

Hışiltılı çocuklarda serum D vitamini, folik asit ve B12 düzeyi

Serum vitamin D, folic acid and B12 levels in wheezy children

Mehmet TÜRE¹, C. Dost ZEYREK¹, Abdurrahim KOÇYİĞİT²

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye
Department of Pediatric Allergy and Immunology, Faculty of Medicine, Harran University, Sanliurfa, Turkey

² Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye
Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Harran University, Sanliurfa, Turkey

ÖZ

Giriş: Vitamin D, B12 ve folik asit eksikliği veya fazlalığının hem astımla hem de tekrarlayan wheezing ataklarıyla ilişkili olduğunu bildiren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmada vitamin D, B12 ve folik asit eksikliğinin tekrarlayan hışiltı ataklarıyla ilişkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya en az üç kez hışiltı geçirme öyküsüyle başvuran ve yapılan tetkiklerde sekonder bir neden saptanmayan 0-3 yaş arasındaki 107 çocuk ile benzer yaş grubunda sağlıklı 86 çocuk alındı. Bütün hastalara ve kontrol grubuna demografik özellikleri ve risk etkenlerini içeren bir anket uygulandı. Hastaların ve kontrol grubunun serum 25 OH D3, B12 ve folik asit düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Her iki grubun yaş ve cinsiyet dağılımı benzerdi. Ortalama serum 25 OH D3 düzeyi hasta grubunda 26.64 ± 11.01 ng/mL, kontrol grubunda ise 33.98 ± 10 ng/mL olarak saptandı ($p < 0.001$). Vitamin D eksikliği hasta grubunda 45 (%42), kontrol grubunda 15 (%17.4) çocukta saptandı ($p = 0.0002$). İki grup arasında serum B12 ve folik asit düzeyleri arasında fark saptanmadı ($p = 0.78$ ve $p = 0.60$)

Sonuç: Hışiltılı çocuklarda D vitamini alımının kontrol grubuna göre düşük olması ve serum vitamin D düzeyinin anlamlı derecede düşük saptan-

ABSTRACT

Objective: There are studies which determine the connection between deficiency or surplus of serum vitamin D, folic acid and B12, asthma and wheezing attacks. This study aimed to determine whether or not there was any significant connection between serum vitamin D, folic acid and B12 levels and recurrent wheezing attacks.

Materials and Methods: One hundred and seven children aged 0-3 years who presented with a history of at least 3 episodes of wheezing and no secondary causes, and 86 healthy children in similar age group were included in this study. A questionnaire was applied which examined the sociodemographic characteristics and risk factors of the children and their families. Serum 25 OH D3, folic acid and B12 levels of the patients and the control group were measured.

Results: The two groups were similar in respect of age or gender. The mean serum 25 OH D3 level was 26.64 ± 11.01 ng/mL in the patient group and 33.98 ± 10 ng/mL in the control group ($p < 0.001$). Vitamin D deficiency was found to be 45 (42%) children in the patient group, and 15 (17.4%) children in the control group ($p = 0.0002$). No statistically significant difference was seen between

ması tekrarlayan hışıltı ataklarının etyolojisinde rolü olabileceğine işaret etmektedir. Bu bulgu, güneşli bölgede de olsa çocuklarda D vitamini alımına dikkat edilmesi ve gerekirse serum düzeyinin kontrol edilmesi gerektiğini göstermektedir. Literatürde değişik sonuçlar bildirilen B12 ve folik asit eksikliğiyle tekrarlayan hışıltı atakları arasında ise ilişki saptamadık. Bu konuda ileri çalışmalara gereksinim vardır.

(*Asthma Allergy Immunol 2013;11:169-177*)

