir (30).

D vitamininin kemik metabolizması yanında astım gibi solunum ve allerjik hastalıkların patogeneğinde çoklu biyolojik etkilerinin olduğunu düşündüren kanıtlar giderek artmaktadır (3). Son on yılda D vitamininin doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemi üzerinde çeşitli etkileri olduğu gösterilmiştir (6). Dış çevreye karşı ilk engel olan innate doğal immün sistemin bir ögesi olan havayolu epiteli, dolaşımdaki 25(OH)D<sub>3</sub> aktif formu olan 1,25(OH)D<sub>3</sub>'e çeviren yüksek düzeyde enzim içerir. D vitamininin bu aktif formu enfeksiyon yanıtlarında lokal etkiye sahiptir, bu da enfeksiyonlara bağlı inflamasyonun azaltılmasında etkili olabilir (9). D vitamini özellikle solunum yolu patojenlerine karşı önemli bir antimikrobiyal peptid olan katelisinidin ekspresyonunu artırarak immün sistem üzerine etki etmektedir (8,32). D vitamini edinsel kazanılmış bağışıklık sistemi üzerinde inhibitör sitokinlerin salınımını (IL-10 ve TGF-β) ve CD4+ T lenfositlerin (Th1 ve Th2) kontrolünü sağlayan düzenleyici T regülatuar hücrelerin indüksiyonunu destekler. D vitamininin aynı zamanda astım şiddeti ve düşük steroid yanıtıyla ilişkili olan Th17 sitokinlerin üretimini de inhibe ettiği gösterilmiştir. D vitamini ayrıca steroid dirençli astımda glukokortikoide olan yanıtı ters çevirebilir (6,9,31). D vitamini eksikliğinin kortikosteroidlere yanıtın azalmasına neden olması astım ataklarına katkıda bulunabilir. Bu mekanizmalar sayesinde D vitamini aynı zamanda astım ataklarını azaltmada tedavi edici bir role sahip olabilir (7).

Searing ve ark. (7) D vitamini düzeyi düşük olan çocukların daha yüksek dozda inhaler kortikosteroid kullandığını göstermişlerdir. D vitamini düzeyleri düşük olan astımlı çocuklarda astımın daha şiddetli olduğu, alevlenme ve hastaneye yatış sayıları D vitamini yeterli olanlara göre daha fazla olduğunu gösterilmiştir (12,15,20,21). Bizim çalışmamızın sonucunda da orta şiddette astım D vitamin düzeyi düşük grupta D vitamini yeterli gruba göre daha yüksek oranda saptanmıştır. 1024 çocuğun alındığı Childhood Asthma Management Program (CAMP) çalışmasında D vitamini eksik olan çocukların prospektif olarak 4 yıl içinde daha şiddetli astım alevlenmesi geçirdiklerini göstermişlerdir (12). Bizim çalışmamızın sonucunda da CAMP çalışmasına benzer şekilde D vitamini düzeyleri düşük olan çocuklarda önceki

yıl daha fazla oranda alevlenme ve hastaneye yatış oranı saptandı. Alyasin ve ark.nın (31) çalışmasında D vitamini düzeylerinde düşüklük ile astım şiddeti ve hastaneye yatma oranları arasında bizim çalışma sonuçlarımızın aksine bir ilişki saptanmadı. Bu sonuç da onların çalışma grubunun yaş aralığının (6-18) bizim çalışma grubundan daha yüksek olması etkili olmuş olabilir.