Anahtar kelimeler: Vitamin D, folik asit, B12 vitamini, hışıltı, çocuk

Geliş Tarihi: 11/07/2013 • Kabul Ediliş Tarihi: 23/08/2013

GİRİŞ

Son yıllarda astım ve atopi gelişiminde beslenmenin etkisi üzerine dikkat çekilmekte ve mikrobelerin diyetdeki alımındaki değişikliğin önemli bir faktör olabileceği ileri sürülmektedir^[1,2]. Vitamin D başta olmak üzere B12 ve folik asit eksikliğinin hem astım hem de tekrarlayan hışıltı ataklarıyla ilişkili olduğunu bildiren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır^[3,5]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda hormon gibi etki eden D vitamininin kemik metabolizması dışındaki organların fonksiyonlarında da önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Vitamin D, doğal immün sistemde antimikrobiyal fonksiyonları desteklerken inflamatuvar aktivitesini ve adaptif immün yanıtı başlatma kapasitesini azaltır. Vitamin D3'ün düzenlediği antimikrobiyal katyonik peptidler, defensin- beta-2 ve 4'ün, vitamin D tedavisiyle aktivasyonunun solunum yolu patojenlerine karşı antimikrobiyal aktiviteyi artırdığı gösterilmiştir^[6]. Ayrıca, allerjik hastalıklardaki artışla vitamin D eksikliği arasındaki ilişkinin, vitamin D'nin regülatuar T hücreler üzerine olan etkisiyle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür^[7].

Folik asit tek karbon ünitelerini sağlayarak nükleik asit ve protein sentezinde çok önemli bir rol oynar ve bu yüzden yetersiz folat alımı

the groups in B12 or folic acid levels ($p= 0.78$, $p= 0.60$, respectively).

Conclusion: The vitamin D intake and the serum vitamin D level were lower in the children with recurrent wheezing compared to the control group which indicate that deficiency of vitamin D may have a role in the etiology of recurrent attacks of wheezing. This evidence proved that the vitamin D intake, and if needed, the serum level need to be controlled. No relationship was determined between the deficiency of B12 and folic acid and recurrent wheezing attacks. There is a need for further studies on the subject of B12 and folic acid.

(*Asthma Allergy Immunol 2013;11:169-177*)

Key words: Vitamin D, folic acid, vitamin B12, wheezing, children

Received: 11/07/2013 • Accepted: 23/08/2013

immün yanıtı anlamlı derecede değiştirir. Vitamin B12'de bu karbon metabolizması için ko-faktör görevi görür^[8].

Folik asit T-lenfosit fonksiyonları ve T-lenfositlerin timusta maturasyonu için çok önemlidir. Folat eksikliğinin hücre aracılı yanıtı değiştirerek dolaşımdaki CD8+ T lenfosit oranını azalttığı ve böylece infeksiyonlara yatkınlığı artırdığı bilinmektedir^[9]. Epigenetik olarak folat metabolizması DNA metilasyonunu ciddi bir şekilde etkiler. Atopiyle ilişkili olan Th2'de polarizasyon gelişmesi, DNA metilasyonu ile T hücre farklılaşmasıyla sonuçlanabilir^[10]. Bu mikrobelerin yeterli alınması Th2 aracılı immün yanıtı, proinflamatuvar Th1 sitokin aracılı immün yanıtı değiştirir^[11]. Düşük serum folat düzeyinin atopi, yüksek total IGE düzeyi ve hışıltı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir^[4].

Çalışmamızda vitamin D, B12 ve folik asit eksikliğinin tekrarlayan hışıltı ataklarıyla ilişkisi araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya kasım-mart ayları arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji ve İmmünoloji Polikliniğine en az üç kez hışıltı geçirme öyküsüyle başvuran 0-3 yaş arasında-

ki 107 çocuk ile benzer yaş grubunda genel çocuk polikliniğine başvuran atopik hastalık öyküsü ve hışıltısı olmayan, büyüme ve gelişmesi yaşına uygun, sağlıklı 96 çocuk alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- 0-3 yaş arasında olması,
- En az üç hışıltı atağının olması,
- Büyüme ve gelişiminin yaşına uygun olması,
- Çalışmaya alındığı sırada ya da dört hafta öncesinde sistemik steroid almaması,
- Semptomsuz dönemlerinde yakınmalarının olmamasıdır.
- Hışıltıyı açıklayacak başka bir hastalığının olmaması,
- İnfeksiyonla tetiklenen hışıltı ataklarının olmasıdır.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Prematüre doğum (37 hafta altı) öyküsü olması,
- Büyüme ve gelişme geriliği olması,
- Yoğun bakıma yatış gerektiren ağır hışıltı atağı olması,
- Kistik fibrozis, bronkopulmoner displazi, tüberküloz, konjenital malformasyonlar, yabancı cisim aspirasyonu, immünyetmezlik, konjenital kalp hastalığı olması,
- Raşitizme ait herhangi bir klinik bulgunun olması,
- Antikonvülzan ilaç kullanımının olmasıdır.

Araştırmaya katılmayı kabul eden ailelere çocuğun öz geçmişi, soy geçmişi, beslenme öyküsü, sosyoekonomik durumuyla ilgili soruların yer aldığı anket uygulandı.

Hasta grubunda ayrıntılı öykü alınarak yakınmalarının ne zaman başladığı, kaçınıcı hışıltı atağı olduğu, ebeveynde ve çocukta atopik hastalık olup olmadığı, hışıltı açısından risk faktörlerinin varlığı ve D vitamini desteği soruldu (9-12 aya kadar günde 3 damla D vita-

mini vermek düzenli kullanım olarak kabul edildi). Ayrıca, annenin giyim tarzı sorgulanarak başın örtülü olması ve uzun kollu giysi giymesi kapalı giyim tarzı olarak değerlendirildi.

Bütün çocuklardan periferik kan alınarak serum 25 OH D3, folik asit, B12 düzeyine bakıldı. Biyokimya tüplerine alınan serum örneklerinde serum 25 OH D3, folik asit, B12 düzeyi ölçümü Roche Diagnostic Modular Analytics E170 cihazında, ECLIA (Elektrokemilüminesans immünojenik test) yöntemiyle yapıldı. Serum 25 (OH)D düzeyi ≤ 10 ng/mL ciddi vitamin D eksikliği, 10-25 ng/mL vitamin D eksikliği, 25-80 ng/mL optimal vitamin D düzeyi, ≥ 80 ng/mL vitamin D toksisitesi ihtimali olarak kabul edildi. Serum B12 vitamin seviyesinin 200 pg/mL'nin altında olması eksiklik olarak kabul edildi. Serum folat vitamin seviyesinin > 5.38 ng/mL olması normal değer olarak kabul edildi^[12]. Ayrıca, tam kan sayımı yapıldı ve Ca, P ve alkalin fosfat (ALP) düzeyleri ölçüldü. Hasta grubundaki çocuklarda yaygın görülen inhalen allerjenlere (ev akarları, mantarlar, ağaçlar, otlar ve hayvan tüyleri) karşı spesifik IgE CAP FEIA (Pharmacia, Uppsala, Sweden) metoduyla yapıldı. Ölçülen değer 0.35 kUa/L'den büyük ise pozitif olarak kabul edildi. İmmünglobulin G, A, M ve E düzeyleri ölçüldü. Ter testi yapıldı ve PA akciğer grafisi çekildi.

Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı alındı. Hasta yakınlarına çocuklarda görülen hışıltı ve çalışmanın içeriği hakkında bilgi verildi. Çalışmaya alınan her çocuk için yasal velilerinden "bilgilendirilmiş olur formu" alındı.

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen veriler Windows SPSS 11.5 bilgisayar programında analiz edildi. Değerler "Ortalama \pm standart sapma (SD)" olarak verildi. Değerlendirme sonucunda kategorik veriler, Pearson's ki-kare ve Fisher's exact testiyle karşılaştırıldı. Verilerin dağılımına göre gruplar arası karşılaştırmalarda parametrik veriler student t-testiyle nonparametrik veriler Mann Whitney-U testiyle değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 107 hışıltılı çocuk hastanın 72 (%67.2)'si erkek, 35 (%32.8)'i kız olup, ortalama yaşları 23.36 ± 6.57 ay idi. Erkek/kız oranı 2/1 olarak bulundu. Hastaların 49 (%56.9)'u erkek, 37 (%43.1)'si kız toplam 86 çocuk kontrol grubunu oluşturdu. E/K oranı 1.3/1 olarak bulundu. Hışıltılı çocuklar ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 1).

Hasta grubunun 34 (%31.7)'ünde, kontrol grubunun 23 (%26.7)'ünde akrabalık mevcuttu. Doksan altı (%89.7) hastanın annesi kapalı giyiniyordu; 13 (%12.1)'ünde atopi vardı (Tablo 2).

Hasta ve kontrol grupları arasında beslenme şekli, vitamin D'nin düzenli veya düzensiz kullanımını arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3).

Hasta grubunun ortalama 25 OH D3 düzeyi 26.64 ± 11.01 ng/mL, kontrol grubunun 33.98 ± 10 ng/mL idi. İki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0.001$) (Tablo 4).