Çocuklarda astım kontrolü ve D vitamini ilişkisini değerlendiren az sayıda çalışma vardır. Chinellato ve ark. (29) çalışmalarında serum 25(OH)D düzeyi ile havayolu obstrüksiyonunu gösteren spirometrik değerlerden FVC ve astım kontrolü (GINA ve C-AKT) arasında anlamlı ve pozitif ilişki saptamışlar ve bu çalışmada D vitamini düzeylerindeki düşüklük ile astım kontrolünde ve solunum fonksiyonlarında kötüleşme birlikteliğini göstermişlerdir. Ancak 25(OH)D düzeyi ile FEV<sub>1</sub> ile FEV<sub>1</sub>/FVC arasında ilişki saptamamışlardır (29). Benzer şekilde Gupta ve ark.nın (20) steroid dirençli ve orta şiddette astımlıların alındığı çalışmasında 25(OH)D düzeyi ile ACT puanı ve astım kontrolü arasında pozitif ilişki saptanmış yüksek 25(OH)D değerlerinde astım kontrolü daha iyi olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde de 2-14 yaş arası astımlı çocuklarda yapılan çalışmada D vitamini düzeyi arttıkça astım kontrol düzeyinin arttığı, D vitamini eksik ve yeterli gruplar arasında anlamlı fark olduğu gösterilmiştir (22). Düşük serum D vitamini düzeylerinde kontrolsüz astım oranının daha fazla olduğu sadece çocuklarda değil benzer şekilde erişkin ve ergenlerde de bildirilmiştir (33). Bizim çalışmamızın sonucunda da, bu çalışmalara benzer şekilde D vitamini düzeyi yeterli olan çocuklarda astım kontrolünün (GINA ve C-ACT) D vitamini eksik olan gruba göre daha iyi olduğu saptandı. Astım kontrolü ve D vitamini düzeyleri arasında yukarıdaki çalışmalara benzer şekilde pozitif ilişki gösterildi (22,29). Ancak çalışmamızın sonucunda Chineletto ve ark.nın (29) çalışmasında saptanan farklı olarak D vitamin düzeyleri ile FVC ile arasında bir ilişki saptanmadı. Bu çalışmaların sonuçlarından farklı olarak Alyasin ve ark.nın (31) yaptığı çalışmada astımlı çocuklarda D vitamini düzeyi ile spirometrik parametreler olan FEV<sub>1</sub> ve FEV<sub>1</sub>/FVC arasında pozitif ilişki saptanırken astım kontrolü ve D vitamini arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak bu çalışmada D vitamini eksik olan astımlı çocukların sayısının çok düşük olması bizim çalışmamızın sonuçlarından farklılık göstermesini açıklayabilir. Black ve Scragg (34) adölesan ve erişkinlerde yapmış olduğu çalışmada D vitamini düzeyi ile FEV<sub>1</sub> ve FVC arasında pozitif ilişki gösterildi. Bizim

çalışmamızda D vitamini düzeyi ile spirometrik ölçümler arasında ilişki saptanmamasının nedeni ölçümlerin alevlenme dönemleri dışında yapılmış olması, çalışma grubumuzun SFT yapma kapasitesi daha sınırlı olan küçük yaştaki çocuklardan oluşması ile açıklanabilir. Lewis ve ark. nın (35) plasebo kontrollü çalışmalarında 6-17 yaş arası D vitamini eksikliği olan astımlı hastalara bir yıl yüksek dozda D vitamini tedavisi başlandı. Bir yılın sonunda plasebo ve tedavi alan grupta D vitamini, spirometrik ölçümler ve ACT değerlerinde fark saptanmadı. Ancak ACT puanı ile serum 25(OH)D düzeyleri arasında pozitif ilişki gösterildi. Bu sonuçta astım yönetiminde D vitamini tedavisinin etkisi olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak; bu çalışmada astımlı çocuklarda D vitamini eksikliğinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek oranda olduğu gösterildi. Ayrıca D vitamini düzeyleri ve astım kontrol parametreleri arasında güçlü bir ters ilişki olduğu tespit edildi. D vitamini eksikliği ile astım şiddetinde artma, alevlenme sayısında artma ve astım kontrolünde kötüleşmenin ilişkili olduğu gösterildi. D vitamini düzeyleri ile C-ACT puanı arasında pozitif ilişki saptanırken FVC, FEV<sub>1</sub> ve FEV<sub>1</sub>/FVC arasında ilişki saptanmadı. Ancak D vitamini suplementasyon tedavisinin astım kontrolü ile astım klinik parametreleri ve solunum fonksiyon testleri üzerinde ne ölçüde etki yapabileceğini göstermek için, daha büyük örnek grupları ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın kısıtlılığı olarak çalışma grubumuz göreceli olarak küçük olması (n= 230), diyet ile alınan D vitamininin etkisinin değerlendirmeye alınmaması, D vitamini düzeyleri ile eş zamanlı parat hormon düzeyi bakılması gerektiği ancak bunun yapılamaması sayılabilir.