Hasta grubunun %42'sinde, kontrol grubunun ise %17.4'ünde 25 OH D3 eksikliği saptandı ($p = 0.0002$). Hasta grubunun 6 (%5.7)'sında ciddi 25 OH D3 eksikliği mevcutken kontrol grubunda saptanmadı. Hasta ve kontrol grubunun 25 OH D3 düzeylerinin cid-

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri*

	Hasta (n= 107)	Kontrol (n= 86)	p
Yaş (ay)	23.36 ± 6.57	22.10 ± 9.90	0.29
Cinsiyet (E/K)	72/35	49/37	0.14
Kilo (kg)	12.17 ± 1.54	11.78 ± 2.24	0.67
Boy (cm)	83.80 ± 5.87	82.36 ± 4.65	0.78

* Değerler ortalama \pm SS olarak verilmiştir.

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun risk faktörlerinin karşılaştırılması

	Hasta (n= 107)	Kontrol (n= 86)	p
Gelişim (NG/GG)	96/11	79/7	0.61
Giyim tarzı (Açık/Kapalı)	11/96	6/80	0.42
Sigara (Var/Yok)	39/68	27/59	0.46
Atopi (Var/Yok)	13/94	0/86	0.001
Akrabalık (Var/Yok)	34/73	23/63	0.44

NG: Normal gelişim, GG: Gelişme geriliği.

Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının risk faktörlerinin karşılaştırılması*

	Hasta (n= 107)	Kontrol (n= 86)	p
Anne sütü alma süresi (ay)	10.2 ± 6.4	11.4 ± 5.3	0.41
İnek sütü başlama zamanı (ay)	10.3 ± 4.2	8.2 ± 5.4	0.24
Ek gıda başlama zamanı (ay)	5.2 ± 1.1	5.3 ± 1.1	0.76
Vitamin D kullanımı			0.35
Düzenli	64 (%59.8)	57 (%66.2)	
Düzensiz	43 (%40.2)	29 (%33.8)	

* Değerler ortalama \pm SS olarak verilmiştir.

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunda 25 OH D3, B12 ve folatın ortalama düzeyleri

	Hasta (n= 107)	Kontrol (n= 86)	p
25 OH D3 (ng/mL)	26.64 ± 11.01	33.98 ± 10	< 0.001
B12 (pg/mL)	416.32 ± 136.05	408.86 ± 189.26	0.78
Folat (ng/mL)	15.02 ± 4.25	14.67 ± 5.23	0.60

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunda 25 OH D3'ün ciddi eksiklik, eksiklik ve optimal düzeylerinin karşılaştırılması*

	Hasta (n= 107) (%)	Kontrol (n= 86) (%)	p
Ciddi eksiklik	6 (5.6)	0 (0)	0.02
Eksiklik	39 (36.4)	15 (16.7)	0.002
Optimal	61 (57.0)	71 (83.3)	< 0.001

* Değerler ortalama ± SS olarak verilmiştir.

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun serum Ca, P, ALP ve 25 OH D3 düzeyleri*

	Hasta (n= 107)	Kontrol (n= 86)	p
25 OH D3 (ng/mL)	26.64 ± 11.01	33.98 ± 10	< 0.001
Ca (pg/mL)	9.8 ± 0.3	10.3 ± 0.2	0.09
Fosfor (ng/mL)	5.5 ± 0.3	5.4 ± 0.3	0.8
ALP (IU/L)	188.5 ± 52.3	183.6 ± 39.8	0.62

* Değerler ortalama ± SS olarak verilmiştir.

di eksiklik, eksiklik ve optimal düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu (Tablo 5).

İki grup arasında B12 ve folat için anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4).

Hasta grubunun serum 25 OH D3, B12 ve folat düzeyleriyle total eozinofil sayısı ve serum IgE düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.

Hasta ve kontrol gruplarında Ca, P, ALP ve 25 OH D3 düzeyleri değerlendirildiğinde Ca, P ve ALP her iki grupta yaşa göre normal sınırlardaydı ve iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 6).

TARTIŞMA

Astım ve allerjik hastalıklarda son birkaç dekatta görülen yüksek artışın batı tipi yaşam tarzı ile bağlantılı olduğu ileri sürülmektedir^[13]. Son yıllarda beslenmenin astım ve atopiye etkisi büyük ilgi görmektedir. Başta D vitamini ol-

mak üzere mikrobesein alımındaki değişikliklerin önemli bir faktör olabileceği düşünülmektedir^[1,2]. Hasta ve kontrol grubunun serum 25 OH D3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. Adana'da Durmaz'ın hışıltılı çocuklarda yaptığı çalışmada hasta grubunun 25 OH D3 düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır^[14].

Prenatal vitamin D düzeyinin fetal akciğerin ve immün sistemin gelişimini etkilediği düşünülmektedir. Bu nedenle vitamin D eksikliğinin okul öncesi dönemde görülen hışıltıda predispozan faktör olabileceği ileri sürülmektedir^[15,16]. Camargo ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada vitamin D düzeyi düşük annelerden doğan çocuklarda üç yaşta yineleyen hışıltı sıklığı daha yüksek saptanmıştır^[15]. Yeni Zelanda doğum kohort çalışmasında göbek kordonunda düşük serum 25 OH D3 düzeyinin ço-

çocuklarda hışıltı riskini artırdığı saptanmıştır^[17]. Gebelikte annenin D vitamini alımıyla erken çocukluk çağı hışıltısı arasında ters ilişki olduğu, çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir^[5,18]. Hışıltılı çocuklarda rikets sıklığı, rikets tanısı konulan çocuklarda da hışıltı sıklığının daha yüksek olduğu saptanmıştır^[19]. Ayrıca, hışıltılı çocuklarda düşük serum 25 OH D3 düzeylerinin viral koinfeksiyonlardaki artışla birlikte olduğu gösterilmiştir^[20]. Yeni yapılan çalışmalar vitamin D'nin immün sistemin çeşitli hücreleri üzerinde sitokin düzenleyici etkisi olduğunu göstermiştir^[20]. Bu çalışmalarda vitamin D'nin T hücre proliferasyonunu, Th1 sitokin salınımını, Th2 yanıtını ve Th17 sitokin salınımını inhibe ettiğini; buna karşın immünregülatuar fonksiyonu olan IL-10 ve TGF- β 'yı artırdığı saptanmıştır. Vitamin D'nin antimikrobiyal peptidler olan katelisin ve defensin- beta-2 ve 4'ün salınımını artırdığı saptanmıştır^[22]. Bu peptidlerin vitamin D tedavisiyle aktivasyonunun solunum yolu patojenlerine karşı antimikrobiyal aktiviteyi artırdığı gösterilmiştir^[23]. Bu veriler vitamin D'nin solunum yolu virüsleri, bronşiyolit ve tekrarlayan hışıltı atakları üzerinde rol oynayabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda vitamin D düzeyinin ciddi eksikliği hasta grubunda 6 (%5.7) olguda saptanırken kontrol grubunda saptanmadı. Bu bulgu vitamin D düzeyinin de önemli olabileceğini düşündürmektedir. Fakat hastalar düzenli izlenemediği için vitamin D düzeyiyle hastalığın şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendiremedik.

Çalışmamızda hışıltılı çocuklar ile kontrol grubu arasında serum 25 OH D3 düzeyini etkileyebilecek yaş, cinsiyet, kilo, boy ve giyim tarzı açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı. Vitamin D'nin kaynağı güneş ışınları ve diyetdir. Kasım-mart aylarında yetersiz ultraviyole ışınları olması, cilt kanserinden korunma amaçlı güneş kremlerinin kullanımı ve son yıllarda görülen yaşam tarzı değişiklikleriyle dışarıda daha az zaman geçirilmesi ve kültürel nedenlerle kapalı giysiler giymenin vitamin D eksikliğine neden olduğu ileri sürülmektedir^[24]. Ülkemizde sağlıklı süt çocuklarında se-