## KAYNAKLAR

- 2014 GINA Report, Global strategy for asthma management and prevention. Updated December 2011. Available from: <http://www.ginasthma.org/GINA-Report,-Global-Strategy-for-Asthma-Management-and-Prevention>.
- Brehm JM. Vitamin D and asthma-life after VIDA? *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:461.
- Bozzetto S, Carraro S, Giordano G, Boner A, Baraldi E. Asthma, allergy and respiratory infections: The vitamin D hypothesis. *Allergy* 2012; 67:10-7.
- Bener A, Ehlayel MS, Tulic MK, Hamid Q. Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;157:168-75.
- Cassim R, Russell MA, Lodge CJ, Lowe AJ, Koplin JJ, Dharmage SC. The role of circulating 25 hydroxyvitamin D in asthma: A systematic review. *Allergy* 2015;70:339-54.
- Rajabbik MH, Lotfi T, Alkhaled L, Fares M, El-Hajj Fuleihan G, Mroueh S, et al. Association between low vitamin D levels and the diagnosis of asthma in children: A systematic review of cohort studies. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10:31.
- Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, Hauk PJ, Goleva E, Leung DY. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:995-1000.
- Della Giustina A, Landi M, Bellini F, Bosoni M, Ferrante G, Onorari M, et al. Vitamin D, allergies and asthma: Focus on pediatric patients. *World Allergy Organ J* 2014;7:27.
- Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, Hollis BW, Strunk RC, Zeiger RS, et al. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126 :52-8.
- Ehlayel M, Bener A, Sabbah A. Is high prevalence of vitamin D deficiency evidence for asthma and allergy risks? *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2011;43:81-8.
- Freishtat RJ, Iqbal SF, Pillai DK, Klein CJ, Ryan LM, Benton AS, et al. High prevalence of vitamin D deficiency among inner-city African American youth with asthma in Washington, DC. *J Pediatr* 2010;156:948-52.
- Brehm JM, Acosta-Pérez E, Klei L, Roeder K, Barmada M, Boutaoui N, et al. Vitamin D insufficiency and severe asthma exacerbations in Puerto Rican children. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:140-6.
- Tolppanen A, Sayers A, Granell R, Fraser WD, Henderson J, Lawlor DA. Prospective Association of 25-Hydroxyvitamin D3 and D2 with Childhood lung function, Asthma, wheezing, and flexural dermatitis. *Epidemiology* 2013;24:310-9.
- Van Oeffelen A, Bekkers M, Smit H, Kerkhof M, Koppelman G, Haveman - Nies A, et al. Serum micronutrient concentrations and childhood asthma: The PIAMA birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:784-93.
- Dogru M, Kirmizibekmez H, Yesiltepe Mutlu RG, Aktas A, Ozturkmen S. Clinical effects of vitamin D in children with asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;164:319-25.
- Menon J, Maranda L, Nwosu BU. Serum 25-hydroxyvitamin D levels do not correlate with asthma severity in a case-controlled study of children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25:673-9.
- Chinellato I, Piazza M, Sandri M, Peroni DG, Cardinale F, Piacentini GL, et al. Serum vitamin D levels and exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Eur Respir J* 2011;37:1366-70.
- Hamzaoui A, Maalmi H, Berraies A, Tanguouru E, Ammar J, Abid H, et al. The impact of vitamin D deficiency on immune T cells in asthmatic children: a case – control study. *J Asthma Allergy* 2012;5:11-9.



19. Gergen PJ, Teach SJ, Mitchell HE, Freishtat RF, Calatroni A, Matsui E, et al. Lack of a relation between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and asthma in adolescents. *Am J Clin Nutr* 2013;97:1228-34
20. Gupta A, Sjoukes A, Richards D, Banya W, Hawrylowicz C, Bush A, et al. Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1342-9.
21. Brehm JM, Celedón JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E, et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:765-71.
22. Uysalol M, Mutlu LC, Saracoglu GV, Karasu E, Guzel S, Kayaoglu S, et al. Childhood asthma and vitamin D deficiency in Turkey: Is there cause and effect relationship between them? *Ital J Pediatr* 2013;39:78.
23. Liu LL, Gallaher MM, Davis RL, Rutter CM, Lewis TC, Marcuse EK. Use of a respiratory clinical score among different providers. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37: 243-8.
24. Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, Mahr T, Ostrom N, Burgess S, et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:817-25.
25. Greer FR. 25-Hydroxyvitamin D: functional outcomes in infants and young children. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:529S-33S.
26. Guillot X, Semerano L, Saidenberg-Kermanac'h N, Falgarone G, Boissier MC. Vitamin D and inflammation. *Joint Bone Spine* 2010;77:552-7.
27. Kolokotroni O, Papadopoulou A, Middleton N, Kouta C, Raftopoulos V, Nicolaidou P, et al. Vitamin D levels and status amongst asthmatic and non-asthmatic adolescents in Cyprus: A comparative cross-sectional study. *BMC Public Health* 2015;15:48.
28. Hatami G, Ghasemi K, Motamed N, Firoozbakht S, Movahed A, Farrokhi S. Relationship between Vitamin D and childhood Asthma: A Case – Control Study. *Iranian Journal of Pediatrics* 2014;24:710-4.
29. Chinellato I, Piazza M, Sandri M, Peroni D, Piacentini G, Boner AL. Vitamin D serum levels and markers of asthma control in Italian children. *J Pediatr* 2011;158:437-41.
30. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2009;169:384-90.
31. Alyasin S, Momen T, Kashef S, Alipour A, Amin R. The relationship between serum 25 hydroxy vitamin D levels and asthma in children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3:251-5.
32. Mansbach JM, Ginde AA, Camargo CA Jr. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D? *Pediatrics* 2009;124:1404-10.
33. Korn S, Hübner M, Jung M, Blettner M, Buhl R. Severe and uncontrolled adult asthma is associated with vitamin D insufficiency and deficiency. *Respir Res* 2013;14:25.
34. Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin d and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest* 2005;128:3792-8.
35. Lewis E, Fernandez C, Nella A, Hopp R, Gallagher JC, Casale TB. Relationship of 25-hydroxyvitamin D and asthma control in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:281-2.