rum 25 OH D3 düzeyinin araştırıldığı bir çalışmada kapalı giyim tarzı olan annelerin bebeklerinin %46'sının serum 25 OH D3 düzeyleri düşük bulunmuştur^[25]. Yukarıda bahsedilen Durmaz tarafından yapılan çalışmada hışıltılı çocukların annelerinde kapalı giyim tarzının kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla olduğu bildirilmiştir^[14]. Adana gibi güneşli olan bir bölgede hasta ve kontrol grubu arasında giyim tarzı açısından anlamlı fark görülmemesinin nedeni güneşli havalarda annelerin açık veya daha ince giyim tarzı benimsemeleri ve diyetle yeterli vitamin D takviyesi almaları olabilir. Ayrıca, istatistiksel olarak fark olmaması olgu sayısı ile ilişkili olabilir. Çünkü çalışmamızda kontrol ve hasta grubundaki toplam 203 olgudan kapalı giyinen 186 (%91.6) annenin 6 (%3.2)'sının çocuğunda ciddi vitamin D eksikliği görüldü. Kapalı giyinmeyen 17 (%8.4) annenin çocuğunda ise ciddi vitamin D eksikliği görülmedi. Fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Daha yüksek olgu sayısı bize bu konuda daha sağlıklı fikir verebilir.

İki grup arasında anne sütüyle beslenme süresi, ek gıda başlama zamanı, vitamin D'nin düzenli veya düzensiz kullanımı, sigara maruziyeti arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Düzenli ve düzensiz vitamin D kullananlar arasında anlamlı fark görülmemesinin nedeni düzensiz D vitamini aldığı kabul edilen hastalara daha önce yüksek doz D vitamini verilmesi olabilir.

Çoğu toplumda yetersiz vitamin D düzeyi durumunda sıklıkla rikets ve osteomalazi bulguları ortaya çıkmadan solunum yolu viral enfeksiyonları gibi diğer klinik bulgular olmaktadır^[26]. Bizim çalışmamızda da hastalarımızın fizik muayenelerinde rikets bulguları saptanmadı ve Ca, P, ALP değerleri yaşa göre normal olarak bulundu.

Çalışmamızda hışıltılı çocuklarda serum 25 OH D3 değerleriyle periferik kanda total eozinofil sayısı ve serum IgE düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Brehms ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada astımlı okul çocuklarında serum 25 OH D3 düzeyleriyle total IgE, eozinofil sayısı, hastanede yatış

sıklığı ve hava yolu artmış duyarlılığı arasında anlamlı negatif ilişki saptanmıştır^[27]. Erişkinlerde yapılan bir başka çalışmada ise artmış IgE düzeyiyle hem düşük hem de yüksek serum 25 OH D3 düzeyleri arası ilişki gösterilmiştir^[28]. Bizim çalışmamızda herhangi bir ilişki saptanmamasının nedeni olarak hasta grubumuzun çoğunluğunun virüs ile tetiklenen hışıltı olması ve viral hışıltıda IgE ve eozinofil sayısının büyük ölçüde normal olması düşünüldü.

Ülkemizde subklinik vitamin D yetersizliği yaygın olarak gözlenmekte ve yetersizliğin yarattığı sonuçlar bebek ve çocuk sağlığını olumsuz etkilemektedir^[29]. Bizim bulgumuzda, ülkemizde çocukluk yaş grubunda vitamin D düzeylerinin genel olarak yetersiz olduğunu bildiren çalışmaları destekler yöndedir. Tedaviyle ulaşılması hedeflenen serum 25 OH D3 düzeyleri genel olarak 30-50 ng/mL olarak kabul edilmektedir^[30]. Vitamin D'nin artık sadece çocuklarda riketsi önlemek için gerekli bir vitamin değil, tüm yaş gruplarında genel sağlık ve iyilik hali için gerekli olduğu anlaşılmıştır. Bu nedenle tüm yaşam boyunca yeterli vitamin D desteğinin sağlanması gerektiği düşünülmektedir. Fakat standart doz olarak kabul edilen 400 Ü düzenli D vitamini alımının serum vitamin D düşüklüğünü engellemediği ileri sürülmektedir^[31]. Çocuk ve erişkinlerde yeterli alımın ne olması gerektiği yeniden belirlenmelidir. Özellikle ılıman iklimlerde kış aylarında solar radyasyon azalmasıyla paralel tüm yaş gruplarında D vitamini seviyesi yetersiz düzeylere düşmektedir. Bu dönemlerde düşük D vitamini düzeyleri solunum yolu viral infeksiyonlarında artışa neden olabilir. Bu dönemlerde en azından D vitamini düzeylerini yaz seviyelerine çıkaracak miktarda (800-1000 IU/gün) D vitamini takviyesi koruyucu veya tedavi edici rol oynayabilir^[32]. Çocuklarda güneş ışınlarına maruz kalış süresi ve vitamin D desteği için uygun dozun ve sürenin ne olması gerektiği konusunda yeni rehberlere ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun ortalama serum B12 düzeyleri arasında istatis-

tiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. İki grup arasında serum B12 düzeyi düşük olgu sayısı açısından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. İki grubun folat düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ve folik asit düzeyi düşük olgu saptanmadı.

Epigenetik olarak folik asit metabolizması DNA metilasyonunu ciddi bir şekilde etkiler. Atopiyle ilişkili olan Th2'de polarizasyon gelişmesi DNA metilasyonu ile Th farklılaşmasıyla sonuçlanabilir^[11].

Folik asit T-lenfosit fonksiyonları ve T-lenfositlerin timusta maturasyonu için çok önemlidir. Folat eksikliği T-lenfosit yanıtını azaltarak lökositlerin öldürücü infeksiyonlara karşı üretimini ve yanıtını bozar. Bu, immün sistemin infeksiyonlara karşı direncini düşürür^[9].

B12 homosisteinin metionine remetilasyonunda kofaktör olarak gereklidir. Metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) genindeki (C677T) fonksiyonel polimorfizm enzimatik aktivitenin azalmasına ve folat metabolizmasının değişimine yol açar. MTHFR-C677T genindeki polimorfizm azalmış serum B12 düzeyiyle ilişkilidir^[33]. Yapılan bazı çalışmalarda atopi prevalansı MTHFR(C677T) genotipiyle ilişkili bulunmuştur^[34,35].

Fakat B12 ve folik asidin astım ve tekrarlayan hışıltı üzerine etkisi konusunda farklı sonuçlar bildirilmiştir^[36-39].

Sonuç olarak; hışıltılı çocuklarda D vitamini alımının kontrol grubuna göre düşük olması ve serum vitamin D düzeyinin anlamlı derecede düşük saptanması tekrarlayan hışıltı ataklarının etyolojisinde rolü olabileceğine işaret etmektedir. Ayrıca, Şanlıurfa gibi bol güneşli bir bölgede bu kadar çok sayıda vitamin D düzeyi düşüklüğü saptanması dikkat çekicidir. Bu bulgumuz güneşli bölgede de olsa çocuklarda D vitamini alımına daha fazla dikkat edilmesi ve gerekirse serum düzeyinin kontrol edilmesi gerektiğini göstermektedir. B12 ve folik asit eksikliğiyle tekrarlayan hışıltı atakları arasında ise ilişki saptanmadı. Yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar

bildirilmekte ve bu konuda kesin bir sonuca ulaşılamadığı görülmektedir. B12 ve folik asit konusunda daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: Systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:724-33.
2. van Oeffelen AA, Bekkers MB, Smit HA, Kerkhof M, Koppelman GH, Haveman-Nies A, et al. Serum micronutrient concentrations and childhood asthma: the PI-AMA birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:784-9.
3. Matsui EC, Matsui W. Higher serum folate levels are associated with a lower risk of atopy and wheeze. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1253-9.
4. Thuesen BH, Husemoen LL, Ovesen L, Jorgensen T, Fenger M, Gilderson G, et al. Atopy, asthma, and lung function in relation to folate and vitamin B12 in adults. *Allergy* 2010;65:1446-54.
5. Camargo CA, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007;85:788-95.
6. Dimeloe S, Nanzer A, Ryanna K, Hawrylowicz C. Regulatory T cells, inflammation and the allergic response-The role of glucocorticoids and vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;120:86-95.
7. Litonjua AA. Childhood asthma may be a consequence of vitamin D deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:202-7.
8. Maggini S, Wintergerst ES, Beveridge S, Hornig DH. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *Br J Nutr* 2007;98(Suppl 1):S29-35.
9. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr Metab* 2007;51:301-23.
10. Miller RL, Ho SM. Environmental epigenetics and asthma: current concepts and call for studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:567-73.
11. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr Metab* 2007;51:301-23.
12. Nicholson JF, Pesce MA. Reference ranges for laboratory tests and procedures. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000:2179-303.
13. Pearce N, Douwes J. Lifestyle changes and childhood asthma. *Indian J Pediatr* 2013;80(Suppl 1):S95-9.
14. Durmaz C. 6-36 ay arası hışiltılı çocuklarda serum vitamin D düzeyi. Uzmanlık tezi, T.C. Başkent Üniversitesi Adana Uygulama Araştırma Merkezi Çocuk Allerji Bölümü, Adana, 2011.
15. Zosky GR, Berry LJ, Elliot JG, James AL, Gorman S, Hart PH. Vitamin D deficiency causes deficits in lung function and alters lung structure. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1336-43.
16. Devereux G. Early life events in asthma-diet. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:663-73.
17. Camargo CA Jr, Ingham T, Wickens K, Thadhani R, Silvers KM, Epton MJ, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics* 2011;127:e180-7.
18. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr* 2007;85:853-9.
19. El-Radhi AS, Majeed M, Mansor N, Ibrahim M. High incidence of rickets in children with wheezy bronchitis in a developing country. *J R Soc Med* 1982;75:884-7.
20. Jartti T, Olli O, Mansbach JM, Vuorinen T, Camargo CA. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with increased risk of viral coinfections in wheezing children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1074-76.
21. Baeke F, Korf H, Overbergh L, van Etten E, Verstuyf A, Gysemans C, et al. Human T lymphocytes are direct targets of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the immune system. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121:221-7.
22. Adams JS, Ren S, Liu PT, Chun RF, Lagishetty V, Gombart AF, et al. Vitamin D-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *J Immunol* 2009;182:4289-95.
23. Dimeloe S, Nanzer A, Ryanna K, Hawrylowicz C. Regulatory T cells, inflammation and the allergic response-The role of glucocorticoids and vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;120:86-95.
24. Dong Y, Pollock N, Stallman-Jorgensen IS, Gutin B, Lan L, Chen TC, et al. Low 25 hydroxyvitamin D levels in adolescents: race, season, adiposity physical activity, and fitness. *Pediatrics* 2010;125:1104-11.
25. Erçin S. 1-24 ay sağlıklı süt çocuklarında serum 25-OHD düzeyi. Uzmanlık tezi. T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği, İstanbul, 2008.
26. Walker VP, Modlin RL. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatr Res* 2009;565:106-13.

27. Brehm JM, Celedon JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunnighake 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.
28. Hypönen E, Berry DJ, Wyst M, Power C. Serum 25-hydroxyvitamin D and IgE-a significant but nonlinear relationship. *Allergy* 2009;64:613-20.
29. T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü Ana ve Çocuk Beslenmesi Programı.
30. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009;19:73-8.
31. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:381-400.
32. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health Consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1080-6.
33. Guinotte CL, Burns MG, Axume JA, Hata H, Urrutia TF, Alamilla A, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase 677C → T variant modulates folate status response to controlled folate intakes in young women. *J Nutr* 2003;133:1272-80.
34. Husemoen LL, Toft U, Fenger M, Jorgensen T, Johansen N, Linneberg A. The association between atopy and factors influencing folate metabolism: is low folate status causally related to the development of atopy? *Int J Epidemiol* 2006;35:954-61.
35. Granell R, Heron J, Lewis S, Smith GD, Sterne JA, Henderson J. The association between mother and child MTHFR C677T polymorphisms, dietary folate intake and childhood atopy in a population-based, longitudinal birth cohort. *Clin Exp Allergy* 2008;38:320-8.
36. Linneberg A, Husemoen LL, Nielsen NH, Madsen F, Frolund L, Johansen N. Screening for allergic respiratory disease in the general population with the ADVIA Centaur Allergy Screen Assay. *Allergy* 2006;61:344-8.
37. Murr C, Schroecksnadel K, Winkler C, Ledochowski M, Fuchs D. Antioxidants may increase the probability of developing allergic diseases and asthma. *Med Hypotheses* 2005;64:973-7.
38. Haberg SE, London SJ, Stigum H, Nafstad P, Nystad W. Folic acid supplements in pregnancy and early childhood respiratory health. *Arch Dis Child* 2009;94:180-4.
39. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Hirota Y. Maternal B vitamin intake during pregnancy and wheeze and eczema in Japanese infants aged 16-24 months: The Osaka Maternal and Child Health Study. *Ped Allergy Immunol* 2011;22:69-74.